

УДК 612.825:612.014.46 1:621.821

*А.Н. Талалаенко, Д.В. Гордиенко, С.А. Воздиган, В.Ю. Панфилов, О.П. Маркова***ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ РОЛЬ МОНОАМИН- И АМИНОКИСЛОТЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЛАТЕРАЛЬНОГО ЯДРА ПЕРЕГОРОДКИ В РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЯХ ТРЕВОГИ**

Донецкий государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова: тревога, химическая стимуляция, нейронные механизмы

Недавно показано, что повышающие чувствительность ГАМК_A рецепторов к тормозному влиянию ГАМК бензодиазепиновые транквилизаторы, вводимые в латеральную септальную зону и миндалевидный комплекс, неоднзначно подавляют реакции страха у крыс в разных тестах тревоги [4]. Однако, если миндалина является одним из морфофункциональных субстратов регуляции тревожных состояний [1], то вопрос о роли латерального ядра септум, как «нейронной матрицы тревоги», осуществляющего, как известно, конвергенцию и акцепцию разномодальной биологической информации таким же плотным моноамин- и аминокислотергическим синаптическим притоком [3] остается не изученным.

Вышеизложенное послужило предпосылкой к проведению экспериментов с непосредственным введением в латеральное ядро перегородки ГАМК глутаминовой кислоты (L-ГК), серотонина (5-ОТ), дофамина (ДА), а также ряда их агонистов и антагонистов для оценки функциональной значимости исследуемых медиаторных механизмов в генезе различных тревожных состояний.

Опыты выполнены на 43 половозрелых беспородных крысах-самцах, весом 250±70г в специальной камере, состоящей из освещенного лампой (200вт) светлого отсека, сообщающегося с ним с помощью норки (находящейся на высоте 6см от пола) темного отсека и отделенной от последнего прозрачной перегородкой отсека для крыс — «жертв». Состояние тревоги оценивали на животных с предварительно выработанным рефлексом избегания освещенного пространства (тест набегания «освещенной площадки») и рефлексом избегания крысой — «зрителем» светлого отсека на фоне болевого раздражения 16 используемых в экспериментальных сериях крыс — «жертв» (тест избегания «угрожающей ситуации»). В качестве болевого воз-

действия применяли электрический ток 60В, отключаемый автоматически при перебежке крысы — «зрителя» на вмонтированную в пол темного отсека специальную платформу. По достижении стойкого рефлекса избегания 27 животным под эфирным наркозом вживляли в латеральное ядро перегородки по стереотаксическим координатам (AP-1,0; L0,5; H 4,8) хемотроды, через которые с помощью микроинъекционной системы вводили 1 мкл 0,5-5% растворов ДА; ГАМК, L-ГК, 5-ОТ (серотонина-креатинина сульфата), -адрено-, D₁ и D₂-дофаминомиметиков (клофелина, апоморфина), ГАМК_A-адрено- и D₂-дофаминоблокаторов (пикротоксина, йохимбина, сульпирида) в диапазоне доз 5-50мкг. Ежедневно в течение трех-четырех дней, предшествующих эксперименту, проводили тестирование сохранности выработанных навыков. В дальнейших исследованиях использовались крысы, латентное время реакции избегания которых составляло 2-3сек. (тест «освещенной площадки») или 1-2 сек. (тест «угрожающей ситуации»). В день опыта цикл исследований включал обе модели поведения. Животные помещались в экспериментальную установку двукратно с интервалом 60мин.: вначале регистрировали фоновые показатели обоих состояний тревоги, а затем их изменения в ответ на внутримозговые введения через 55 мин. исследуемых средств медиаторного действия. Спустя 5 мин. с помощью регистрирующего устройства экспериментальной установки, также как и ранее [1], исследовали наличие анксиолитического или анксиогенного действия. Каждый опыт, где выявлялось антиaversивное действие используемых синаптотропных средств, завершали тестированием животных на наличие или отсутствие мышечнорасслабляющего действия по их способности удерживаться на вращающемся стержне. На двух моделях реакции избегания проведено 20 серий экспериментов, интервал между которыми состав-

лял 4-7 дней. Всем обученным крысам произведено 100 микроинъекций (девяти -по 2, восьми -по 4 и десяти — по 5) исследуемых аминокислот, моноаминов, имитаторов их эффектов и блокаторов специфических рецепторов веществ медиаторного действия, которые вводились в каждом цикле исследований 10 отобранным для двух моделей эксперимента крысам. Повторное введение этих средств на одном и том же животном не осуществлялось. В контрольных опытах (две группы по 5 крыс с выработанным на основе неоднозначного

аверсивного воздействия рефлексом избегания) вводили в латеральное ядро перегородки 1 мкл 0,9% раствора хлорида натрия. Результаты исследования обрабатывали на компьютере IBM PC AT в пакете «Stadia» с расчетом непараметрических критериев Вилконсона, Манна-Уитни и Колмогорова-Смирнова. После завершения экспериментов эвтаназию животных осуществляли под эфирным наркозом. Морфологическое уточнение местоположения кончиков хемотродов выявило нахождение их в латеральной септальной зоне.

Таблица 1

Влияние медиаторного действия, их агонистов и антагонистов веществ ($M \pm m$), вводимых в латеральное ядро перегородки, на тревожные состояния в тестах избегания «освещенной площадки» (числитель) и «угрожающей ситуации» (знаменатель)

Вещества	Доза, мкг	Время нахождения крыс в светлом отсеке, с	Двигательная активность (число пересеченных квадратов пола в светлом отсеке)	Интенсивность мотивации достижения крысами темного отсека (усл.ед.)
Раствор (0,9%) (контроль)	1 мкг	$\frac{3,4 \pm 0,25}{2,0 \pm 0,32}$	$\frac{5,4 \pm 0,25}{5,0 \pm 0,32}$	$\frac{0,32 \pm 0,03}{0,28 \pm 0,03}$
Дофамин	10	$\frac{6,0 \pm 0,63^*}{2,2 \pm 0,49}$	$\frac{5,8 \pm 0,34}{5,0 \pm 0,32}$	$\frac{0,32 \pm 0,03}{0,29 \pm 0,03}$
Серотонин	20	$\frac{3,8 \pm 0,37}{4,6 \pm 0,40^*}$	$\frac{5,6 \pm 0,25}{5,4 \pm 0,40}$	$\frac{0,30 \pm 0,03}{0,31 \pm 0,02}$
ГАМК	10	$\frac{5,6 \pm 0,60^*}{2,4 \pm 0,40}$	$\frac{5,6 \pm 0,40}{5,2 \pm 0,37}$	$\frac{0,33 \pm 0,04}{0,29 \pm 0,03}$
Глутаминовая кислота	10	$\frac{3,6 \pm 0,51}{4,6 \pm 0,51^*}$	$\frac{5,6 \pm 0,25}{5,4 \pm 0,40}$	$\frac{0,33 \pm 0,04}{0,29 \pm 0,04}$
Апоморфин	10	$\frac{6,4 \pm 0,51^*}{2,8 \pm 0,58}$	$\frac{5,8 \pm 0,37}{5,2 \pm 0,37}$	$\frac{0,32 \pm 0,04}{0,29 \pm 0,03}$
Сульпирид	25	$\frac{3,6 \pm 0,51}{2,4 \pm 0,40}$	$\frac{5,6 \pm 0,25}{5,0 \pm 0,32}$	$\frac{0,32 \pm 0,05}{0,30 \pm 0,06}$
	50	$\frac{1,8 \pm 0,37^*}{2,60,51}$	$\frac{5,2 \pm 0,20}{5,2 \pm 0,37}$	$\frac{0,48 \pm 0,04^*}{0,29 \pm 0,03}$
Клофелин	5	$\frac{5,2 \pm 0,37^*}{2,6 \pm 0,25}$	$\frac{5,4 \pm 0,25}{2,6 \pm 0,25}$	$\frac{0,33 \pm 0,04}{0,29 \pm 0,02}$
Иохимбин	10	$\frac{2,2 \pm 0,20^*}{2,8 \pm 0,58}$	$\frac{5,2 \pm 0,20}{5,2 \pm 0,37}$	$\frac{0,46 \pm 0,03^*}{0,31 \pm 0,06}$
Пикртоксин	5	$\frac{2,0 \pm 0,32^*}{2,6 \pm 0,51}$	$\frac{5,2 \pm 0,20}{5,0 \pm 0,32}$	$\frac{0,49 \pm 0,03^*}{0,30 \pm 0,04}$

* - величины, статистически достоверно отличающиеся от контроля ($p < 0.05$). Каждая серия опытов выполнена на 5 животных. Мышечнорасслабляющее действие, выраженное относительным числом животных (%), соскользнувших с вращающегося стержня, составляет 0.

Как видно из таблицы в модели избегания «освещенной площадки» микроинъекция 5-ОТ и L-ГК в латеральную перегородку не эффективна, а модуляция катехоламин- и ГАМК-ергической синаптической передачи локальным введением в нее ГАМК, ДА, его агониста апоморфина, либо «запирающего» высвобождение норадреналина (НА) из катехоламинергических терминалей пресинаптического -адреномиметика клофелина не влияет на мышечный тонус и двигательную активность крыс, но противодействует тревожному состоянию, вызывая существенное увеличение времени нахождения крыс в светлом отсеке. Напротив, в этом же поведенческом тесте дефицит ДА-, ГАМК-, либо усиление восходящих НА-ергических влияний, достигаемых соответственно блокадой D_2 -дофаминовых, ГАМК_A и пресинаптических -адренорецепторов сульпиридом, пикротоксином и йохимбином (таблица), вводимыми в латеральное ядро перегородки, сопровождается анксиогенным эффектом, проявляющимся существенным ($p < 0,05$) укорочением времени нахождения экспериментальных животных в светлом отсеке и возрастанием интенсивности мотивации достижения крысами темной камеры. Эти результаты позволяют заключить, что в тесте избегания «освещенной площадки», формируемом на основе мотивации страха [1], нейронная матрица тревоги опосредует аверсивные воздействия включением не 5-ОТ и глутамат-, а функционально неоднозначных в отрицательных эмоционально-стрессовых состояниях катехоламин- и ГАМК-ергических медиаторных механизмов латеральной септальной

зоны. Высказанное соображение имеет аналогию с исследованиями, в которых достигаемыми введением мусцимола в это образование мозга избыток ГАМК-ергических тормозных влияний ухудшает выполнение аверсивно мотивированных задач на избегание, подавляя страх [2].

В ситуации свободного выбора крысами светлой и темной камеры микроинъекция в латеральную септальную зону исследованных веществ медиаторного действия, их агонистов или антагонистов не влияет, а химическая стимуляция ее L — ГК и 5-ОТ, не вызывая моторного дефицита исполнения навыка (таблица), эффективно противодействует тревожному состоянию в реакции избегания «угрожающей ситуации». Эти данные свидетельствуют о том, что нейронная матрица тревоги, формируемая аверсивным воздействием с модальностью зоосоциально-стрессового знака [1] вовлекает не катехоламин- и ГАМК-, а глутамат и 5-ОТ-ергические медиаторные механизмы нейронных цепей латерального ядра перегородки. Такой вывод подтверждается выявлением антиаверсивного компонента в сложных поведенческих тестах зоосоциального взаимодействия, индуцированного химической стимуляцией вентралатеральных отделов стриатума 5-ОТ и агонистами его рецепторов [5] и свидетельствует о том, что реализация генотипов разномодальных эмоционально-стрессовых реакций может обеспечиваться функционально неоднозначным нейрохимическим профилем нейронных матриц латерального ядра перегородки.

Литература

1. Талалаенко А.Н., Кривобок Г.К., Бабий Ю.В. и др. Нейрохимические механизмы центрального ядра миндалевидного комплекса и анксиолитическое действие транквилизаторов в различных моделях тревожных состояний // Журн. высш. нервн. деят. 1994. Т. 44. N 6. С. 1116.
2. Nagahara A., Brioni J., Mc Gaugh J. Effects of intraseptal infusion of muscimol on inhibitory avoidance and spatial learning differential effects of pretraining and posttraining administration // Psychobiology. 1992. U.20. N3. P.198.

3. Onteniente B., Simon H., Taghzouti K. et al. Dopamine-GABA interactions in the nucleus accumbens and lateral septum of the rat // Brain Res. 1987. U.421. N 1-2. P. 391.
4. Pesold C., Treit D. The septum and amygdala differentially mediate the anxiolytic effects of benzodiazepines // Brain Res. 1994. U.638. N 1-2. P. 295.
5. Plaznik K.A., Kotowski W., Stefanski R. Limbic mechanisms of anxiolytic acting on 5-HT receptors // Pol. J. Pharmacol. 1994. U.46. N 5. P. 473.

Поступила в редакцию 16.09.98г.