

УДК 612.821.8 + 612.814

*А.Н.Талалаенко, Д.В.Гордиенко, О.П.Маркова, Д.В.Панкратьев, Н.В.Гончаренко***ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ МОНОАМИН- И АМИНОКИСЛОТЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ АВЕРСИВНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА И ИХ УЧАСТИЕ В АНКСИОГЕННЫХ И АНКСИОЛИТИЧЕСКИХ ЭФФЕКТАХ НЕКОТОРЫХ ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ НА РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ТРЕВОГИ**

Донецкий государственный медицинский университет им.Горького,Украина

Ключевые слова: передний гипоталамус, тревога, анксиогены, анксиолитики,нейрохимические механизмы

Как известно, аверсивная система мозга (гипоталамус, перегородка, миндалина, околопроводное серое вещество) реализует поведение избегания, базирующееся на эмоциях страха-тревоги [7,12,13]. Последние, являясь распространёнными психопатологическими синдромами [6], связаны, как полагают, с повышенной функцией адренергической системы гипоталамуса. Действительно, неизбежное электрораздражение крыс или повторное помещение их в камеру, где они его получали, существенно стимулирует выброс норадреналина передним гипоталамусом [19], интенсивность которого определяется формой и модальностью аверсивного воздействия, приводящего к ассиметрии метаболизма и синаптического выброса этого катехоламина [18]. С другой стороны, непосредственная химическая стимуляция переднего гипоталамуса норадреналином индуцирует у крыс аверсию поведения и усиливает страх и тревогу [5]. Последние подавляются локальным введением в гипоталамус диазепама и ГАМКА-миметика мусцимола [15,17], усиливающими наказуемый ответ в ситуации «конфликта». Показано, что эти эффекты ГАМК-позитивных средств коррелируют со снижением ими высвобождения норадреналина аксонами переднего гипоталамуса [8]. Однако конвергенция и акцепция этим образованием лимбического мозга разномодальной биологической

информации обеспечивается не только адрено- и ГАМК-ергическим, но также дофамин- серотонин- и глутаматергическим синаптическим притоком [2,11,13], который может определять специфику функциональной модальности нейронов аверсивной системы мозга, реализующей анксиогенные или анксиолитические влияния. Остаётся открытым также вопрос о функциональной роли этих медиаторных механизмов в тревоге различного генеза и их конкретном вкладе в спектр зависящего от фенотипа эмоционально-стрессовой реакции действия бензодиазепиновых и небензодиазепиновых транквилизаторов [3].

Цель работы состояла в определении в различных экспериментально-моделируемых состояниях тревоги функциональной значимости вводимых в передний гипоталамус крыс ГАМК, глутаминовой кислоты, моноаминов их агонистов и антагонистов. На базе этих данных анализировался спектр и нейрохимические механизмы действия вводимых внутривентрикулярно адренергических анксиогенов (мезатона, йохимбина) и ряда анксиолитиков: производных бензодиазепамина (хлордиазепоксида), фенилэтиламина (фенибута), гармана (индотера) и буспирона (кампилона) в условиях предварительного внутривентрикулярного введения функциональных антагонистов моноаминов и аминокислот медиаторного действия.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 3-х группах беспородных крыс-самцов одного возраста, массой 270±90г (n = 64). Состояние тревоги у животных, обученных избеганию «освещённой площадки» и «угрожающей ситуации», моделировали по методике, подробно описанной ранее [3].

Животным 1-й группы (n = 22) через 15 минут после регистрации исходных показателей

рефлексов избегания, выработанных на основе различной биологической значимости аверсивного воздействия, внутривентрикулярно вводили 0,3мл изотонического раствора NaCl и спустя 40мин осуществляли микроинъекции в объёме 1мкл 0,5-2,5% растворов, применяемых синаптотропных средств через хемотроды, предварительно вживлённые под эфирным наркозом по

стереотактическим координатам [1] в передний гипоталамус (АР 1,0; L 0,4; Н 6,9). Исследуемые психотропные средства (хлордиазепоксид, фенибут, индотер, кампирон), моноамины (дофамин, серотонин-креатинин сульфат - 5-ОТ) и аминокислоты (глутаминовая, ГАМК) медиаторного действия, их функциональные антагонисты, блокаторы ГАМКА-рецепторов (пикротоксин) и НМДА - глутаматных рецепторов (мемантин), L1-(мезатон) и L2-адрено(клофелин), D1- и D2 - дофаминомиметики (апоморфин), а также L2-адрено- (йохимбин), D2 - дофамино- (сульпирид) блокаторы применялись в дозах 5-25 мкг.

Предварительно обученным животным 2-й группы (n = 15) через 15 мин после определения исследуемых показателей рефлексов избегания разноmodalного аверсивного генеза вводили внутривентриально в диапазоне доз 0,3 - 25 мг/кг дроперидол и сульпирид - как блокаторы центральных L1-адрено- и D2-дофаминовых [3,10,13], пропранолол - как блокатор IA и IB серотониновых [4,11], коразол - как блокатор хлорного йонфора ГАМКА [15,17] и мемантин - как антагонист НМДА-глутаминовых рецепторов [16].

Спустя 45 мин по используемой методике тестировали экспериментальных животных этой группы на наличие или отсутствие противотревожного действия в обеих моделях поведения.

На животных 3-й группы (n = 27) анализировалось вовлечение исследуемых медиаторных механизмов переднего гипоталамуса в спектр антиаверсивного действия применяемых транквилизаторов. Так же, как и на животных 1-й группы, после регистрации фоновых показателей исследуемых состояний тревоги им последовательно внутривентриально вводили в дозах, не вызывающих поведенческих изменений, функ-

циональные антагонисты моноаминов (дропреридол - 0,3 мг/кг; пропранолол - 5 мг/кг; сульпирид - 15 мг/кг) и аминокислот (коразол и мемантин - 5 мг/кг). Затем с помощью микроинъекционной системы в гипоталамус крыс апплицировались исследуемые синаптотропные средства в дозах, вызывающих анксиогенное или анксиолитическое действие. Спустя 5 мин после микроинъекции (1 и 3 группы), либо 45 мин после внутривентриального (2 группа) введения исследуемых средств, животных помещали в экспериментальную установку, в которой так же, как и в предыдущих исследованиях [3], с помощью регистрирующего устройства на декатронах определяли изменения времени нахождения крыс в светлом отсеке, числа пересечённых квадратов пола за период пребывания крыс в светлом отсеке (двигательная активность) и интенсивности мотивации достижения ими тёмного отсека. Каждое исследование, где выявлялось антиаверсивное действие используемых синаптотропных средств, завершали тестированием животных на наличие или отсутствие мышечнорасслабляющего действия по их способности удерживаться на вращающемся стержне. Результаты исследований обрабатывали на компьютере IBM PC AT в пакете «Stadia» с расчётом непараметрических критериев Вилкоксона, Манна-Утти и Колмогорова-Смирнова. Результат считался достоверным при $p < 0,05$ по всем трём критериям.

После завершения экспериментов эвтаназию животных осуществляли под эфирным наркозом и проводили морфологический контроль. У 49 крыс, подвергнутых микроинъекциям, кончики хемотродов локализовались в области *p. anterior hypothalami*.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено (рис.1), что микроинъекция в передний гипоталамус ГАМК, хлордиазепоксида, фенибута и индотера статистически значительно увеличивает время нахождения крыс в светлом отсеке, противодействуя тревожному состоянию в условиях аверсивного воздействия как в модели избегания «освещённой площадки», так и «угрожающей ситуации». Локальное введение в гипоталамус серотонина и кампирона не влияет на формируемые фактором страха параметры теста избегания «освещённой площадки», но противодействует тревожному состоянию в тесте избегания «угрожающей ситуации», базирующемся на аверсивном воздействии более сложного биологического знака. Существенно,

что выявленные анксиолитические эффекты ГАМК, серотонина, бензодиазепиновых и небензодиазепиновых средств не сопровождаются снижением мышечного тонуса экспериментальных животных, либо подавлением их двигательной активности, что исключает моторный дефицит исполнения реакции избегания. Как видно из рисунка 1, глутаминовая кислота, мемантин, мезатон, йохимбин, дофамин, апоморфин, сульпирид и пикротоксин, вводимые локально в гипоталамус, не влияют на функциональные элементы поведения, включённые в тест избегания «угрожающей ситуации», но существенно укорачивают (сульпирид, мезатон, йохимбин, пикротоксин, глутаминовая кислота) время нахож-

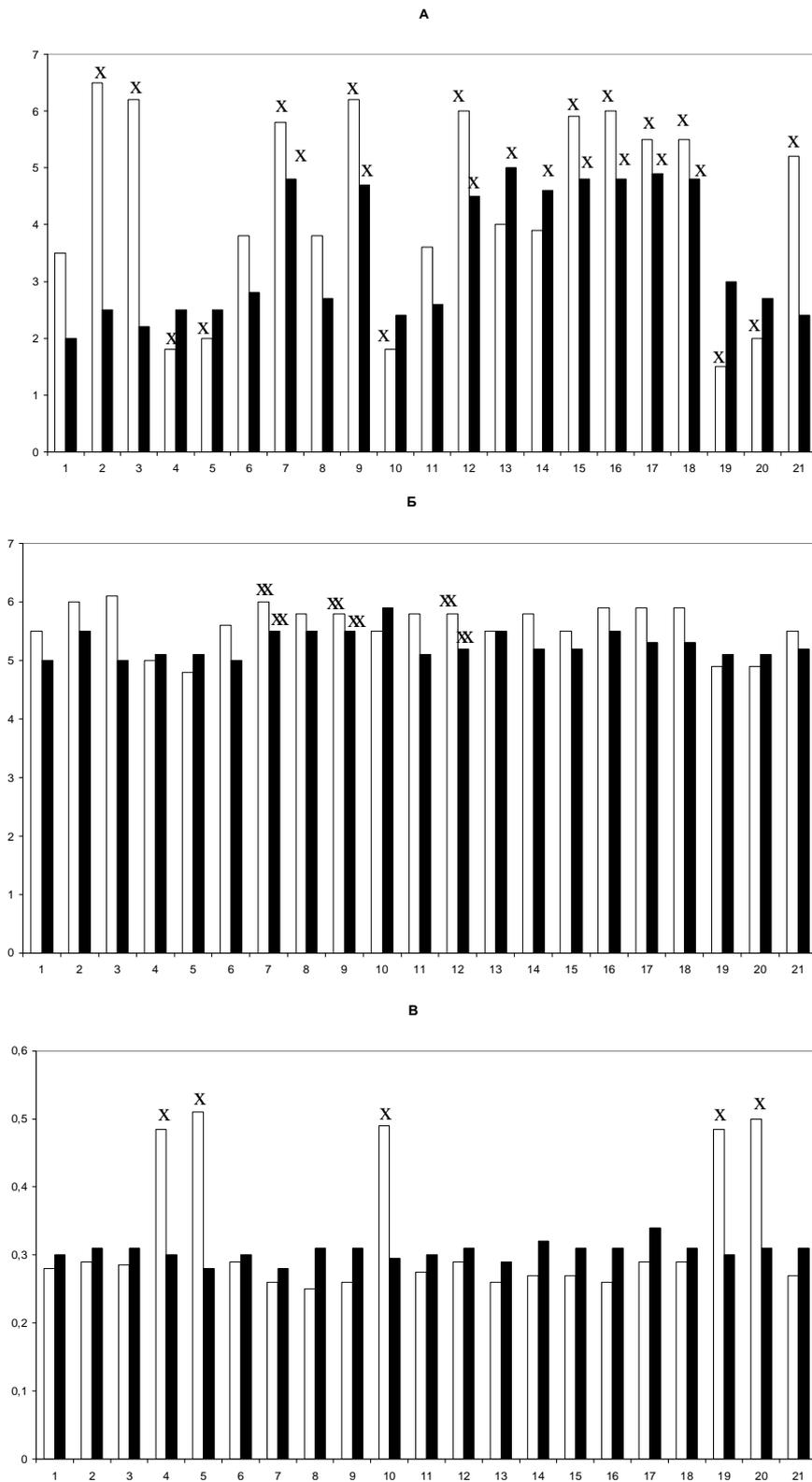


Рис.1 Влияние анксиолитиков, веществ медиаторного действия, их агонистов и антагонистов, вводимых в передний гипоталамус, на тревожные состояния в тестах избегания «освещенной площадки» (светлые столбики) и «угрожающей ситуации» (темные столбики).

Примечание. По вертикали: на А - время нахождения крыс в светлом отсеке, с; на Б - двигательная активность, число пересеченных квадратов пола в светлом отсеке; на В - интенсивность мотивации достижения крысами темного отсека, усл.ед.

Микроинъекции: 1 - NaCl, 0,9% раствор, 1 мкл (контроль); 2- дофамин, 10 мкг; 3 - апоморфин, 10 мкг; 4 - сульпирид, 25 мкг; 5 - мезатон, 10 мкг; 6 - фентоламин, 5 мкг; 7 - фентоламин, 10 мкг; 8 - пропранолол, 10 мкг; 9 - пропранолол, 20 мкг; 10 - йохимбин, 10 мкг; 11 - клофелин, 5 мкг; 12 - клофелин, 10 мкг; 13 - серотонин, 20 мкг; 14 - кампирон, 10 мкг; 15 - ГАМК, 10 мкг; 16 - хлордиазепоксид, 10 мкг; 17 - фенибут, 10 мкг; 18 - индотер, 10 мкг; 19 - пикротоксин, 5 мкг; 20 - глутаминовая кислота, 10 мкг; 21 - мемантин, 20 мкг.

Крестики - величины, достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$). Каждая серия опытов выполнена на 5 животных. Два крестика - мышечнорасслабляющее действие, выраженное относительным числом животных (%), соскользнувших с вращающегося стержня составляет 40 [7,12] и 60 [9].

Влияние внутрибрюшинного введения адрено-, дофамин- и серотонинолитиков, а также антагонистов ГАМКА- и NMDA -рецепторов ($M \pm m$) на тревожные состояния в тесте избегания «освещенной площадки» (А) и «угрожающей ситуации» (Б)

Вещества	Доза, мг/кг	Время нахождения крыс в светлом отсеке	Двигательная активность (число пересеченных квадратов пола в светлом отсеке)	Интенсивность мотивации достижения крысами темного отсека, усл.ед	Мышечнорасслабляющее действие (% животных, соскользнувших с вращающегося стержня)
А					
0,9% раствор натрия хлорида (контроль)	0,3мл	3,2±0,37	5,4±0,40	0,27±0,03	0
Дроперидол	0,3	3,8±0,37	5,4±0,40	0,27±0,03	0
	0,6	6,0±0,45 ^x	5,8±0,49	0,27±0,02	60
Сульпирид	15	3,4±0,25	5,4±0,40	0,27±0,05	0
	25	6,2±0,58 ^x	5,6±0,40	0,27±0,05	0
Коразол	5	3,6±0,40	5,4±0,40	0,28±0,02	0
	10	5,4±0,51 ^x	5,6±0,25	0,29±0,05	0
Мемантин	5	4,0±0,32	5,6±0,25	0,28±0,04	0
	10	6,8±0,37 ^x	5,8±0,37	0,27±0,03	0
Б					
0,9% раствор натрия хлорида (контроль)	0,3мл	2,4±0,25	5,2±0,37	0,25±0,05	0
Пропранолол	5	2,6±0,25	5,2±0,37	0,26±0,04	0
	10	4,4±0,40 ^x	5,4±0,25	0,25±0,03	40
Коразол	5	2,8±0,37	5,8±0,20	0,35±0,04	0
	10	4,8±0,66 ^x	5,8±0,37	0,35±0,03	0

Примечание: ^x- величины статистически достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0,05$)

дения крыс в светлом отсеке и статистически значимо ($p < 0,05$) стимулируют интенсивность мотивации достижения ими темной камеры при реализации избегания «освещенной площадки» (анксиогенное действие). На этой же модели поведения дофамин, апоморфин и мемантин, напротив, увеличивают пребывание крыс в светлом отсеке и, не изменяя мышечного тонуса и двигательной активности экспериментальных животных, ослабляют тревогу при осуществлении реакции избегания (анксиолитическое действие).

Микроинъекция в передний гипоталамус фенотолamina, клофелина (5 мкг) и пропранолола (10 мкг) не влияет на обе различающиеся фенотипом эмоционально-стрессовые реакции, но их

локальное введение в больших дозах (рис. 1) сопровождается анксиолитическим действием в обеих моделях поведения, которое, однако, не является избирательным, т.к. в эффективных дозах эти вещества существенно снижают мышечный тонус крыс, вызывая моторный дефицит реакции избегания.

Резюмируя эту серию исследований, можно заключить, что нейро-химический профиль переднего гипоталамуса включает адрено- и глутамат, либо ГАМК- и дофаминергические механизмы, реализующие соответственно анксиогенные или анксиолитические влияния в ответ на вызванную страхом [3] реакцию избегания в тесте «освещенной площадки» (табл.1). Эти результаты коррелируют с исследованиями, в ко-

торых воздействие на крыс аверсивных раздражителей стимулирует высвобождение нейронами переднего, латерального и медиального гипоталамуса норадреналина и глутаминовой кислоты, обеспечивающими формирование поведенческих адаптивных реакций на эмоционально-стрессовую ситуацию [2,6,18], а блокада бичукулином ГАМК-КА рецепторов этого образования лимбического мозга индуцирует высокий уровень страха-тревоги в конфликтном тесте у крыс [17], обусловленный дефицитом тормозных ГАМК-ергических гипоталамических влияний [15].

Установлено (таблица), что при внутрибрюшинном введении крысам функциональных антагонистов моноаминов и ГАМК (дроперидола 0,3 мг/кг; сульпирида 15 мг/кг; пропранолола 5 мг/кг; коразола 5 мг/кг) они не оказывают

сколько-нибудь значимого влияния на функциональные элементы обоих экспериментально-моделируемых состояний тревоги. Напротив, в больших дозах исследуемые вещества - анализаторы, не изменяя моторных механизмов реакции избегания крыс, существенно ($p < 0,05$) противодействуют тревожным состояниям как в тесте «освещённой площадки» (сульпирид, 25 мг/кг, коразол и мемантин 10 мг/кг), так и «угрожающей ситуации» (коразол, 10 мг/кг). Как видно из таблицы, аналогичное анксиолитическое действие дроперидола (0,6 мг/кг) и пропранолола (10 мг/кг) не является избирательным, т.к. коррелирует с мышечнорасслабляющим действием при реализации экспериментальными животными избегания «освещённой площадки» или «угрожающей ситуации».

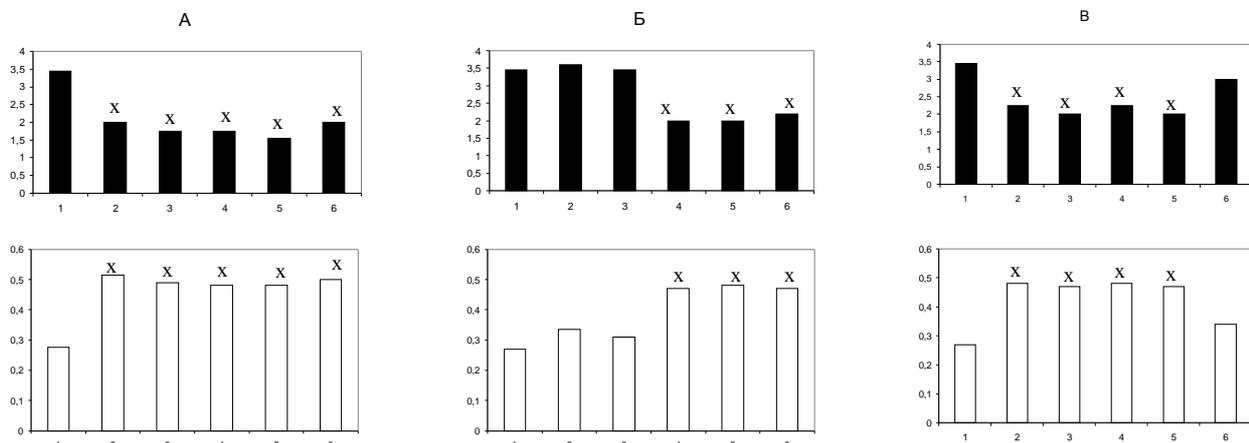


Рис.2. Влияние дроперидола и мемантина на тревожное состояние в тесте избегания «освещенной площадки», модулируемое исследуемыми синаптотропными средствами, вводимыми в передний гипоталамус.

А - время реакции избегания крысами светлого отсека в тесте «освещенной площадки» (с, верхние, заштрихованные столбики) и интенсивность мотивации достижения ими темного отсека (усл.ед., нижние светлые столбики) на фоне предварительного внутрибрюшинного введения 0,3 мл 0,9% раствора NaCl и последующей через 40 мин микроинъекции в гипоталамус исследуемых синаптотропных средств; Б - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного дроперидола (0,3 мг/кг); В - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного введения мемантина (5 мг/кг).

Микроинъекции: 1 - NaCl, 0,9% раствор, 1 мкл (контроль); 2 - мезатон, 10 мкг; 3 - йохимбин, 10 мкг; 4 - сульпирид, 25 мкг; 5 - пикротоксин, 5 мкг; 6 - глутаминовая кислота, 10 мкг.

Результаты исследований влияний антагонистов моноаминов, вводимых предварительно внутрибрюшинно, на анксиогенные и антиаверсивные эффекты, выявляемые на обеих моделях эмоционально-стрессовых состояний в ответ на последующее локальное введение в передний гипоталамус исследуемых синаптотропных средств, представлены на рисунках 2, 3 и 4. Как видно (рис.2) в тесте избегания «освещённой площадки», только снижающие функциональную активность адрено- и глутаматергических медиаторных систем, предварительно введённые блокаторы дроперидол и мемантин противодействуют анксиогенным эффектам, достига-

емым химической стимуляцией переднего гипоталамуса соответственно мезатоном, йохимбином или глутаминовой кислотой. В этой модели поведения L-адреноблокатор дроперидол не устраняет аналогичный эффект сульпирида, пикротоксина и глутаминовой кислоты (рис.2Б), а NMDA - антагонист глутаминовых рецепторов мемантин - мезатона, йохимбина, пикротоксина и сульпирида (рис.2В). Эти результаты подтверждают наличие в переднем гипоталамусе функционально значимой специфики адрено- и глутаматергических средств медиаторного действия, модулирующих формируемую на основе мотивации страха [3] реакцию из-

бегания «освещённой площадки». Действительно, норадренолин и возбуждающие аминокислоты [2,9,18], являются наиболее вероятными медиаторами аверсивной системы мозга, вовлекаемой в поведение избегания, в основе которого лежит тревога как фактор страха. В то же время коразол (рис.3 В) избирательно устраняет анксиолитические эффекты в тесте избегания «освещённой площадки», вызванные микроинъекцией в передний гипоталамус ГАМК, хлордиазепоксида, фенибута и индотера, но не дофамина, апоморфина и мемантина. На этой же модели поведения антиаверсивного действия дофаминомиметиков, обусловленное их внутригипоталамическим введением, существенно ослабляется ($p < 0,05$)

сульпиридом, оказавшимся малоэффективным в отношении сходных эффектов ГАМК-позитивных средств и мемантина (рис.3 Б). Эти результаты позволяют исключить функциональную значимость D2-дофамин и NMDA - рецепторных глутаматных механизмов в сходных антиаверсивных свойствах хлордиазепоксида, фенибута и индотера и свидетельствуют о том, что они реализуются через ГАМКА рецепторы переднего гипоталамуса.

Данные, полученные нами на другой модели поведения, позволяют заключить, что формируемая на основе зоосоциальной эмоционально-стрессовой реакции тревога [3] вовлекает не катехоламин и глутамат-, а серотонин- и ГАМК-ергические медиаторные системы переднего

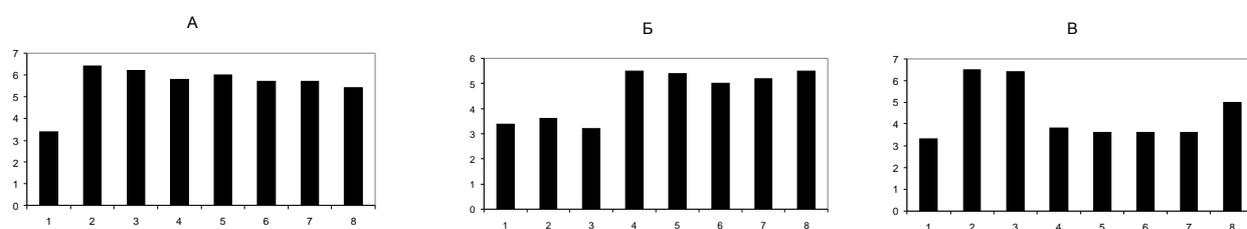


Рис.3 Влияние сульпирида и коразола на тревожное состояние в тесте избегания «освещённой площадки», модулируемое исследуемыми синаптотропными средствами, вводимыми в передний гипоталамус.

А - время реакции избегания крысами светлого отсека в тесте «освещённой площадки» (с) на фоне предварительного внутрибрюшинного введения 0,3 мл 0,9% раствора NaCl и последующей через 40 мин микроинъекции в гипоталамус исследуемых синаптотропных средств; Б - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного введения сульпирида (15 мг/кг); В - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного введения коразола (5 мг/кг).

Микроинъекции: 1 - NaCl, 0,9% раствор, 1 мкл (контроль); 2 - дофамин, 10 мкг; 3 - апоморфин, 10 мкг; 4 - ГАМК, 10 мкг; 5 - хлордиазепоксид, 10 мкг; 6 - фенибут, 10 мкг; 7 - индотер, 10 мкг; 8 - мемантин, 20 мкг.

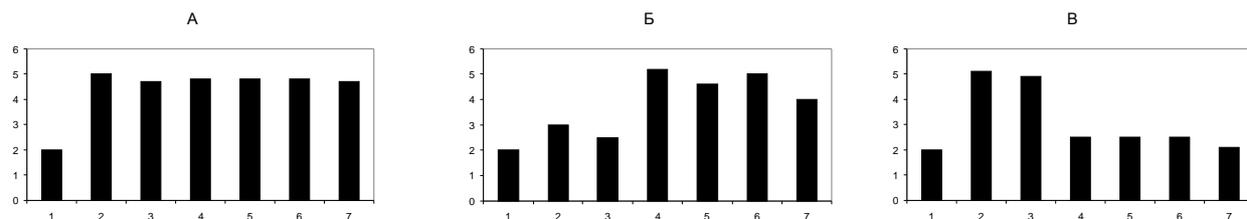


Рис.4 Влияние пропранолола и коразола на тревожное состояние в тесте избегания «угрожающей ситуации», модулируемое исследуемыми синаптотропными средствами, вводимыми в передний гипоталамус.

А - время реакции избегания крысами светлого отсека в тесте избегания «угрожающей ситуации» (с), на фоне предварительного внутрибрюшинного введения 0,3 мл 0,9% раствора NaCl и последующей через 40 мин микроинъекции в передний гипоталамус исследуемых синаптотропных средств; Б - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного введения пропранолола (5 мг/кг); В - то же на фоне предварительного внутрибрюшинного введения коразола (5 мг/кг).

Микроинъекции: 1 - NaCl, 0,9% раствор, 1 мкл (контроль); 2 - серотонин, 20 мкг; 3 - кампирон, 10 мкг; 4 - ГАМК, 10 мкг; 5 - хлордиазепоксид, 10 мкг; 6 - фенибут, 10 мкг; 7 - индотер, 10 мкг.

гипоталамуса. Действительно, антиаверсивные свойства серотонина и ГАМК обнаруживают соответственно чёткое сходство с определяемым модальностью негативного стрессового воздействия спектром противотревожного действия кампирона и ГАМК-позитивных средств (рис.1). Как показал проведённый нами анализ,

предварительно введённые антисеротониновые и ГАМК-негативные средства (пропранолол и коразол) строго избирательно противодействуют установленным антиаверсивным эффектам, достигаемым микроинъекцией в передний гипоталамус серотонино- и ГАМК-позитивных средств (рис.4). В то же время пропранолол не

устраняет сходных эффектов ГАМК, хлордиазепоксида, фенибута и индотера, но эффективно противодействует ($p < 0,05$) аналогичному влиянию вводимых внутригипоталамически серотонина и кампирона, на реакцию избегания «угрожающей ситуации» (рис.4Б).

В этой модели поведения не блокатор 1 А и 1 Б серотониновых рецепторов пропранолол, а селективный антагонист ГАМКА рецепторов коразол существенно ($p < 0,05$) ослабляет анксиолитические эффекты ГАМК, хлордиазепоксида, фенибута и индотера, но не серотонина и кампирона (рис.4В). Этот факт свидетельствует о наличии в переднем гипоталамусе функционально значимой специфичности серотони-

но- и ГАМК-позитивных средств, как модуляторов синаптической передачи в реализации рефлекса избегания «угрожающей ситуации». Действительно, химическая стимуляция гипоталамуса мусцимолом (агонист ГАМКА-рецепторов) и 8-ОН-ДРАТ (агонист 5-ОТ1А-рецепторов) увеличивает время зоосоциальных контактов, расцениваемое как показатель анксиолитического действия [14,17]. В других моделях страха-тревоги, рассматриваемых как компонент биологической адаптации мозга к стрессу, отмечено [4], что пропранолол снижает функциональную активность не ГАМК-, а серотонинергических систем гипоталамической аверсивной стимуляции [11].

О.М.Талалаєнко, Д.В.Гордієнко, О.П.Маркова, Д.В.Панкратьєв, Н.В.Гончаренко

ФУНКЦІОНАЛЬНА РОЛЬ МОНОАМІН- ТА АМІНОКИСЛОТЕРГІЧНИХ МЕХАНІЗМІВ АВЕРСИВНОЇ СИСТЕМИ МОЗКУ І ЇХ УЧАСТЬ В АНКСИОГЕННИХ ТА АНКСІОЛІТИЧНИХ ЕФЕКТАХ ДЕЯКИХ ПСИХОТРОПНИХ ЗАСОБІВ НА РІЗНИХ МОДЕЛЯХ ТРИВОГИ

Донецкий державний медичний університет ім.М.Горького, Україна

В дослідах на щурах в тестах уникнення «освітленого майданчика» та «загрожуючої ситуації» попереднє внутрішньочеревне введення і наступна мікроін'єкція в передній гіпоталамус різних комбінацій моноамінів, амінокислот медіаторної дії, їх агоністів та антагоністів, бензодіазепінових та небензодіазепінових транквілізаторів виявляє анксиогенний або анксиолітичний профіль в реалізації тривоги різного генезу. На підставі одержаних результатів робиться висновок про функціонально значущу специфічність досліджуваних анксиогенних та анксиолітичних синаптотропних засобів у різномодальних тривожних станах, опосередковану NMDA-глютаматними, L1 і L2 - адрено-, D2-дофаміно-, ГАМКА - і серотоніновими 1А і 1Б рецепторами аверсивної системи мозку. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 1999. — № 2 (6). — С. 65-72).

A.N.Talalaenko, D.V.Gordienko, O.P.Markova, D.V.Pankratev, N.V.Goncharenko.

THE FUNCTIONAL ROLE OF MONOAMINE - AND AMINOACIDERGIC MECHANISM OF THE AVERSIVE BRAIN SYSTEM AND THEIR PARTICIPATION IN ANXIogenic AND ANXIOLYTIC EFFECTS OF SOME PSYCHOTROPIC AGENTS IN DIFFERENT ANXIETY PATTERNS

Gorcy State Medical University, Donetsk, Ukraine.

In experiments on rats in the tests of «illuminated site» and «threatening situation» avoidance preliminary intraperitoneal administration and subsequent microinjection into the anterior hypothalamus of different combinations of monoamines, aminoacids of mediatory action, their agonists and antagonists, benzodiazepine and nonbenzodiazepine tranquilizers reveal the anxiogenic or anxiolytic profile in realization of anxiety of different genesis. On the basis of the results obtained a conclusion is drawn about functionally significant specificity of the studied anxiogenic and anxiolytic synaptotropic agents in anxiety states of different patterns which is mediated by NMDA - glutamatic, L1 and L2-adreno-, D2 - dopamino-, GABA A - and serotonin 1A and 1B receptors of the aversive brain system. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 1999. — № 2 (6). — P. 65-72).

Литература

1. Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. Наука. - М.-1962. 387 с.
2. Петров В.И., Медведев О.С., Григорьев И.А. и др. Исследование нейромедиаторных механизмов действия новых аналогов возбуждающих аминокислот при остром стрессе // Тезисы докладов I съезда Российского научного общества фармакологов. - Волгоград. 1995. С.329.
3. Талалаенко А.Н., Покрамович А.И., Охрименко С.В. и др. Нейрохимические особенности ядер перегородки мозга крыс в реализации антиаверсивных эффектов транквилизаторов на различных моделях тревоги // Российск.физиол.журн. им.И.М.Сеченова. - 1997. -Т.83. N 9. - С.95-101.
4. Aparecida A. Papel do complexo receptor GABA - benzodiazepinico e de neurotransmissao serotoninergica na

modulacao da aversidade integrada ao nivel da materia cinzenta periaqueductal dorsal //Medicina,-1990.-Vol.23.-No.1.-P.85-87.
5. Barret J., Shaikh M., Edinger H. et al. The effects of intrahypothalamic injections of norepinephrine upon affective defence behavior in the cat //Brain Res.-1987.-Vol.426.-No.2.-P.381-384.
6. Graeff F. Neuroanatomy and neurotransmitter regulation of defensive behaviors and related emotions in mammals //Braz.J.Med. and Biol.Res.-1994.-Vol.27.-No.4.-P.997-1088.
7. Han Yuchun., Shaikh M., Siegel A. Medial amygdaloid suppression of predatory attack behavior in the cat.II Role of GABA-ergic pathway from the medial to the lateral hypothalamus //Brain Res.-1996.-Vol.716.-No.1-2.-P.72-83.

8. Harary N., Kellogg C. The relationship of benzodiazepine binding sites to the norepinephrine prodgection in the hypothalamus of the adult rat //Brain Res.-1989.-Vol.492.-No.1-2.-P.293-299.
9. Hilton S., Redfern W. Neurotransmitters and the defence reaction; a preliminary study of the mid-brain periaqueductal grey matter in the rat //J.Physiol.-1986.-Vol.373.-Suppl.1.-P.25.
10. Hyatt M., Muldon S., Rorie D. Droperidol, a selective antagonist of postsynaptic adrenoreceptors in the canine saphenus vein //Anaesthesiology.-1980.-Vol.53.-No.4.-P.281-286.
11. Kruk M., Van der Poel A., Meelis W. Drugs and stimulationevoked hypothalamic aggression and related responses in the rat //Psychopharmacology.1988.-Vol.96.-No.1.-P.33-42.
12. Lu C., Shaikh M., Siegel A. Role of NMDA receptors in hypothalamic facilitation of feline defensive rage elicited from the midbrain periaqueductal grey //Brain Res.-1992.-Vol.581.-No.1.-P.123-132.
13. Maeda H., Maki S., Uchimura H. Facilitatory effects of caerulein on hypothalamic defensive attack in cats //Brain Res.-1988.-Vol.459.-No.2.-P.351-355.
14. Mc Millen B., Chamberlain J., Da Vanzo J. Effects of housing and muricidal behavior on serotonergic receptors and interactions with novel anxiolytic drugs //Agress.Behav.-1987.-Vol.13.-No.5.-P.294-304.
15. Milani H., Graeff F. GABA-benzodiazepine modulation of aversion in the medial hypothalamus of the rat //Pharmacol. Biochem. and Behav.-1987.-Vol.28.-No.1.-P.21-27.
16. Parsons C., Quack G., Bresink I et al. Comparison of the Potency, Kinetics and voltage-dependency of a series of uncompetitive NMDA receptor antagonist in vitro with anticonvulsive and motor impairment in vivo // J.Neuropharmacology.-1995.-Vol.34.-No.10.-P.1239-1258.
17. Shekhar A., Hingtgen J., Di Mico J. GABA receptors in the posterior hypothalamus regulate experimental anxiety in rats //Brain Res.-1990.-Vol.512.-No.1.-P.81-88.
18. Shibasaki T., Tsumori C., Hotta M. et al. The response pattern of noradrenaline release to repeated stress in the hypothalamic paraventricular nucleus differs according to the form of stress in rats //Brain Res.-1995.-Vol.670.-No.1.-P.169-172.
19. Yokoo H., Tanaka M., Yoshida M. et al. Direct evidence of conditioned fear - elicited enhancement of noradrenaline release in the rat hypothalamus assessed by intracranial microdialysis // Brain Res.-1990.-Vol.536.-N0.1-2.-P.305-308.

Поступила в редакцию 16.06.99г.