

УДК 612.821.7; 577.1

МЕТАБОЛИЗМ СЕРОТОНИНА В ОБЛАСТИ ДОРЗАЛЬНОГО ЯДРА ШВА И СИНЕГО ПЯТНА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ В УСЛОВИЯХ НЕВРОТИЗАЦИИ

Таранова Н.П., Маликов У.М.

Институт физиологии им. И.П.Павлова АН СССР, Ленинград

Моноаминергические структуры головного мозга, в том числе и серотонинергические, играют значительную роль в механизмах регуляции поведения [1]. Экспериментальные данные свидетельствуют об активном участии как холинергических, так и катехоламинергических систем в механизмах развития неврозов [2]. Однако вклад серотонинергических структур головного мозга в патогенез неврозов до сих пор мало исследован. Одной из главных серотонинергических структур, в которой расположено наибольшее количество серотонинсодержащих нейронов, является дорзальное ядро шва (ДЯШ) [3]. Показано, что введение серотонина в область ДЯШ, деполяризация или механическая стимуляция клеток этого ядра вызывали существенное повышение высвобождения серотонина в различных отделах головного мозга [4]. Нейроны ДЯШ, являясь наряду с некоторыми другими ядрами источником серотонинергической иннервации коры больших полушарий, таламуса, гипоталамуса, лимбической системы и среднего мозга, связаны своими коллатеральными восходящими аксонами с важным норадренергическим ядром головного мозга—синим пятном (СП) [5,6]. При этом серотонин оказывает модулирующее воздействие на активность норадренергических нейронов СП [7]. Поскольку о функциональной активности серотонинергических структур можно судить по интенсивности метаболизма серотонина в этих структурах, задачей настоящей работы было исследование содержания серотонина и продукта его катаболизма—5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в области ДЯШ и СП в условиях невротизации.

Работа выполнена на 68 беспородных крысах-самцах массой 200—220 г. У 28 животных в течение 6 дней вырабатывали дискриминационный рефлекс избегания в модифицированной челночной камере [8]. В начале каждого опыта крысу помещали в левую половину камеры. По сигналу тона частотой 200 Гц она должна была переходить в правую половину, по сигналу тона частотой 1000 Гц оставаться на месте 10 с. За ошибки наказывали ударами тока силой 1,5 мА, подаваемого через решетча-

тое покрытие пола камеры. Ежедневно каждой крысе предъявляли 60 раздражителей, чередуемых в случайной последовательности [9]. Изолированное действие условных сигналов продолжалось 5 с, совместное действие условного и безусловного раздражителей—5 с, интервалы между раздражителями составляли 15 с. На 6-й день невротизации животные проявляли двигательное возбуждение, становились на задние лапы, пытались выпрыгнуть из условнорефлекторной камеры. Возрастала агрессивность по отношению к экспериментатору. Отмечались голосовые реакции и стереотипные формы поведения (подергивание головой, умывание, грызение). Перечисленные изменения свидетельствуют об эмоциональных сдвигах у подопытных крыс, имеют адаптивное значение и характеризуют 1-ую фазу развития невротического состояния «предневроз» [9].

Одновременно другую группу крыс в течение 6 дней подвергали действию неизбежного электрокожного раздражения (группа «активного контроля») в той же камере по 10 мин ежедневно, по 1—2 раза за 1 мин в течение 10 с. На 6-й день, сразу же после окончания экспериментов по невротизации, крыс декапитировали. Из черепной коробки на холоде быстро извлекали головной мозг, отмывали его от крови в охлажденном физиологическом растворе, освобождали его от крупных сосудов и оболочек, отделяли большие полушария, а ствол замораживали при -20° . На замораживающем микротоме Ciuo-Cut («American Optical Corporation», США) готовили фронтальные срезы ствола головного мозга. Поиск ДЯШ и СП проводили путем прокрашивания последовательных срезов толщиной 40 мкм толудиновым синим. Топографическую идентификацию этих ядер осуществляли при помощи световой микроскопии по морфологическим таблицам [10]. Для биохимического анализа готовили срезы толщиной 500 мкм с характерным топографическим расположением нейронов в зоне ДЯШ или СП и из этих срезов выделяли блоки. Затем объединяли блоки, полученные от 2-х животных, содержащих соответствующее ядро с небольшим участком окружающей ткани. Содержание серотонина и продукта его катаболизма, 5-ОИУК в гомогенатах определяли спектрофлуорометрическим методом [11] в модификации Узбекова [12], используя для гомогенизации ткани 0,1 н. HCl насыщенный NaCl, а не бутанол. Флуоресценцию проб измеряли на спектрофлуорометре MPF-2A («Hitachi», Япония) при следующих длинах волн: возбуждения—360 нм, флуоресценции—475 нм.

Исследование содержания серотонина и 5-ОИУК показало, что в области ДЯШ контрольных крыс оно составляет соответственно $1,268 \pm 0,069$ и $0,873 \pm 0,085$ мкг/г ткани, а в области СП— $1,057 \pm 0,054$ и $0,857 \pm 0,124$ мкг/г (таблица).

У невротизированных крыс мы не нашли каких-либо изменений в содержании серотонина в обоих исследованных структурах. При этом наблюдалось некоторое увеличение количества 5-ОИУК, но оно оказалось статистически недостоверным из-за значительных индивидуальных колебаний.

Таблица

Содержание серотонина и 5-оксиндолоуксусной кислоты в области дорзального ядра шва и синего пятна головного мозга крыс в условиях невротизации (в мкг/г влажной ткани)

	Серотонин	5-ОИУК	Коэффициент 5-ОИУК/серотонин
	Дорзальное ядро шва		
Контроль	1,268±0,069 (12)	0,873±0,085 (7)	0,632±0,077 (7)
Активный контроль	1,333±0,093 (10)	1,492±0,203 (10)	1,154±0,146 (10)
Невротизированные	1,395±0,085 (11)	1,050±0,188 (8)	0,737±0,105 (8)
	Синее пятно		
Контроль	1,057±0,054 (13)	0,857±0,124 (10)	0,809±0,156 (10)
Активный контроль	1,085±0,109 (10)	1,057±0,128 (10)	0,095±0,099 (10)
Невротизированные	1,102±0,124 (11)	1,116±0,188 (11)	1,291±0,238 (11)

Примечание. В скобках указано число проб.

Не найдено изменений в содержании серотонина в исследованных ядрах и у группы крыс, подвергавшихся воздействию только стрессорирующего фактора—неизбегаемого электрокожного раздражения, приводившего к развитию состояния депрессии (таблица). Эти данные коррелируют с результатами, полученными при иммобилизационном стрессе у крыс, который также не оказывал влияния на содержание серотонина ни в изолированном ДЯШ, ни в СП [13]. В то же время действие электрокожного раздражения вызывало резкое повышение (на 71%) содержания 5-ОИУК в области ДЯШ, и при этом значительно повышалась величина катаболического коэффициента (таблица), что свидетельствует о заметной активизации метаболизма серотонина и повышении функциональной активности этой серотонинергической структуры. В СП также отмечена тенденция к повышению количества 5-ОИУК и величины катаболического коэффициента, но достоверность этих изменений не подтвердилась.

Повышение количества 5-ОИУК в различных отделах головного мозга отмечено и при других стрессорных воздействиях: в среднем мозгу и гипоталамусе—при плавании с грузом [14], в больших полушариях—при иммобилизации [15] и в области варолиева моста—при электрошоке [16]. Полученные нами данные позволяют заключить, что стрессорные воздействия могут активизировать обмен серотонина также и в нейронах ДЯШ, но не оказывают существенного влияния на метаболизм в СП.

Таким образом, использованная модель невротизации, приводившая

к развитию состояния предневроза, не вызвала заметных изменений в метаболизме серотонина исследуемых ядер. Но длительное действие стрессирующего фактора, неизбежного электрокожного раздражения, сопровождалось развитием значительных нейрохимических сдвигов — резкой активизацией метаболизма серотонина в ДЯШ, причиной которой у крыс группы активного контроля может быть более длительное действие примененного стрессирующего фактора, поскольку неизбежное электрокожное раздражение, как известно, оказывает более сильное невротизирующее воздействие на организм крыс (судя по показателям вегетативных функций и способности к обучению) по сравнению с аналогичным по силе и длительности электрокожным раздражением, которое можно или избежать, или хотя бы предвидеть момент его появления при наличии условного стимула, предвещающего ток [17—19].

METABOLISM OF SEROTONIN IN THE AREA OF RAT BRAIN N. RAPHE DORSALIS AND LOCUS COERULEUS UNDER EXPERIMENTAL NEUROSIS

Taranova N.P., Malikov U.M.

*Pavlov Institute of Physiology, USSR
Academy of Sciences, Leningrad*

The effect of experimental neurosis and inescapable electric shock on serotonin and 5-hydroxyindolylacetic acid (5-HIAA) content was studied in rat n. raphe dorsalis and locus coeruleus. Neurotization of animals achieved by developing escape discrimination reflex under the conditions of time deficit did not induce changes in serotonin and 5-HIAA concentration in both brain regions. Rats from the active control group exposed to inescapable electric shock had a pronounced increase of 5-HIAA concentration in the area of n. raphe dorsalis.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Попова Н.К., Науменко Е.В., Колтаков В.Г. Серотонин и поведение, Новосибирск, Наука, 1978.
2. Айрапетьянц М.Г., Веин А.М. Неврозы в эксперименте и клинике, М., Наука, 1982.
3. Dahlström A., Fuxe K. *Acta physiol. Scand.*, v.62, suppl.232, r.1—55, 1964.
4. Héry F., Ternaux J.P. *J. Physiol.*, v.77, N2/3, p.287—301, 1981.
5. Palkovitz M., Saavedra J.M., Jacobowitz D.M., Kizer J.S., Zabogasky L., Brownstein M.J. *Brain Res.*, v.130, N 1, p.121—134, 1977.
6. Palkovitz M. *Acta morphol. Acad. Sci. Hungar.*, v.26, №3-4, p.211—290, 1978.
7. Kostovski W., Samanin R., Bareggi S., Mare V., Gagattini S., Valzelli L. *Brain Res.*, v.82, N1, p.178—182, 1974.
8. Саульская Н.Б. *Журн. высш. нервн. деят.—ст.т.* 35, вып.3, с.561—564, 1985.
9. Bureš G., Burešova O., Huston G.H. *Techniques and basic experiments for the study of brain and*

- behavior, Amsterdam, Elsevier, 1967.
10. Курепина М.М. Мозг животных, М., Наука, 1981.
 11. Curson G., Green A. Brit. J. Pharmacol., v.39, p.653—655, 1970.
 12. Узбеков М.Г. Онтогенез, т.12, N 1, с.58—65, 1981.
 13. Culman J., Kissa A., Kvetnansky R. Exp. Clin. Endocrinol., v.83, N 1, p.28—36, 1984.
 14. Чуйко М.П., Каплунова Т.А., Тернов В.И. — В кн.: Восьмая всесоюзная конф. по биохимии нервной системы (под ред. И.А. Булыгина), с.205—205, Минск, Наука и техника, 1980.
 15. Лобачева И.И., Попова Н.К. — В кн.: Восьмая всесоюзная конф. по биохимии нервной системы (под ред. И.А. Булыгина), с.183—184, Минск, Наука и техника, 1980.
 16. Hellmeyer D.H., Rea M.A., Bell M., Belfien L., Ludvig M. Pharm. Biochem. Behav., v.21, N 4, p.481—485, 1984.
 17. Гехт К., Мехедова А.Я., Тренгов К. Журн. высш. нерв. деят.—сти, т.27, N 2, с.328—331, 1977.
 18. Kelsey J. Anim.Learn.Behav., v.5, N 1, p.83—92, 1977.
 19. Launay M. Ann.psychol., v.84, N3, p.399-410.

Поступила 2.01.1989