

УДК 612.821-85:546

В. Н. Синицкий, Л. С. Ушеренкс, И. Д. Голова

ВЛИЯНИЕ ХЛОРISTOGO LITIJA NA XOLINOREAKTIVNIE STRUKTURY GOLOVNogo MOZGA

Несмотря на успешное применение солей лития с лечебной и профилактической целью при аффективных расстройствах разного генеза [2, 11, 13], механизм его действия до настоящего времени во многом остается неясным. Дискуссионным, в частности, остается вопрос о мозговых структурах и медиаторных системах, на которые преимущественно действуют ионы лития [1, 9, 13]. Проведенные нами ранее исследования [4, 5] позволили выяснить существенную роль в механизме центрального действия лития адренергических и серотонинергических образований лимбико-гипоталамо-ретикулярного комплекса, т. е. мозговых структур, которым придается в последнее время важное значение в интеграции эмоциональных реакций.

Целью нашей работы было дальнейшее изучение действия лития на центральную нервную систему. О характере изменений функционального состояния мозговых структур при введении хлористого лития судили по сдвигам их биоэлектрической активности и активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в оттекающей от мозга крови.

Методика исследований

Опыты проведены на 300 белых крысах-самках массой 250—300 г, возрастом 8—10 мес. Ориентацию электродов (серебряных в стеклянной изоляции, диаметр 0,2—0,25 мм) для отведения биотоков от разных образований мозга, а также хемотропов для микроинъекции хлористого лития в острых опытах на ненаркотизированных, но обездвиженных животных производили с помощью стереотаксического прибора по атласам Кенига, Клипеля [10], Фифковой и Маршалла [6], с использованием собственных поправочных коэффициентов. Электроды вводили в моторную область новой коры, дорсальный гиппокамп, базолатеральную и кортикомедиальную группу ядер миндалевидного тела, септум, преоптическую и латеральную область гипоталамуса, заднее гипоталамическое ядро, ретикулярное ядро покрышки мозга и хвостатое ядро. Контроль локализации глубинных электродов осуществляли на фронтальных срезах мозга после предварительного минимального электролитического разрушения мозговой ткани вокруг свободного от изоляции конца электрода постоянным током 2,5 мА в течение 15—20 с. Срезы мозга получали на замораживающем микротоме. Микроинъекции раствора хлористого лития с помощью специального устройства производили в разной концентрации, но всегда в одном объеме жидкости (0,006 мл).

Активность истинной АХЭ определяли спектрофотометрическим методом [7]. В качестве субстрата использовали ацетилхолин. Производилось измерение экстинкции желтого комплексного иона, образованного из тиохолина (в результате действия фермента) и последующей реакцией с сульфидрильным реагентом — дитиобиснитробензоатом. Расчет активности АХЭ представлен в молях гидролизованного субстрата в минуту. В связи с тем, что ко всем пробам добавляли строго одинаковое количество крови и эритроцитов, перерасчет на эритроциты не производили. Кровь для исследования АХЭ забирали из сагittalного венозного синуса головного мозга в динамике. В качестве контроля 18 животным производили внутриструктурные инъекции и вводили в брюшную полость физиологический раствор.

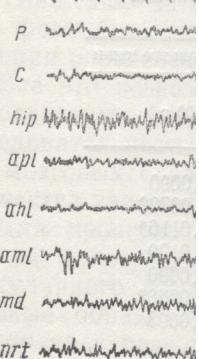
Результаты исследований и их обсуждение

Основной задачей первой серии опытов являлось изучение характера биоэлектрических сдвигов, возникающих в центральной нервной системе при введении лития в брюшную полость животным, и изменений активности АХЭ в оттекающей от мозга крови.

С этой целью в брюшную полость животных вводили 1 мг/100 г хлористого лития, что приблизительно соответствует оптимальной ра-

зовой дозе лития, стройств у людей.

Исследования вызывает трехфазных структурах го кающие сдвиги ак в гиппокампе жив в виде появления в



Нарушение биоэлектрической активности в брюшной полости

Отведения: *r* — теменная, *C* — оптическая область гиппокампа; *npt* — ядро амигдали; *apr* — медиальная преоптическая зона; *ahl* — ядро амигдали; *atm* — ядро амигдали; *md* — медиальная преоптическая зона; *ntt* — фон.

ти, амплитуда которых также отдельно

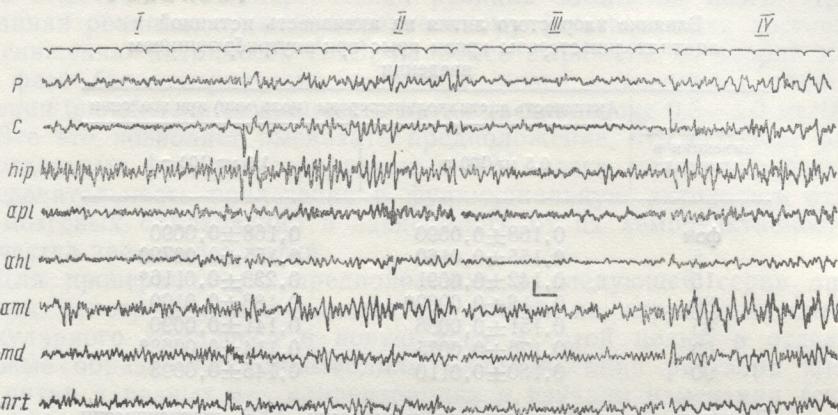
Несколько позже активности в гиппокампальной зоне пикоподобного ядра (лимбико-гиппокампальный комплекс ядер). В двигательном ядре вольно регулярно (40—50 мкВ). Некоторые ядра амигдали и хвостатого ядра ретикулярных ядрах

Одновременно с активностью АХЭ (0,006 моль/мин $p < 0,05$).

Вторая фаза начинается в 20—25 мин после введения в брюшную полость ядре, в латеральных гипоталамуса продолжительные (5—10 минут) и зированной активности, которая раняется на гиппокампе появляются безусловные сдвиги амплитуды, иногда в виде сдвигов в ядрах, миндалевидного ядрах, ковольтной быстрой гипоталамическом ядре (лимбико-гиппокампальный комплекс ядра)

зовой дозе лития, применяемой для профилактики аффективных расстройств у людей.

Исследованиями установлено, что указанная доза хлористого лития вызывает трехфазные изменения биоэлектрической активности в разных структурах головного мозга и закономерные, параллельно возникающие сдвиги активности АХЭ. В первые 5—15 мин после инъекции в гиппокампе животных была зарегистрирована реакция пробуждения в виде появления в нем регулярной синхронизированной тета-активнос-



Нарушение биоэлектрической активности головного мозга белой крысы при введении в брюшную полость 1,0 мг/100 г хлористого лития.

Отведения: *p* — теменная, *c* — моторная зона новой коры; *hip* — дорсальный гиппокамп; *apl* — преоптическая область гипоталамуса; *ahl* — латеральная гипоталамическая область; *aml* — латеральное ядро амидады; *md* — медиодорсальное ядро таламуса; *nrt* — ретикулярное ядро покрышки мозга. I — фон, II — 15, III — 25, IV — 45 мин от момента введения хлористого лития. Калибровка 200 мкВ.

ти, амплитуда которой в 1,5—2 раза выше исходной. Нередко отмечались также отдельные дельта-волны 3—3,5/с (см. рисунок).

Несколько позже (обычно на 12—15 мин) изменения электрической активности в гиппокампе, отдельные группы тета-волн, а также экземпляры пикоподобных волн и острых колебаний возникали в миндалевидном комплексе (главным образом, в базолатеральной группе ядер). В двигательной области новой коры появляются группы довольно регулярно протекающих дельта-волн невысокой амплитуды (40—50 мкВ). Некоторое замедление ритмики отмечается также в гипоталамусе, хвостатых ядрах, вентральных ядрах зрительного бугра, ретикулярных ядрах покрышки мозга.

Одновременно (табл. 1) наблюдается некоторое повышение активности АХЭ ($0,238 \pm 0,0116$ моль/мин при норме $0,168 \pm 0,0093$ моль/мин $p < 0,05$).

Вторая фаза биоэлектрических сдвигов в мозге развивается через 20—25 мин после введения хлористого лития. В заднем гипоталамическом ядре, в латеральной и (несколько позже) в преоптической областях гипоталамуса появляются вначале короткие, а затем более продолжительные (5—10 с) периоды низковольтной быстрой десинхронизированной активности. Процесс десинхронизации биотоков распространяется на гиппокамп, септум, миндалевидный комплекс. В гиппокампе появляются беспорядочно протекающие дельта-волны сниженной амплитуды, иногда короткие периоды десинхронизированной активности, еще более выражена десинхронизация биотоков в септальных ядрах, миндалевидном комплексе. Короткие периоды (1,5—2,0 с) низковольтной быстрой активности на 30—35 мин возникают в заднем гипоталамическом ядре покрышки мозга. В новой коре (моторной области) отмечается уменьшение количества медленных волн. В оттека-

ющей от мозга крови происходит (табл. 1) небольшое снижение активности АХЭ ($0,188 \pm 0,010$ моль/мин, $p > 0,5$).

На 45—60 мин (третья фаза биоэлектрических изменений) периоды десинхронизации сменяются медленной синхронизированной активностью. В гиппокампе и амигдале при этом на короткое время появляются пароксизмы гиперсинхронных (до 500 мкВ) тета-волн, пиков и острых колебаний.

Таблица 1

Время после инъекции в минутах	Активность ацетилхолинэстеразы (моль/мин) при введении	
	0,5 мг/100 г	1,0 мг/100 г
фон	0,168±0,0090	0,168±0,0090
5	0,155±0,0160	0,155±0,00720
15	0,142±0,0091	0,238±0,0,0116*
30	0,118±0,0062*	0,188±0,0100
45	0,151±0,0086	0,141±0,0090
60	0,176±0,0075	0,114±0,0,0068*
90	0,160±0,0110	0,145±0,0093

Примечание: *—изменения активности АХЭ статистически достоверны.

Отдельные пароксизмальные волны более низкой амплитуды появляются в септуме, заднем гипоталамусе, ретикулярных ядрах покрышки, в новой коре и других отделах мозга. В этом периоде наблюдается дальнейшее снижение активности АХЭ (ниже исходной величины), которая к 60 мин достигает наиболее низких показателей ($0,114 \pm 0,0068$ моль/мин, $p < 0,05$).

На 70—90 мин параллельно уменьшению количества медленных волн, исчезновению судорожных разрядов в мозге происходит восстановление исходной активности АХЭ.

Следует отметить, что последовательно возникающие трехфазные изменения биоэлектрических процессов головного мозга и сопровождающие их параллельно сдвиги активности АХЭ отмечаются наиболее четко при введении животным 1 мг/100 г лития. Так, инъекция хлористого лития в дозе 0,25 и 0,5 мг/100 г вызывает реакцию синхронизации и гиперсинхронизации биотоков лишь в гиппокампе и миндалевидном теле без существенных изменений в других структурах. Доза лития 5,0 мг/100 г способствует появлению кратковременного периода (2—3 мин) десинхронизации биотоков мозга уже на 8—10 мин от момента инъекции. В дальнейшем же развивается диффузная медленная активность с периодически возникающими гиперсинхронными пароксизмальными разрядами. Наконец, при введении еще больших доз лития (10,0 и 20,0 мг/100 г) десинхронизация биотоков мозга вообще не наблюдается — во всех исследованных мозговых структурах доминирует диффузная медленная активность с возникающими временами (в основном в лимбических образованиях) высоковольтных (400—500 мкВ) пароксизмов тета-волн, пиков и острых волн.

Довольно характерным является появление сдвигов активности АХЭ (табл. 1) лишь в весьма узком диапазоне вводимых доз хлористого лития ($0,5-1$ мг/100 г). При введении меньших ($0,1-0,25$ мг/100 г) или же больших ($2,5, 5,0, 10,0, 20,0$ мг/100 г) количеств лития в брюшную полость животных статистически достоверных изменений активности АХЭ не наблюдается.

Влияние хлористого йода

Полученные из крови, возникающей в центральной нервной системе при ожогах и переломах, симптомы отмечается уменьшению активности ферментов (активации ферментов) в тканях организма. Все это позволяет предположить, что введение определенных веществ в организм способствует восстановлению функций поврежденных тканей.

Все это позволяло
отделенных фрагментов
последовательности
мозговых обработок
количество введенных

Для проверки изучали непосредственно кретикулярного коммозговых образований лития в различие) активности Альбуминование забирали введения лития.

В результате
ция хлористого ли-
влияет на активно-
турное введение л-
установить для ка-
роговые статистич-

Снижение актив

Дозы хлористого ли- тия в мкг	передний отдел ги- поталамус
0,5	—
1,25	+
2,50	—
5,00	—
7,50	—
10,0	—
12,50	—
15,00	—
20,00	—
25,00	—
50,00	—

Примечание. «+» с активности АХЭ в крови

Как следует из
нностью к литию, с
крови ($0,108 \pm 0,006$
 $1,25$ мкг обладают

нижение активности АХЭ) периодически активности мозга, судя по сдвигам биоэлектрической активности мозга, являются структуры лимбической системы и ядра гипоталамуса, что подтверждает наши прежние исследования по изучению механизма центрального действия лития.

Полученные данные о существенных изменениях активности АХЭ в крови, возникающих параллельно биоэлектрическим сдвигам в центральной нервной системе, свидетельствуют о том, что при введении лития отмечается холинергическая реакция элементов мозга. Причем указанная реакция, судя по значительному (статистически достоверному) снижению активности АХЭ, наиболее выражена во второй и третьей фазе биоэлектрических сдвигов в мозге и возникает лишь при введении определенных количеств лития (в диапазоне 0,5—1,0 мг/100 г).

Все это позволяет высказать предположение, что в основе развития отдельных фаз, регистрируемых в ЭЭГ мозга, лежит определенная последовательность вовлечения в функциональную активность отдельных мозговых образований в зависимости от их хемореактивности и количества введенного лития.

Для проверки этого предположения в следующей серии опытов изучали непосредственно воздействие лития на структуры лимбико-ретикулярного комплекса и новую кору. С этой целью в отдельные мозговые образования производили микроинъекции раствора хлористого лития в разных его концентрациях и изучали изменения (снижение) активности АХЭ в оттекающей от мозга крови. Кровь на исследование забирали из сагиттального синуса через 2,5—3 мин после введения лития.

В результате проведенных исследований установлено, что инъекция хлористого лития в различные мозговые образования неодинаково влияет на активность АХЭ в оттекающей от мозга крови. Внутриструктурное введение лития (в количествах от 0,5 до 50,0 мкг) позволило установить для каждого из исследованных мозговых образований пороговые статистически достоверные сдвиги активности АХЭ в крови.

Таблица 2
Снижение активности ацетилхолинэстеразы крови при введении различных доз хлористого лития, в мозговые структуры

Дозы хлористого лития в мкг	Изменения активности АХЭ при микроинъекции хлористого лития в						
	передний отдел гипоталамуса	дорсальный гиппокамп	двигательная область новой коры	хвостатое ядро	кортико-медиальные ядра миндалины	задний отдел гипоталамуса	ретикулярное ядро покрышки
0,5	—	—	—	—	—	—	—
1,25	+	—	—	—	—	—	—
2,50	+	—	—	—	—	—	—
5,00	—	+	—	—	—	—	—
7,50	—	—	+	—	—	—	—
10,0	—	—	—	—	—	—	—
12,50	—	—	—	—	+	—	—
15,00	—	—	—	—	—	—	—
20,00	—	—	—	—	—	+	—
25,00	—	—	—	—	—	—	+
50,00	—	—	—	—	—	—	—

Примечание. «+» снижение активности АХЭ в крови; «—» — отсутствие изменения активности АХЭ в крови.

Как следует из табл. 2, наибольшей холинергической чувствительностью к литию, судя по выраженному снижению активности АХЭ в крови ($0,108 \pm 0,0060$ моль/мин, $p < 0,05$) при его инъекции уже в дозе 1,25 мкг обладают нейроны переднего отдела гипоталамуса. Другие

мозговые образования в этом отношении распределяются в следующем порядке: дорсальный гиппокамп, двигательная область новой коры, хвостатое ядро, миндалевидное тело, заднее гипоталамическое ядро, ретикулярное ядро покрышки мозга.

Одной из особенностей механизма центрального действия лития, установленной нами ранее [4, 5], является наличие определенного диапазона доз лития, на который реагирует каждое мозговое образование сдвигами биоэлектрической активности, а также изменениями содержания норадреналина и серотонина в крови.

Исследование сдвигов активности АХЭ в крови как при внутрибрюшинном, так и внутриструктурном введении лития позволило обнаружить аналогичное явление, т. е. наличие диапазона (причем весьма узкого) доз лития, при котором наблюдаются статистически достоверные изменения активности истинной ацетилхолинэстеразы. При инъекциях в мозговое образование больших или меньших количеств лития, но вне свойственного каждой структуре мозга диапазона доз, определяющего ее чувствительность, достоверных изменений активности АХЭ не наблюдается (табл. 2). Этот факт свидетельствует, по-видимому, о том, что холинергические медиаторные процессы участвуют в механизме центрального действия лития лишь на определенном этапе накопления его в организме и в мозге.

Полученные нами данные позволяют объяснить отсутствие антихолинэстеразного действия лития, установленного некоторыми исследователями [12], применявшими в своих опытах 100 и 200 мг/кг массы, т. е. количества, в 10—20 раз превышающие разовую профилактическую дозу соли лития у людей. Завышенной дозировкой лития, по-видимому, следует объяснить и отсутствие терапевтического эффекта, по данным некоторых клиницистов [3], при лечении депрессивных больных.

Результаты наших исследований, однако, согласуются с клиническими наблюдениями ряда авторов [8, 9] о положительном эффекте лечения депрессивных состояний небольшими дозами углекислого лиция в сочетании с трициклическими антидепрессантами, которые к тому же, по их мнению, действуют посредством блокирования центральной холинергической активности.

Таким образом, проведенные нами исследования показывают, что литий оказывает, хотя и в чрезвычайно узком диапазоне доз, существенное влияние на функциональное состояние холинореактивных структур лимбико-ретикулярного комплекса головного мозга, что имеет важное значение для понимания механизма лечебного и профилактического действия солей лития в клинике аффективных психозов.

1. Комиссарова Р. А. Журн. невропатологи
 2. Михайленко И. Н., Е при маниакально-депресии.— Журн. невропатологии и психиатрии.
 3. Михайленко И. Н., К ствия личности в клинике. № 76, № 8, с. 1219—122
 4. Синицкий В. М., У журн., 1975, 21, № 4,
 5. Ушеренко Л. С., Синдром личности на биоэлектрической основе. Физиология. журн., 1977, 2
 6. Фифкова Е., Маршак. крысы.— В кн.: Элективные гены. 426.
 7. Ellman G. L., Courtright metric determination. N 7, p. 88—95.
 8. Fieve R., Dunne D. I. 1975, 32, N 12, p. 1541
 9. Yanowsky D. S., El-Sherif. hypothesis of mania and depression.
 10. König J., Klippen T. 1975, 32, N 12, p. 1541
 11. Stallone F., Shalley C. disorders.— Amer. J. Psychiatry.
 12. Prien R. F., Klett C. 1975, 32, N 12, p. 1541
 13. Schildkraut J. S. The supporting evidence.—

Лаборатория патологии нервной деятельности Им. А. А. Богомольца АН

V. N. Sinitsky, L. S. Usherenko, I. D. Golova

THE EFFECT OF LITHIUM CHLORIDE ON CHOLINE-REACTIVE BRAIN STRUCTURES

Summary

Experiments with 300 rats have showed that lithium chloride injections into the abdominal cavity or into certain brain formations induce three-phase shifts in bioelectrical processes of the limbic-reticular complex structures. Within a definite dose range of injected lithium a pronounced decrease in the acetylcholinesterase activity is observed in blood flowing off the brain. The highest cholinergic sensitivity to lithium is marked in neurons of the fore hypothalamus area; the lowest — in hippocamp, neocortex motor area, caudate nuclei, amygdaloid nucleus, posterior hypothalamic nucleus, reticular nucleus of the brain tegmentum.

Список литератури

1. Комисарова Р. А. К механизму успокаивающего действия углекислого лития.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1966, 66, № 6, с. 917—923.
2. Михайленко И. Н., Нуллер Ю. Я. Профилактическое применение углекислого лития при маниакально-депрессивном психозе (результаты терапии и методика их оценки).— Журн. невропатологии и психиатрии, 1971, 71, № 5, с. 552—560.
3. Михайленко И. Н., Киселева И. П., Лапин И. П. Отсутствие антидепрессивного действия лития в клинике и эксперименте.— Журн. невропатологии и психиатрии, 1976, 76, № 8, с. 1219—1224.
4. Синицкий В. М., Ушеренко Л. С. До механізму центральної дії літію.— Фізіол. журн., 1975, 21, № 4, с. 446—456.
5. Ушеренко Л. С., Синицкий В. М. Вплив внутріструктурних мікроін'єкцій хлористого літію на біоелектричну активність мозгу та вміст біогенних амінів у крові щурів.— Фізіол. журн., 1977, 23, № 5, с. 607—615.
6. Фифкова Е., Маршалл Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы.— В кн.: Электрофизиологические методы исследования. М., 1962, с. 384—426.
7. Ellman G. L., Courtney K. D., Andes V. I., Flatherstone R. M. A new rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity.— Biochem. Pharmacol., 1961, N 7, p. 88—95.
8. Fieve R., Dunne D. Lithium carbonate in affective disorders.— Arch. gen Psychiatr., 1975, 32, N 12, p. 1541—1548.
9. Yanowsky D. S., El-Soursee M. K., Davis J. M., Sekerke H. S. A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression.— Lancet, 1972, 11, N 3, p. 632—635.
10. König J., Klippel R. The rat brain. Baltimore, 1953. 140 p.
11. Stallone F., Shalley E., Mendelwics S., Fieve R. D. The use of lithium in affective disorders.— Amer. J. Psychiatr., 1973, 130, N 9, p. 1006—1013.
12. Prien R. F., Klett C. J., Caffey E. M. Lithium prophylaxis in recurrent affective illness.— Amer. J. Psychiatr., 1974, 131, N 2, p. 197—213.
13. Schildkraut J. S. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence.— Amer. J. Psychiatr., 1965, 122, N 2, p. 509—514.

Лаборатория патологии высшей нервной деятельности Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Киев

Поступила в редакцию
17.I 1979 г.