

А. Г. ДАРБИНЯН, Ж. К. АСЛАНЯНЦ, Э. М. КРИЩЬЯН, Г. С. ЗИГЕЛЬЯН

## К МЕХАНИЗМУ ВЛИЯНИЯ НОРАДРЕНАЛИНА НА РЕАКЦИЮ САМОРАЗДРАЖЕНИЯ У КРЫС

Изучалось влияние малых и больших доз норадреналина (НА) на артериальное давление (АД) и реакцию самораздражения (СР) в хронических экспериментах на крысах. В малых дозах НА вызывает облегчение реакции СР, а в больших дозах либо тормозит ее, либо вовсе угнетает. Выявлена корреляция между повышенным АД и частотой СР в зависимости от вводимых доз НА.

Реакция самораздражения является одним из функциональных показателей состояния гипоталамуса. В ее осуществлении принимают участие как холинэргические [1, 3, 9], так и адренэргические механизмы [13, 19]. В литературе приводятся данные [4, 5], согласно которым во время реакции СР возникают изменения в АД, дыхании и сердечном ритме.

В задачу настоящего исследования входило выявление возможной корреляции АД с реакцией СР и дозами вводимого НА.

*Материал и методика.* Опыты проводились на крысах-самцах весом 230—250 г. Крысам вживлялись биполярные никромовые электроды в задне-латеральный гипоталамус (АНЛ), межэлектродное расстояние составляло 0,5 мм. Вживление производилось с помощью стереотаксической установки, изготовленной для крыс, под нембуталовым наркозом. Нембутал вводился внутривентриально в дозе 45—50 мг/кг.

Для выработки реакции СР крысы на 4—6-й день после операции помещались в камеру Скиннера. Стимуляция осуществлялась с помощью следующих параметров: частота стимуляции—60 гц и 100 гц, длительность импульса—0,1 мсек или 0,5 мсек, время раздражения—0,25 сек, амплитуда вольтажа от крысы к крысе менялась от 2,5 до 9,5 вольт.

Стимуляция считалась успешной, если крыса самостоятельно подходила к педали. Сеансы работы с крысой проводились ежедневно в течение 15—60 мин и больше, с интервалами 15 мин через каждый час работы. Контрольные опыты на стабильность получения фона реакции СР длились в среднем 3—5 дней. После получения стабильного фона СР мы приступили к фармакологическим исследованиям. Норадреналин вводили внутривентриально в дозах 25, 30, 50, 100, 200, 500  $\mu$ г/кг, каждая доза испытывалась 6 дней.

Артериальное давление измеряли на хвостовой артерии крыс до реакции самораздражения и в «процессе СР». АД сразу после СР возвращалось к исходному уровню, поэтому нам пришлось имитировать реакцию СР через те же электроды, раздражая тот же участок гипоталамуса ручным нажатием на педаль с частотой стимуляции, характерной для данной крысы. При этом мы измеряли АД в динамике, на 3, 5, 7, 13, 15 и 20-й мин. до введения НА и после, на 3, 5, 7, 15 20-й мин от начала его введения.

Для измерения АД использовался специальный датчик, принцип работы которого основан на изменении тока фотодиода. Ток фотодиода зависит от проницаемости

хвостовой артерии, которая меняется в зависимости от проходящего через хвост объема крови. Сигнал фотодиода усиливается усилителем, а затем подается на осциллограф, на экране которого можно наблюдать колебания систолического пульса.

Крыса помещалась в специальную камеру, где она фиксировалась, а хвост выводился из камеры и помещался между фотоэлементом и источником света. При прохождении крови через артерию фиксировался артериальный пульс. При сдавливании манжеткой хвостовой артерии пульс исчезает на экране осциллографа. При расслаблении манжетки постепенно появляется пульс и момент его появления соответствует максимальному систолическому давлению.

Всего в эксперименте использовалось 50 крыс.

**Результаты и обсуждение.** Длительность обучения крыс самопроизвольному подходу к педали у разных особей колебалась от нескольких часов до нескольких дней. Число самопроизвольных нажатий на педаль в наших опытах составляло от 2000 до 6000.

Эффекты НА на реакцию СР зависели от вводимых доз. При введении больших доз (50—500  $\mu$ /кг) наблюдалось либо торможение реакции СР, либо полный уход крысы от педали, с проявлением ряда поведенческих реакций: учащение дыхания (визуально), взъерошенность, саливация, усиление кало- и мочеиспускания, затем наступала апатия и даже сонливость. Число нажатий на педаль до введения НА в указанных дозах— $M_1=36\pm 12,8$  в мин, а после введения— $M_2=18\pm 12,7$  ( $P>0,001$ ), (рис. 1, II). При введении НА в малых дозах (25—30  $\mu$ /кг) мы наблюдали обратную картину: число нажатий на педаль до введения препарата составляло  $M_1=43\pm 21,2$ , а после введения— $M_2=63\pm 32,9$  при  $P>0,001$ . Поведенческие эффекты при этом сопровождались пилоэрекцией, жевательными движениями и умыванием. Число подходов крысы к педали увеличивалось, число нажатий возрастало на 46,5% (рис. 1, I). Артериальное давление у интактных крыс состав-

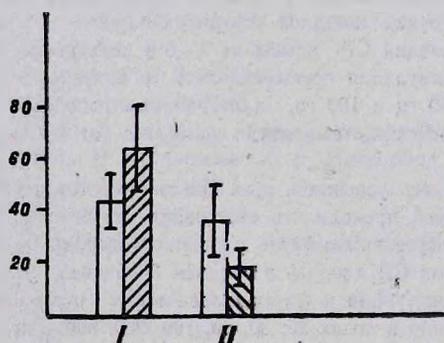


Рис. 1. Изменение частоты СР в норме и при введении НА. I—белый столбик—СР за 1 мин в норме, заштрихованный—СР за 1 мин после введения НА в дозе 25—30  $\mu$ /кг. II—белый столбик—СР за 1 мин в норме, заштрихованный—СР за 1 мин после введения НА в дозах 50—500  $\mu$ /кг. Ось ординат—частота СР за 1 мин.

ляло  $M_1=96\pm 27,3$  мм рт. ст., а в «процессе реакции СР» (см. выше)— $M_2=123\pm 32,3$  мм рт. ст., т. е. на 28% ( $P>0,01$ ) (рис. 2, II).

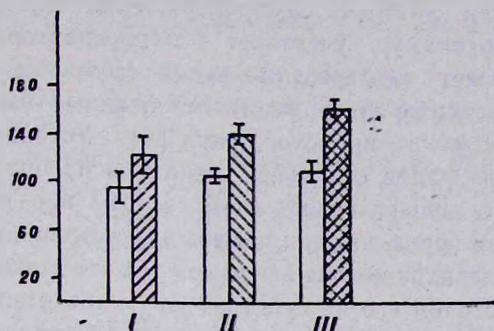


Рис. 2. Изменение АД в норме на фоне СР и в «процессе СР» после введения НА. I—белый столбик—АД в норме, заштрихованный—АД после введения НА в дозе 25—30  $\mu$ /кг. II—белый столбик—АД в норме, заштрихованный—АД в «процессе СР». III—белый столбик—АД в норме, заштрихованный—АД после введения НА в дозе 25—30  $\mu$ /кг на фоне «процесса СР», ось ординат—АД в мм рт. ст.

Введение НА в малых дозах (25—30  $\mu$ /кг) вызывало повышение артериального давления с  $M_1=105\pm 8,7$  до  $M_2=142\pm 15,8$  мм рт. ст., т. е. на 35% ( $P>0,01$ ), (рис. 2, I). Те же дозы препарата, введенного в «процессе СР», вызвали повышение АД с  $M_1=109\pm 19$  до  $M_2=162\pm 14,3$ , т. е. на 48% при  $P>0,001$  (рис. 2, III).

Таким образом, норадреналин в малых дозах способствует облегчению реакции самораздражения на 46,5% и повышает АД на 35%, а в больших дозах снижает реакцию СР, либо полностью ее угнетает.

В наших опытах у крыс появлялись язвы (около 60%) на задних конечностях. Как правило, они возникали на 3—5-й сеансы работы. В единичных случаях они появлялись и у оперированных крыс и до выработки у них реакции СР. Язвы не заживали даже в том случае, когда животное в течение недели или двух недель в эксперимент не вовлекалось. Появление язв, возможно, связано с локализацией электродов раздражения в области задне-латерального гипоталамуса.

Фармакологические исследования, связанные с изучением нейрохимических механизмов поведения на уровне ядер гипоталамуса, по ЭЭГ, поведенческим показателям и реакции СР известны давно [3, 12, 14, 15, 19]. По данным этих работ, такие препараты, как стрихнин, пикротоксин, норадреналин, Д-амфетамин и др., способствуя накоплению или освобождению катехоламинов из центральных катехоламинсодержащих терминалей, облегчают реакцию СР у собак, кошек и обезьян.

Наши исследования, проведенные на крысах, подтверждают данные Вайса и Стейна [19], согласно которым только малые дозы НА действительно, облегчают СР. Однако средние и большие дозы его, напротив, либо неэффективны, либо тормозят эту реакцию. Подавление частоты СР при введении сравнительно высокой дозы НА, и следовательно, при значительном повышении системного артериального давления, может быть результатом барорецепторного тор-

можения активности субстрата самораздражения гипоталамуса. Установлено, что гипоталамус участвует в барорецепторных рефлексах [7, 10, 11] и получает афферентные входы с баро- и хеморецепторов. Активация барорецепторов тормозит спонтанные вспышки ложной ярости гипоталамического происхождения [6]. Установлено также изменение частоты разрядов отдельных нейронов преоптической области [7, 10] и задне-медиального гипоталамуса [16] при раздражении каротидного синусного нерва или при повышении интрасинусного давления. Однако тормозящее влияние больших доз НА, возможно, связано также с прямым действием его на субстрат СР гипоталамуса. Возможно, малые дозы облегчают активность нейронной популяции этого субстрата, большие — подавляют. По данным Бендикова [2], внутригипоталамическое введение малых доз НА облегчает активность симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга, большие дозы — подавляют за счет возбуждения нисходящей бульбоспинальной тормозной системы.

Более сложна интерпретация облегчающего влияния эффекта малых доз НА на реакцию СР вследствие системного его введения. Однако, учитывая проникновение препарата через ГЭБ именно в зоне задне-латерального гипоталамуса, можно предполагать специфическое активирующее влияние малых доз на гипоталамические структуры СР [17, 18].

Институт физиологии им. Л. А. Орбели  
АН АрмССР

Поступило 9.I 1976 г.

Ա. Գ. ԴԱՐԲԻՆՅԱՆ, Ժ. Կ. ԱՍԼԱՆՅԱՆՑ, Է. Մ. ԿՐԻՇՉՅԱՆ, Գ. Ս. ԶԻՊԵՆՅԱՆ

ԻՆՔՆԱԳՐԳՈՄԱՆ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ՎԵՐԱ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ  
ԱԶԳԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱՆԻԶՄԸ ԱՌԵՑՏՆԵՐԻ ՄՈՏ

Ա մ փ ո փ ո մ

25—30 Վ/կգ դոզայով նորադրենալինը առաջացնում է ինքնագրգռման ռեակցիայի հեշտացում՝ արյան ճնշման թեթևակի բարձրացմամբ:

Մեծ դոզաների դեպքում (50—500 Վ/կգ) այս պրեպարատը առաջացնում է կամ ինքնագրգռման ռեակցիայի արգելակում, կամ էլ լրիվ ճնշում է այն՝ արյան ճնշման խիստ բարձրացման ֆոնի վրա:

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Баклаваджян О. Г., Бужаки Г., Андиян Л. Acta Physiologica Acad. Scien. Hungaricae, Tomus 44 (3—4), pp. 217—226, 1973.
2. Бендиков Э. А. Цит. из книги Каверинкой Н. В. и Закусова В. В. Фармакология моноаминэргических процессов, 29—32, М., 1971.
3. Крауз В. А. и Лапина И. А. ВНД, XXII, вып. 6, 1226—1233, 1972.
4. Angya'n L., Darbinjan A. and Solymost L. Acta physiol. Acad. Sci. hung., 45, 139—143, 1974.

5. *Angya'n L. and Kac. S. Acta physiol. Acad. Sci. hung., 41, 155—162, 1972.*
6. *Baccell G., Guazzi M., Libretti H. and Zanchetti A. Amer. J. Physiol., 208, 708—714, 1965.*
7. *Borst C., Hollander A. P. and Bouman L. N. J. Appl. Physiol., 32, 70—77, 1972.*
8. *Calaresu F. R., Falers A. A. and Mogenson G. J. Progress in Neurobiology, 5, part 1, pp. 1—35, 1975.*
9. *Franklin K. B. J. and Herberg L. J. Brain Research, 67, 429—437, 1974.*
10. *Hilton S. M. and Spyer K. M. J. Physiol. (Lond.), 218, 241—293, 1971.*
11. *Manning J. W. Amer. J. Physiol., 208, 283—288, 1965.*
12. *Margules D. L. J. of Comparative Physiological Psychol, 67, 1, 32—35, 1969.*
13. *Olds J., Ito M. Proc. XXV Int. Congress of Physiol. Sciences, Munich, 9, p. 430—1971.*
14. *Poschel B. P. H. and Ninteman F. M. Life Scien., 5, pp. 11—16, 1966.*
15. *Poschel B. P. H. and Ninteman F. M. Life Scien., 10, pp. 782—788, 1963.*
16. *Thomas M. R. and Calaresu F. R. Brain Research., 44, 1, 49—62, 1972.*
17. *Vogt M. Pharmacol. Rev., 11, 2, 483, 1959.*
18. *Vogt M, J. Physiol., 123, 451, 1954.*
9. *Wise C. David, Stein Larry Scien., 163, 364, 299—301, 1969.*