

**О.Л.Дроздов
О.С.Кошелєв
С.В.Козлов
А.М.Кушнір**

Дніпропетровська державна
медична академія

УДК 616.891-036.1-02:612.821.2: 547.984 –092.9

ВПЛИВ ПІДГОСТРОГО ВВЕДЕННЯ СИДНОКАРБУ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ КАТЕХОЛАМІНІВ В СТРУКТУРАХ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: експериментальний психоз, сиднокарб, адреналін, норадреналін, щури

Надійшла: 18.10.2006

Прийнята: 04.11.2006

Резюме. Відомо, що психомоторні стимулятори здатні збуджувати катехоламінергічні механізми в нервовій системі, зокрема збільшують вивільнення катехоламінів із пресинаптичних закінчень. Метою роботи була оцінка змін катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) в структурах головного мозку застосуванні сиднокарбу в умовах експерименту на 48 статевозрілих щурах лінії Вістар. Модель стійкого патологічного стану головного мозку у щурів створювали шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарбу в дозі 5 мг/кг 2 рази на день протягом 14 днів. Визначення концентрації адреналіну та норадреналіну в структурах мозку визначали флюорометричним методом. Для дослідження були обрані: фронтальна зона неокортексу, смугасте тіло, медіальний таламус, Варолієв міст та гіпокамп. На третю добу відзначилося накопичення адреналіну в тканині гіпокампу і медіальній частині таламуса, зростання концентрації відбувалося на 26,1% та 43,9% відповідно. У Варолієвому мості, у порівнянні з контролем, спостерігалось зменшення рівня даного катехоламіну на 61,3%. Істотне збільшення концентрації адреналіну відзначалося в смугастому тілі (на 76,7%) та у неокортексі (у 2,2 рази) на 7 добу після початку введення сиднокарбу. На 14 добу застосування сиднокарбу рівень адреналіну в тканині моста був на 48,1% нижче в порівнянні з контрольними тваринами. Таким чином, зміни концентрації норадреналіну в умовах формування експериментального психозу при введенні сиднокарба були істотними та носили неоднаковий характер.

Drozдов O.L., Koshelev O. S., Kozlov S.V., Kushnir A.M. The influence of subacute sidnocarb treatment on catecholamine concentration in the structures of central nervous system.

Summary. The psychostimulators are known to be able to excite catecholamine mechanisms in the nervous system, in particular to increase freeing of catecholamine from presynaptic completions. The purpose of work was an estimation of changes of catecholamine (adrenalin and noradrenalin) in the structures of cerebrum after sidnocarb treatment in the conditions of experiment on 48 Vistar rats. The model of the proof pathological state of cerebrum for rats was created by intrastomach introduction of sidnocarb in the dose of 5 mg/kg 2 times per a day during 14 days. The concentration of adrenalin and noradrenalin in the structures of brain was determined by fluorometric method. The frontal area of neocortex, striate body, medialis part of thalamus, pons and hippocampus were chose. The accumulation of adrenalin was observed in hippocampus and medialis part of thalamus by the 3rd day, the increase of concentration was on 26,1% and 43,9% correspondly. The considerable increase of adrenalin concentration in the striate body have been determined (on 76,7%) and in the neocortex (in 2,2 times). By the 14th day of sidnocarb treatment the level of adrenalin in the pons was lower on 48,1% that in control animals. Thus, the changes of noradrenalin concentration during the development of experimental psychosis by sidnocarb treatment were significant and had different character.

Key words: experimental psychosis, sidnocarb, adrenalin, noradrenalin, rats.

Вступ

Загальновідомим фактом є те, що в підрунті фармакодинаміки психомоторних стимуляторів (амфетаміну, фенаміну, сиднокарбу та інш.) лежить їх здатність збуджувати катехоламінергічні механізми в першу чергу нервової системи. За цих обставин залишається недостатньо визначеним і вимагає розв'язання участь у виникненні змін інтегративних функцій мозку, які спостерігаються при підгострому застосуванні, наприклад, сиднокарбу. У даний час встановлено, що похідні феніллідноніміну як і амфетамін (Zetterstrom T. et al., 1985) мають здатність збільшувати вивільнення катехоламінів із пресинаптичних закінчень.

Мета

Подібна уява про первинну фармакологічну реакцію, викликану введенням сиднокарбу, обумовила мету даної статті: оцінку змін катехоламінів

(адреналіну і норадреналіну) в умовах наших спостережень.

Матеріали та методи

Дослідження проведені на 48 білих статевозрілих щурах лінії Вістар, масою 180,0-230,0 гр. Модель стійкого патологічного стану (СПС) головного мозку у щурів створювали шляхом внутрішньошлункового введення сиднокарбу у дозі 5 мг/кг 2 рази на день протягом 14 днів. Показники, що вивчалися у тварин, тестували через 30 хв після останнього введення сиднокарбу.

Тваринам контрольної групи вводили ізотонічний розчин хлористого натрію у дозі 1 мл/кг маси.

Визначення концентрації катехоламінів - адреналіну (Ад) та норадреналіну (НА) - визначали флюориметричним методом (Меньшиков В.В. и соавт., 1987) у структурах головного мозку експе-

риментальних тварин. Мозкові структури, які по-служили об'єктом вивчення, за даними нейрофізіологічних (Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В., 1985) та ряду нейрохімічних показників (Дроздов О.Л., Кошелєв О.С., 2001) беруть активну участь у перебігу мнестичних реакцій. Для дослідження були обрані наступні мозкові структури: фронтальна зона неокортексу (ФК), смугасте тіло (СТ), медіальний таламус (МТ), Варолієв міст (ВМ) та гіпокамп (Гп), які також вивчали на гістологічних зрізах, забарвлених гематоксиліном-еозином. Статистичну обробку результатів проводили з урахуванням t-критерія Стьюдента (Н.А. Плохинский, 1970).

Результати та їх обговорення

Результати досліджень показали, що в процесі формування експериментального психозу зміни концентрації адреналіну мали неоднаковий характер (табл.1).

На третю добу введення сиднокарбу у дозі 5 мг/кг (Рис.1) відзначалося накопичення адреналіну у тканині гіпокампу і медіальної частини таламуса відповідно на 26,1% ($p < 0,05$) і 43,9% ($p < 0,05$). На даному етапі спостережень вміст досліджуваної речовини найбільше зростав у фронтальній зоні неокортексу експериментальних тварин - у 2,4 рази. У Варолієвому мості, навпаки, спостерігалось істотне, у порівнянні з контролем, зменшення рівня даного катехоламіну на 61,3%.

Таблиця 1

Зміни вмісту адреналіну в структурах головного мозку щурів в процесі моделювання психотичних розладів

Серії спостережень (n - кількість тварин)	Статистичні показники	Структури головного мозку (нг/м тканини)				
		ФЗН	СТ	МТ	ВМ	Гп
Контроль (n = 6)	М	4,36	8,29	2,69	1,6	3,6
	+m	0,16	0,59	0,17	0,14	0,28
3 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	10,54*	8,41	3,87*	0,62*	4,54*
	+m	0,23	0,41	0,20	0,04	0,4
7 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	14,3***	14,65***	5,19	0,94	5,6
	+m	0,27	0,73	2,12	0,38	2,28
14 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	4,66	11,08	4,39	0,83*	7,94
	+m	1,9	4,52	1,79	0,34	3,24

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ у порівнянні з 3 добою спостережень.

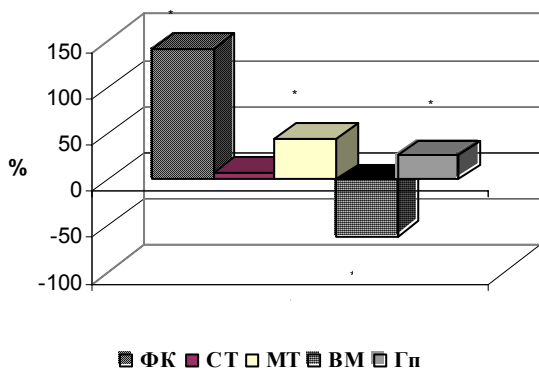


Рис.1. Зміни концентрації адреналіну у структурах головного мозку на 3 добу моделювання СПС. Позначення: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Інші зміни показника, що реєструвався, були встановлені через 7 діб після початку введення сиднокарбу. Істотне збільшення концентрації адреналіну відзначалося у смугастому тілі (на 76,7%) та у неокортексі (у 2,2 рази). В інших досліджених мозкових утвореннях на даному етапі

спостережень статистично вагомі зміни не відзначалися.

На 14 добу застосування сиднокарбу рівень адреналіну у тканині Варолієвого моста був значно (на 48,1%) нижче у порівнянні з контрольними показниками. У інших досліджуваних структурах головного мозку концентрація даного катехоламіну мала тенденцію до збільшення, що не перевищувало порогу статистичної достовірності.

Зміни концентрації норадреналіну, класичного медіатора норадренергічних систем, в умовах формування експериментального психозу при введенні сиднокарба носили істотний та неоднаковий характер (табл.2).

На 3 добу після початку використання сиднокарбу статистично вагоме підвищення концентрації нейромедіатора відзначалося у тканині медіального таламуса (17,2%) та смугастого тіла (52,7%). Підвищення концентрації норадреналіну у фронтальній зоні неокортекса експериментальних тварин було значно вираженим і досягло 472,6% у порівнянні з контрольними показниками.

Зміни концентрації норадреналіну в процесі формування СПС мозку у щурів

Серії спостережень (n - кількість тварин)	Статистичні показники	Структури головного мозку (нг/м тканини)				
		ФЗН	СТ	МТ	ВМ	Гп
Контроль (n = 6)	М	12,96	51,38	128,56	33,9	92,87
	+m	1,13	1,71	6,08	1,94	10,29
3 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	70,2*	78,47*	150,71*	33,32	87,13
	+m	1,12	1,95	9,05	2,23	11,68
7 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	38,51***	82,07*	154,28	32,39	118,86
	+m	1,34	7,9	13,7	2,95	10,4
14 доба введення сиднокарбу (n = 6)	М	1,34****	92,11*	163,34*	34,13	128,89** *
	+m	0,54	8,5	15,8	3,12	11,9

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ у порівнянні з 3 добою введення сиднокарбу; * - $p < 0,05$ у порівнянні з 7 добою введення сиднокарбу.

На 7 добу спостереження достовірні відмінності реєструемого показника спостерігалися у смугастому тілі та фронтальній корі щурів, де його збільшення складало відповідно 59,7% та 214,1%.

Більш різноманітні зміни концентрації норадреналіну у досліджуваних структурах головного мозку відзначалися на 14 день експерименту. Наприкінці дослідження збільшення вмісту нейромедіатора у тканині медіального таламуса і смугастого тіла досягало 27,1% ($p < 0,05$) і 79,3% ($p < 0,05$). На даному етапі спостережень підвищувався рівень НА (на 38,8%) у гіпокампі, що істотно перевищувало як контрольні показники, так і значення, зареєстровані на 3 добу введення сиднокарбу. Особливу увагу у цей період досліджень привертає факт зниження на 89,1% ($p < 0,05$) концентрації норадреналіну у фронтальній зоні неокортексу тварин.

Крім того, на відміну від вмісту адреналіну, зміни рівня норадреналіну у тканині Варолієвого мосту при веденні сиднокарбу були несуттєвими на всіх етапах спостережень.

Виявлені значні зміни вмісту норадреналіну у досліджуваних мозкових структурах в динаміці формування стійкого патологічного стану мозку, як вказувалося раніше, мають неоднаковий характер (рис.2).

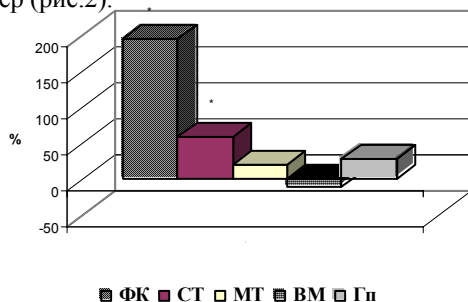


Рис.2. Зміни концентрації норадреналіну в досліджуваних структурах на 7 добу моделювання СПС. Позначення: * - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Вивчення гістологічних зрізів забарвлених препаратів мозкових структур при формуванні стійкого патологічного стану мозку шляхом підгострого ведення сиднокарба вказало на відсутність змін.

Підсумок

При формуванні експериментального психозу для медіальної частини таламуса і смугастого тіла було характерним стабільне підвищення рівня нейромедіатора протягом усіх 14 діб. У тканині гіпокампу значне накопичення норадреналіну спостерігалося тільки наприкінці (на 14 день) експерименту. Особливістю фронтальної зони неокортексу було різке збільшення концентрації НА на 3 добу спостережень, зменшення її на 7 день введення сиднокарбу, а також збіднінням пула даного катехоламіну на 14 добу дослідження.

Перспекти подальших розробок полягають у вивченні змін концентрації нейроамінів як відповідь на введення психомоторних стимуляторів у різних зонах неокортексу, аналіз динаміки цих змін та проведення їх порівняльної характеристики.

Літературні джерела

Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В. Роль памяти в формировании устойчивого патологического состояния мозга. Возможности фармакологической коррекции // Вестн. АМН СССР.- 1985.- Т.12, №9.- С.4-9.

Дроздов О.Л., Кошелёв О.С. Здви́ги нейрохімічних показників в умовах фармакологічної стимуляції відтворення енграм пам'яті // Одеський мед. журн.- 2001.- Т.68, №6.- С.35-38.

Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / В.В. Меньшиков, Л.Н. Делекторская, Р.П. Золотническая и др.; Под ред. В.В. Меньшикова.- М.: Медицина, 1987.- 368 с.

Плохинский Н.А. Биометрия.- Изд-во Московского ун-та, 1970.- 368 с.

Руководство по фармакологии / С.В. Аничков., С.Д. Заугольников, В.М. Карасик и др.; Под ред. Н.В. Лазарева.- Л.: Мндиу.- 1961.- т.1.- 405 с.
Zetterstrom T., Sharp T., Understedt U. The use

of intracerebral dialysis to study the central site of action of amphetamine // Acta physiol. Scand.- 1985.- Vol.124, Suppl. №542.- P.174-182.

Дроздов А.Л., Кошелев О.С., Козлов С.В., Скорняк А.М. Влияние подострого введения сиднокарба на концентрацию катехоламинов в структурах центральной нервной системы.

Резюме. Известно, что психомоторные стимуляторы способны возбуждать катехоламинергические механизмы в нервной системе, в частности увеличивают высвобождение катехоламинов из пресинаптических окончаний. Целью работы была оценка изменений катехоламинов (адреналина и норадреналина) в структурах головного мозга после применения сиднокарба в условиях эксперимента на 48 половозрелых крысах линии Вистар. Модель стойкого патологического состояния головного мозга у крыс создавали путем внутривентрикулярного введения сиднокарба в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14 суток. Определение концентрации адреналина и норадреналина в структурах мозга определяли с помощью флюорометрического метода. Для исследования были избраны: фронтальная зона неокортекса, полосатое тело, медиальный таламус, Варолиев мост и гиппокамп. На 3 сутки отмечалось накопление адреналина в ткани гиппокампа и медиальной части таламуса, возрастание концентрации происходило на 26,1% и 43,9% соответственно. В Варолиевом мосту, в сравнении с контролем, наблюдалось уменьшение уровня этого катехоламина на 61,3%. Существенное увеличение концентрации адреналина отмечалось в полосатом теле (на 76,7%) и в неокортексе (в 2,2 раза) на 7 сутки после начала введения сиднокарба. На 14 сутки применения сиднокарба уровень адреналина в ткани моста был на 48,1% ниже в сравнении с контрольными животными. Таким образом, изменение концентрации норадреналина в условиях формирования экспериментального психоза при введении сиднокарба были существенными и имели различный характер.

Ключевые слова: экспериментальный психоз, сиднокарб, адреналин, норадреналин, крысы.