

Співвідношення дофамін- і серотонінергічних компонентів у нейрохімічній організації механізму блювання

В експериментах на голубах встановлено, що разрушення аксонов серотонінергіческих нейронів мозку после предварительного введення (внутрь IV желудка) 5,6-дигидрокситриптамина блокирует механизм развития рвоты, обусловленной цисплатином и воздействием радиации, но способствует повышению готовности к развитию рвотной реакции, вызываемой апоморфином. Напротив, разрушение 6-оксидофамином дофамінергіческих нейронів мозку не позволяло воспроизвести рвоту введеніем рвотных веществ (апоморфина, цисплатина, сульфата меди) и рентгеновским облучением даже в дозах, обеспечивающих 100 %-ный рвотный эффект (ЕД100) у голубей контрольной группы. Обсуждается механизм участия дофамина и серотонина в нейрохимической организации рвотной реакции.

Вступ

Блювальний рефлекс реалізується багатьма морфофункціональними структурами центральної нервової системи, що припускає участь у цій реакції різноманітних за хімічною будовою і функціональною значимістю нейромедіаторів [2, 3]. Ця передумова отримала експериментальне [3] і клінічне [12] підтвердження. Аналіз даних літератури [3, 6, 7] показує, що у пускових механізмах реакції блювання велике значення мають дофамін- і серотонінергічні системи мозку. Про це свідчить здатність нейролептиків, які мають дофамінолітичну активність, усувати розвинуту блювоту [2] і, навпроти, викликати розвиток реакції блювання у тварин в разі введення дофаміноміметиків або внаслідок активації серотонінергічних нейронів мозку введенням попередника серотоніну 5-окситриптофану [3]. Разом з тим, співвідношення дофамін- і серотонінергічних механізмів у розвитку реакції блювання недостатньо досліджено, що стало метою нашого дослідження.

Методика

Експерименти проведені на 50 безпородних голубах масою $350 \text{ г} \pm 50 \text{ г}$, утримуваних за умов вольєра і розподілених на три групи: контрольну, яку склали 20 інтактних голубів, і дві дослідні — по 15 голубів, яким з метою виключення участі дофамін- і серотонінергічних структур у реалізації акту блювання за допомогою стереотаксичного апарату СЕМ-2 під гексеналовим наркозом (40 мг/кг, внутрішньобрюшинно) у порожнину IV шлуночка мозку вводили нейротоксини. Голубам першої дослідної групи вводили 5,6-дігідрокситриптамін (5,6-ДГТ; 16 мкг/мкл), що спричинював дегенерацію серотонінергічних нейронів [8]. Голубам другої дослідної групи у порожнину IV шлуночка мозку вводили 6-гідроксидофамін (6-ОНДА) в тих же об'ємі і дозі з метою дегенерації дофамінергічних нейронів [10]. Про розміщення хемотроду у порожнині IV шлуночка судили за витіканням ліквору після мікроін'єкції 5,6-ДГТ або 6-ОНДА. Вираженість деструктив-

них змін аксонів серотонін- і дофамінергічних нейронів під впливом нейротоксинів встановлювали на 8-му добу після ін'єкції визначенням вмісту біоамінів (серотоніну і дофаміну) та їх метаболітів (5-оксиіндолоцтової і гомованілінової кислот) у довгастому мозку птахів. Вміст біоамінів та їх метаболітів визначали за методом, описаним раніше [5], і виражали у пікограмах на мікрограм (пг/мкг) білку, визначеного за Bradford [4]. Через 7—14 діб після введення нейротоксинів і в ті ж терміни у птахів контрольної групи визначали реакцію на вплив стимулів, що викликають блювоту. Як останні використовували апоморфін гідрохлорид і цисплатин (внутрішньобрюшинно) або 1 %-вий розчин сульфату міді (внутрішньо). Частина голубів підлягала впливу рентгенівського опромінювання на все тіло за допомогою апарата РУМ-17. Дію кожної дози еметиків досліджували на п'яти голубах. Реєстрували час до початку розвитку блювоти, число актів блювання і число птахів у групі, у яких розвинулася блювота. Визначали ЕД₁₀₀, тобто дозу речовини, що викликає блювоту у всіх птахів контрольної групи.

У серії досліджень *in vitro* визначали вплив серотоніну та його антагоністів на базальне і викликане електростимуляцією (5 Гц, 2 мс, 24 мА) у спливанні 2 хв імпульсне звільнення ³Н-дофаміну (³Н-ДА) із преінкубованих із позначеним аміном (питома активність 2,5 Ки/ммоль, фірма «Amersham», Великобританія) тонких зрізів довгастого мозку шурів. Деталі методу описані раніше [1]. Посилення звільнення ³Н-ДА оцінювали за зміною (% від контролю) відношення значень коефіцієнтів звільнення Н-ДА при стимуляції зрізів без (С₁) та при (С₂) наявності речовин (С₂/С₁). Число експериментів, проведених у контрольних тварин, складало 12, у дослідних — 6. Середнє значення відношення С₂/С₁ знаходили за результатом дослідів на шести зрізах.

Результати та їх обговорення

У голубів контрольної групи реакція на стимули, які викликають блювоту, у формі витягування шиї, різких рухів головою, тремтіння тіла і відригивання скльованого зерна, відрізнялася за швидкістю розвитку, числом блювотних актів і дози речовин, що забезпечували реакцію блювоти у всіх птахів цієї групи (ЕД₁₀₀). Одержані результати представлені у табл. 1. Найбільш швидко розвивалася блювотна реакція після введення апоморфіну, менш швидко — після введення через зонд у шлунок птахів розчину сульфату міді або після рентгенівського опромінювання. Уповільнений розвиток блювотної реакції спостерігали у голубів, які підлягали дії цисплатину (див. табл. 1), але при цьому відзначалося найбільше число блювальних актів.

Локальне введення нейротоксинів призводило до істотного зменшення вмісту біоамінів і їх метаболітів у гомогенатах тканини довгастого мозку голубів (табл. 2). Встановлено, що на 8-му добу після попередньої внутрішньошлуночкової ін'єкції 5,6-ДГТ вміст серотоніну знизився, паралельно зменшився вміст у тканинах мозку метаболіту серотоніну — 5-оксиіндолоцтової кислоти. На вміст дофаміну та його метаболітів 5,6-ДГТ впливу не чинив (див. табл. 2). Навпаки, 6-оксидофамін, введений у ділянку довгастого мозку голубів, не змінюючи вмісту серотоніну та його метаболітів, значно знижував вміст дофаміну і гомованілінової кислоти. Одержані результати підтверджують відоме припущення про вибірний нейротоксичний вплив 5,6-ДГТ на серотонін- [8] і 6-ОНДА на дофамінергічні [10] нейрони мозку.

Таблиця 1. Вплив попередньої дії 5,6-дігідрокситриптаміну (5,6-ДГТ) і 6-гідроксидофаміну (6-ОНДА) на блювотну реакцію у голубів, обумовлену різними стимулами

Група голубів	Стимул, що обумовлює розвинення блювоти у голубів			
	Гідрохлорид апоморфіну	Сульфат міді	Цисплатин	Рентгенівське опромінення
Інтактні голуби (контроль)				
доза стимулу, що викликала блювоту у всіх голубів (ЕД ₁₀₀)	15 мг/кг	15 мг/кг	7,5 мг/кг	30 Гр
час до початку розвинення блювоти, хв	3—7	30—50	100—150	20—30
число блювотних актів у одного голуба	3—5	3—5	5—6	1—1
Голуби, які підлягали дії 5,6-ДГТ				
доза стимулу, що викликала блювоту у всіх голубів (ЕД ₁₀₀)	5 мг/кг	15 мг/кг	>7,5 мг/кг*	>30 мг/кг*
час до початку розвинення блювоти, хв	2—3	20—25	—	—
число блювотних актів у одного голуба	4—5	3—5	—	—
Голуби, які підлягали дії 6-ОНДА				
доза стимулу	>15 мг/кг*	>15 мг/кг*	>7,5 мг/кг*	>30 Гр*

* Блювота не розвинулася ні у одного голуба при вказаній дозі.

Зруйнування аксонів серотонінергічних нейронів мозку, якого досягали попереднім внутрішньошлуночковим введенням 5,6-ДГТ, блокувало механізм розвитку блювотної реакції, обумовленої дією цисплатину і впливом радіації навіть у дозах, що забезпечують 100 %-вий блювотний ефект (ЕД₁₀₀) у голубів контрольної групи. Навпаки, зниження активності серотонінергічних систем мозку сприяло підвищенню готовності до розвитку блювотної реакції, викликаній дією апоморфіну, що проявилось у 3-кратному зниженні ЕД₁₀₀ апоморфіну у голубів, яким вводили 5,6-ДГТ (див. табл. 1). Блювота при цьому розвивалася через 2—3 хв після введення апоморфіну; дещо збільшувалося число блювотних актів. При відтворюванні рефлексорного блювання, яке викликали введенням у шлунок 1 %-вого розчину сульфату міді, ЕД₁₀₀ не змінювалася, але час розвитку блювотної реакції скорочувався до 20 хв.

У голубів другої дослідної групи, яким з метою дегенерації дофамінергічних нейронів у IV шлуночок мозку вводили 6-ОНДА, блювотну реакцію не можливо було відтворити введенням блювотних речовин і рент-

Таблиця 2. Вміст (нг/мкг) біоамінів та їх метаболітів у гемогенатах тканин довгастого мозку голубів під впливом попереднього внутрішньошлуночкового введення 5,6-дігідрокситриптаміну (5,6-ДГТ) і 6-гідроксидофаміну (6-ОНДА) $\bar{X} \pm Sx \cdot t$

Варіант досліджу	5-Окситриптамін	5-Оксиіндорозтова кислота	Дофамін	Гомованілінова кислота
Введення фізіологічного розчину (контроль)	8,20±0,68	7,31±0,39	4,92±0,26	3,20±0,34
Введення 5,6-ДГТ (n = 5)	0,38±0,26	2,30±0,17	5,60±0,68	3,18±0,56
Введення фізіологічного розчину (контроль)	8,40±1,05	6,47±0,54	5,12±0,48	4,12±0,80
Введення 6-ОНДА (n = 5)	8,10±0,77	5,77±0,89	0,16±0,08	0,48±0,06

Примітки: статистично значуща різниця порівняно з контролем при P<0,05; n - число експериментів.

генівським опромінюванням у ЕД₁₀₀ (див. табл. 1). Неспроможність блювотних речовин і рентгенівського опромінювання у ЕД₁₀₀ викликати блювотну реакцію у голубів, яким попередньо у порожнину IV шлуночка мозку вводили 6-ОНДА, вказує на участь дофамінергічних нейронів у організації блювотного акту будь-якого походження: викликаного апоморфіном, цитотоксичної і рефлекторної природи. Навпаки, збереження серотонінергічних нейронів необхідне для реалізації блювоти цитотоксичної природи, яка викликала дією цисплатину і рентгенівського опромінювання. Тому дуже імовірно, що при блювоті цитотоксичної природи дофамінергічні нейрони залучаються вдруге внаслідок активації серотонінергічних нервових клітин. Це підтверджується отриманими *in vitro* результатами визначення відношення коефіцієнтів імпульсного звільнення ³H-ДА при стимуляції зрізів без та при наявності речовини (статистично значуща різниця порівняно з контролем при $P=0,05$):

Без речовини (контроль)	0,99±0,06
З речовиною (дослід):	
серотонін (1 мкмоль/л)	1,32±0,44
серотонін та пропранол (3 мкмоль/л)	1,28±0,10
серотонін та метісергід (1 мкмоль/л)	1,30±0,24
серотонін та ICS 205-930 (0,005 мкмоль/л)	0,72±0,04

Істотно, що ДА-звільнююча дія серотоніну усувається ICS 205-930 — блокатором серотонінових рецепторів 3-го типу (OT₃-рецептори), але не блокуючим переважно OT₂- і почасти — OT₁-рецептори. Дані літератури, одержані *in vitro*, також свідчать, що блювотний ефект цисплатину та інших цитостатиків пригнічується блокаторами OT₃-рецепторів [6, 9].

Таким чином, вперше одержані результати, які дозволяють припустити, що блювотна дія апоморфіну у голубів переважно обумовлена його пресинаптичним впливом. Висока афінність апоморфіну переважно до пресинаптичних ауторецепторів дофамінергічних нейронів і значення цієї властивості у механізмі його блювотної дії встановлена нами також у радіолігандних експериментах на синапсомальних препаратах — суперфузуюмих зрізах мозку собак (попередні дані).

S.V.Nalyotov, A.T.Dolzenko, I.V.Komissarov, A.N.Talalaenko, N.A.Kharin

CORRELATION OF DOPAMINE- AND SEROTONINERGIC COMPONENTS IN NEUROCHEMICAL ORGANIZATION OF THE EMETIC MECHANISM

It was found out in experiments on the pigeons that the destruction of serotonergic neurons of the brain after preliminary introduction (intraventricular) of 5,6-dihydroxytryptamin blocked the development mechanism of emesis evoked by cisplatin and radiation action, but increased readiness to the development of emetic reaction evoked by apomorphine. On the other hand the destruction of dopaminergic neurons of the brain by 6-hydroxydopamine did not cause emetic condition by introduction emetic-causing substances (apomorphine, cisplatin, copper sulphate) and by X-ray even with a dose, which ensures 100 % emetic effect (ED₁₀₀) on the control group of pigeons. The mechanism of dopamine and serotonine participation in the neurochemical organization of the emetic mechanism is discussed.

A.M.Gorky Medical Institute
Ministry of Public Health of the Ukrainian, Donetsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довженко А.Т. Соотношение пресинаптических компонентов (захват — высвобождение) в ряду антидепрессантов // Фармакология и токсикология. — 1984. — 47, № 5. — С. 22—25.
2. Легеза В.И., Камынина М.Ф. Нейрохимические механизмы функционирования центральных звеньев рвотного рефлекса // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1987. — № 6. — С. 81—84.

3. Andrews P.R.L., Rapeport W.G., Sanger G.J. Neuropharmacology of emesis induced by anticancer therapy // Trends Pharmacol. Sci. — 1988. — 9, № 9. — P. 334—341.
4. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantification of microgram quantities of protein using the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — 72, № 3. — P. 248—254.
5. Early C.S., Leonard B.E. Isolation and assay of noradrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and several metabolites using disposable Bio-Rad columns packet with Sephadex G-10 // J. Pharmacol. Methods. — 1978. — 1, № 1. — P. 67—79.
6. Fozard J.R. 5-HT₃ receptors and cytotoxic drug-induced vomitin // Trends Pharmacol. Sci. — 1987. — 8, № 2. — P. 44—45.
7. Harding R.C., Hugenholtz H., Kucharczuk J. Central mechanism for apomorphine-induced emesis in the dog // Eur. J. Pharmacol. — 1987. — 144, № 1. — P. 61—65.
8. Hernadi J., Vehovszky A., Rozsa K. 5,6-Dihydroxytryptamine induced ultrastructural changes as a specific marker of the serotonergic system in the CNS of *Helix pomatia* // Neurobiol. Invertebrat, Transmitt., Modul. and Pecept.: Proc. Satell. Symp. 2 World Congr. Neurosci., Tihany, 1987. — Budapest, 1988. — P. 173—183.
9. Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyers M.B. Brain 5-HT₃ receptors // Serotonin: from cell biology to pharmacology and therapeutics / Eds: P. Paoletti, P.M.Vanhoutte, M.Brunello, F.M.Maggi. — Kluwer Acad. Publ., 1989. — P. 339—345.
10. Mytilineou C., Danias P. 6-Hydroxydopamine toxicity to dopamine neurons in culture: potentiation by the addition of superoxide dismutase and N-acetylcysteine // Biochem. Pharmacol. — 1989. — 38, № 11. — P. 1872—1875.
11. Seeman P. Brain dopamine receptors // Pharmacol. Rev. — 1981. 32, № 3. — P. 229—313.
12. Seynaeve C., De Mulder P.H.M., Verweij J. Pathophysiology of cytotoxic drug-induced emesis: far from crystal-clear // Pharm. weckbl. Sci. — 1991. — 13, № 1. — P. 1—6.

Донецьк. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 03.11.92

УДК 612.17+616.12

І.О.Іванюра, С.В.Моїсєєв

Індивідуальні особливості адаптації серцево-судинної системи дівчаток-плавців середнього шкільного віку

Оценку функционального состояния сердца, систем, регулирующих его деятельность, и адаптационных возможностей организма девочек-пловцов разного возраста, а также прогнозирование изменений проводили методом гистографического анализа сердечного ритма. Показано, что под влиянием тренировочных физических нагрузок наблюдается благоприятная, неполная благоприятная и неблагоприятная направленность сдвигов сердечно-сосудистой системы у девочек-пловцов. Значительные индивидуальные вариации характера адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы девочек-пловцов определяются возрастом, продолжительностью и тяжестью тренировочных нагрузок. Применение тренировочных физических нагрузок, неадекватных функциональному состоянию, вызывает перенапряжение механизмов регуляции. Показатели гистограммы являются информативными для оценки уровней регуляции сердечно-сосудистой системы учащихся разной физической подготовленности. С возрастом у девочек-пловцов наблюдается более значительное, чем в контрольной группе, преобладание ваготонических влияний.