

О.І. Колотілова, І.І. Коренюк, Ю.О. Фокіна

Модифікації імпульсної активності моноамінергічних клітин стовбура мозку кішки, викликані дією бемітилу

В условиях хронического эксперимента на кошках выявлено, что бемитил при введении его per os в дозе 100 мг/кг оказывает возбуждающее влияние на серотонинергические нейроны и тормозное на норадренергические нервные клетки. Сопоставление эффектов бемитила в дозах 50 и 100 мг/кг показало одинаковую направленность изменений частоты генерации импульсов у моноаминергических нейронов ствола мозга. При увеличении дозы бемитила в два раза наблюдалось возрастание примерно вдвое и частоты импульсной активности серотонинергических нейронов, что указывает на четкий дозозависимый эффект. При таких же экспериментальных условиях для норадренергических нейронов голубого пятна в разных временных интервалах экспозиции не наблюдали дозозависимости.

ВСТУП

Морфологічні, нейрохімічні та фізіологічні дослідження доводять важливу роль амінергічних систем мозку в регуляції функціонального стану організму [7]. Деякі автори вважають, що норадренергічна (НА) і серотонінергічна (СТ) системи забезпечують гомеостаз як власне мозку, так і всього організму [8]. Виходячи з цього, логічно припустити, що змінюючи активність нейронів цих систем хімічними препаратами можливо модифікувати психоемоційний стан організму. Одним із засобів корекції функціонального стану нейронів центральної нервової системи є фармакологічний препарат бемітил. При вивченні його властивостей на нейронах равлика було з'ясовано, що цей похідний бензimidазолу має нейротропну активність, вираженість якої залежить від дози препарату, а напрямок дії – від типу нейронів. Крім того, в досліді на щурах було показано, що при внутрішньоочеревинному введенні у дозах 50, 100, 150 мг/кг він здійснює психотропний вплив, чим пригнічує локомоцію та психоемоційний стан щурів [2].

© О.І. Колотілова, І.І. Коренюк, Ю.О. Фокіна

У наших попередніх дослідженнях [4, 5], проведених на кішках у стані неспання при введенні бемітилу per os в дозі 50 мг/кг було встановлено, що активність у СТ-нейронів ядер шва збільшується, а у НА-нейронів блакитної плями, навпаки, – зменшується.

Мета цього дослідження – з'ясувати, яким чином відреагують СТ- і НА-нейрони стовбура мозку кішок у стані неспання на введення бемітилу.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на чотирьох кішках масою 2–4 кг. Тварин оперували під загальним наркозом (нембутал, 40 мг/кг). Під час операції в мозок згідно зі стереотаксичними координатами в дорсальне та верхнє центральне ядра шва (Р -1...-2, L 2...0, Н 4,5...9,0) і блакитної плями (Р -1, L 1...3, Н 7...10) [9] імплантували направляючу канюлю. Її вставляли під певним кутом для почергового відведення імпульсної активності (ІА) від СТ-нейронів ядер шва і НА-нейронів блакитної плями. До

амінергічних клітин досліджувані нейрони відносили на підставі низької частоти їх фонові активності (менше ніж 8 c^{-1}), поліфазності та великої тривалості (2,5–5,0 мс) потенціалів дії, та відповідної локалізації цих клітин у стовбурі мозку [6]. Під час експерименту спочатку реєстрували фонові значення ІА окремого нейрона, потім тварині перорально вводили бемітил (100 мг/кг) заздалегідь додаючи його в сухий корм, а в контролі давали їжу без цього препарату. Для виконання умов експерименту була спеціально розроблена комп'ютерна програма, яка дає змогу в реальному режимі часу реєструвати й обробляти значення ІА досліджуваних нейронів [1]. Статистичні розрахунки виконували із застосуванням стандартних засобів комп'ютерного аналізу даних (програма Statistica). Контрольна серія експериментів проведена на 14 СТ- і 12 НА-нейронах. Для порівняння ІА в контролі і після введення бемітилу використовували непараметричний критерій Манна–Уїтні. Детально методику було описано раніше [4, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При дії бемітилу було зареєстровано ІА 14 СТ-, і 16 НА-ергічних нейронів стовбура мозку кішки. Слід відзначити, що ІА як СТ-, так і НА-ергічних нейронів у контрольних експериментах протягом усього досліджуваного періоду (60 хв) істотно не відрізнялася від вихідних значень (рис. 1, а, б).

Динаміка та спрямованість реакції СТ-нейронів ядер шва після введення бемітилу істотно відрізнялася від таких НА-нейронів блакитної плями. Як видно з рис. 1, а у СТ-нейронів ядер шва через 5–10 хв після введення бемітилу спостерігалось зниження частоти імпульсацій до $68 \% \pm 15 \%$ порівняно з контролем ($98 \% \pm 13,5 \%$). В наступні 20 хв частота генерації потенціалу дії СТ-нейронами перевищувала контрольні значення на 15–20 %, а з 35-ї хвилини

експозиції приріст частоти ІА був статистично достовірним ($P < 0,05$) і сягав $174 \% \pm 23 \%$.

При аналізі частоти генерації потенціалів дії НА-нейронами блакитної плями (див. рис. 1, б) виявлено, що буквально з 5-ї хвилини після введення бемітилу, спостерігалось достовірне пригнічення ІА досліджуваних клітин у середньому на 60 % ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Зниження частоти ІА НА-клітин продовжувалося весь досліджуваний період, проте найбільш виражене пригнічення імпульсації виявлялося з 5-ї по 40-ту хвилини експозиції, після чого ефект пригнічення був статистично недостовірним.

Згідно з даними наших власних досліджень [4] бемітил реципрокно діє на СТ- і НА-ергічні нейрони стовбура головного мозку, збуджує перші, та пригнічує другі. Для пояснення отриманих результатів варто відмітити, що підвищення активності СТ-нейронів ядер шва головного мозку позитивно корелює з загальною руховою активністю [8]. З іншого боку показано, що зниження вмісту серотоніну в крові здорових людей призводить до агресивної поведінки, що відповідно повинно виражатися у зниженні активності СТ-нейронів ядер шва [7]. Крім того, відомо, що надлишок серотоніну в організмі позитивно впливає на стадії повільного та негативно на стадії швидкого сну. [3]. Оскільки в наших експериментальних умовах кішка знаходиться в спокійному розслабленому стані, ми не зв'язуємо збільшення активності СТ-нейронів ядер шва з руховою активністю тварини, але можемо вважати, що сумарна седативна дія бемітилу призводить до заспокоєння тварини згодом, переходячи в початкові стадії повільного сну. Зменшення частоти імпульсації НА-нейронами блакитної плями цілком закономірне, оскільки її збільшення цими клітинами пов'язують з тривогою, страхом і підвищеною увагою [7], що не входило в умови експерименту.

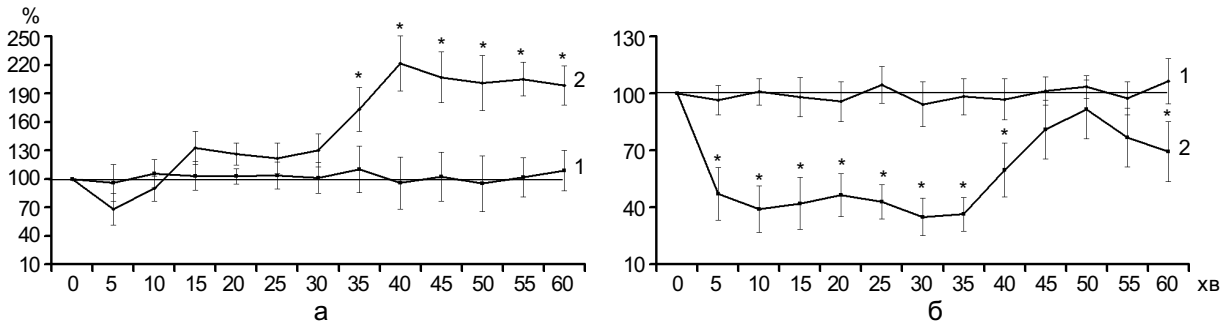


Рис. 1. Динаміка активності серотонінергічних нейронів ядер шва (а) та норадренергічних нейронів блакитної плями (б) стовбура мозку кішки у стані неспання в контролі (1) та після введення 100 мг/кг бемітилу (2). Моменти введення бемітилу або плацебо *reg os* відповідають нульовому моменту часу. За віссю абсцис – час відведення, за віссю ординат – нормовані значення частоти імпульсної активності (за 100 % прийнятий початковий рівень імпульсної активності, усереднений в межах групи). * $P < 0,05$ відносно контролю

Слід зазначити, що при дії бемітилу (10^{-4} моль/л) на нейрони молюска (ППа1, ППа2, ППа7) не виявлено істотних змін амплітуди потенціалу дії, однак спостерігається зменшення його тривалості, що ймовірно зумовлено пригніченням цієї сполукою вхідного кальцієвого струму [2]. У концентрації 10^{-3} моль/л бемітил призводить до появи лише повільних коливань мембранного потенціалу у бік деполяризації, а у концентрації 10^{-2} моль/л – до різкого деполяризаційного його зсуву, зниження амплітуди потенціалу дії та розвитку гіперполяризації мембрани [2]. Проте малоймовірно, що за наших експериментальних умов введення бемітилу призводило до прямої його дії на іонні канали мембрани нейронів. Ми вважаємо,

що бемітил впливає на рецепторні клітини моноамінергічних систем мозку і стимулює гальмувальні підтипи α -рецепторів НА-ергічних нейронів і тим самим пригнічує активність нейронів блакитної плями, а з іншого боку блокує гальмівні підтипи 5-НТ-рецепторів СТ-нейронів, збільшуючи їх активність, що безпосередньо позначається на зміні частоти генерації ІА і виділенні медіатора досліджуваними нервовими клітинами.

При порівнянні дії бемітилу у дозах 50 та 100 мг/кг було виявлено однакову спрямованість і динаміку у СТ-ергічних нейронах. Як видно з рис. 2, а при збільшенні дози бемітилу вдвічі (тобто з 50 до 100 мг/кг) з 25-ї хвилини експозиції приблизно так само збільшується і частота генерації потенціалу дії у СТ-нейронів ядер шва.

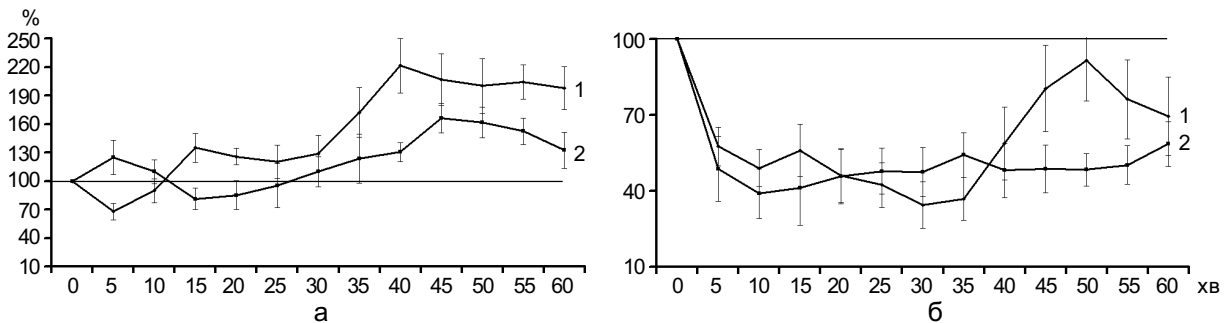


Рис. 2. Динаміка активності серотонінергічних нейронів ядер шва (а) та норадренергічних нейронів блакитної плями (б) стовбура мозку кішок у стані неспання після введення 100 мг/кг (1) і 50 мг/кг бемітилу (2). За віссю абсцис – час відведення, за віссю ординат – нормовані значення частоти імпульсної активності (за 100 % прийнятий початковий рівень імпульсної активності, усереднений в межах групи). * $P < 0,05$ відносно контролю

Слід зазначити, що спрямованість реакції НА-нейронів блакитної плями при дозах бемітилу 50 і 100 мг/кг також була однаковою, проте при цьому не виявлялося чіткої дозозалежності (рис. 2,б), характерної для СТ-нейронів. Так, у проміжках між 5–15 і 40–60 хв експозиції до кінця досліджуваного періоду спостерігалось деяке збільшення частоти генерації імпульсів НА-нейронами блакитної плями при введенні бемітилу (100 мг/кг) порівняно з дозою 50 мг/кг, що вказує на бімодальну залежність.

Через деякий час після споживання бемітилу змінювався психоемоційний стан кішок, а саме спостерігався седативний ефект, який виражався в тому, що тварини ставали спокійнішими та починали дрімати.

Ці результати узгоджуються з отриманими нами раніше при вивченні поведінкової активності шурів із введенням їм бемітилу у дозі 50, 100, 150 мг/кг, які показали, що незалежно від дози бемітил призводить до різкого генералізованого пригнічення поведінки тварин, здійснюючи потужну седативну, анксиолітичну та антистресорну дію [2]. Отже, можна вважати, що ефекти бемітилу можуть бути зумовлені насамперед зміною активності СТ- і НА-нейронів.

O.I. Kolotilova, I.I. Koreniuk, Y.O. Fokina

MODIFICATION OF IMPULSE ACTIVITY OF CAT BRAINSTEM MONOAMINERGIC CELLS CAUSED BY BEMITIL

The study was carried out on brainstem noradrenergic and serotonergic neurons of cats and the effect of bemitil (100 mg/kg) introduction was investigated. The results indicate on

specific bemitil action on serotonin- and noradrenergic neurotransmitter brain systems. Dose-dependency of the effect of bemitil is revealed.

Vernadsky Tavricheskiy National University, Simferopol, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. А. с., Комп'ютерна програма для рівночасного запису і аналізу електроенцефалограми та нейронної активності у ссавців / Нейрон – ЕЕГ, № 14365 / Україна / Зінченко Є.М., Колотилова О.І., Куличенко О.М. – Оубл. 13.10.2005.
2. Гамма Т.В., Коренюк И.И. Влияние бензимидазола та його нових похідних на електричну активність нейронів *Helix albescens* Rossm і поведінку шурів // Фізіол. журн. – 2007. – 53, № 5. – С. 53–66.
3. Данилова Н.Н. Психофизиология. – М.: Аспект Пресс, 1998. – 373 с.
4. Колотилова О.И., Павленко В.Б., Куличенко А.М. и др. Влияние бемитила на активность норадренергических и серотонинергических нейронов ствола мозга и ЭЭГ бодрствующих кошек // Нейрофизиология / Neurophysiology. – 2005. – 37, № 3. – С. 235–243.
5. Колотилова О.И., Павленко В.Б., Коренюк И.И. та ін. Кореляційні взаємозв'язки імпульсної активності амінергічних нейронів стовбура головного мозку та спектральних компонентів електроенцефалограми при дії бемітилу // Фізіол. журн. – 2007. – 53, № 4. – С. 73–77.
6. Шевко Г.Н. Типологические характеристики высшей нервной деятельности и особенности электрической активности головного мозга // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1975. – 25, № 2. – С. 342–349.
7. Berridge C.W., Espana R.A. Synergistic sedative effects of noradrenergic β_1 - and α -receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices // Neuroscience. – 2000. – 99, № 3. – P. 495–505.
8. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function. – In: Ann. Rev. Neurosci. – 1987. – 10. – P.67–95.
9. Reinoso-Suarez F. Topographischer Hirnatlas der Katze fur Experimental-Physiologische, Untersuchungen, Darmstadt, 1961. – P. 40.

*Тавр. нац. ун-т ім. В. І. Вернадського, Сімферополь
oxy1978@mail.ru*

*Матеріал надійшов до
редакції 05.03.2008*