

УДК 558.81

ФИЗИОЛОГИЯ

С. И. ЖАРИКОВ, А. Ю. БУДАНЦЕВ, В. И. АРХИПОВ, А. А. АЗАРШВИЛИ

**ВЛИЯНИЕ ИПРОНИАЗИДА НА МОНОАМИНЭРГИЧЕСКИЕ
СИСТЕМЫ МОЗГА И ОБУЧЕНИЕ
(КОЛИЧЕСТВЕННО-ГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

(Представлено академиком Г. М. Франком 28 IV 1975)

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, говорящих о том, что функциональное состояние головного мозга в значительной степени может изменяться при колебаниях в нем содержания некоторых медиаторов. В этом отношении большой интерес представляют биогенные амины (БА) — дофамин, норадреналин и серотонин, принимающие участие в передаче нервного импульса с нейрона на нейрон в моноаминэргических системах мозга (¹). При изучении роли БА в механизмах деятельности мозга одним из методов является применение фармакологических препаратов, способных ингибировать моноаминоксидазу (МАО). В результате действия таких антимонаминоксидазных веществ прекращается окислительное дезаминирование эндогенных БА (²), что приводит к увеличению их содержания в мозге (³).

Одним из ингибиторов МАО является ипрониазид, фармакологическое и клиническое действие которого в настоящее время детально изучено (⁴). Биохимические изменения в тканях головного мозга при действии этого вещества были изучены в опытах на кроликах, кошках и собаках (^{3, 5}). Однако при помощи биохимических методов практически невозможно определить изменения в содержании БА в отдельных моноаминсодержащих клетках и терминалях, что представляет большой интерес для изучения состояния моноаминэргических систем мозга при введении животным ипрониазида. Эту задачу можно решить, используя флуоресцентно-гистохимический метод Фалька и Овмана (⁶), который позволяет при помощи микрофлуориметрии проводить количественную оценку изменений в содержании БА в моноаминэргических клетках и терминалях (⁷).

В настоящей работе приводятся результаты флуоресцентно-гистохимического исследования влияния ингибитора МАО — ипрониазида на содержание БА в нигронеостриальной и ретикулосептальной моноаминэргических системах мозга. Нейроны нигронеостриальной моноаминовой системы расположены главным образом внутри *sub. nigra* (особенно в зона *compacta*) и образуют дофаминсодержащую клеточную группу A9 (⁸). Аксоны этих клеток оканчиваются в неостриатуме. Ретикулосептальная система образована нейронами, расположенными в области ретикулярной формации, дорсальнее *nuc. interpeduncularis* (группа A10), и их восходящими волокнами, иннервирующими обонятельный бугорок, *nuc. accumbens* и дорсальную часть *nuc. interstitialis stria terminalis*. Поэтому содержание БА при введении животным ипрониазида определялось нами в клетках групп A9 и A10 и в соответствующих терминальных участках их аксонов: *nuc. caudatus*, *nuc. accumbens* и *nuc. interstitialis stria terminalis*.

Всего для опытов было использовано 67 капюшонных крыс линии Август, из них 27 контрольных и 40 крыс с внутрибрюшинным введением различных доз ипрониазида (табл. 1). Опытные и контрольные крысы забивались декапитацией, выделялись необходимые участки мозга и обрабатывались по методу Фалька и Овмана с использованием аппаратуры, опи-

Увеличение уровня БА в структурах мозга после введения ипрониазида относительно контроля (%)

№№ п.п.	Дозы ипрониазида, мг	Число животных *	Области мозга				
			группа А9	группа А10	nuc. acumbens	nuc. caudatus	stria terminalis
1	25	8(10)	12,00 **	28,4	50,4	39,4	12,7 **
2	3×25	4(6)	60,0	87,0	176,1	158,1	320,0 **
3	4×25	4(6)	72,1	37,4 **	103,8	77,2	87,2
4	250	3(6)	37,0 **	51,0	46,0	11,0 **	—
5	600	4(6)	2,0 **	64,7	140,6	108,7	114,8
6	600	4(6)	2,0	5,0 **	89,3	136,5	154,1

Примечание. 1, 4 — измерение уровня БА через 9 час. после введения; 2, 3 — ипрониазид вводили ежедневно в течение 3 дней (2) и 4 дней (3), измерение уровня БА через 9 час. после последнего введения; 5, 6 — ипрониазид вводили ежедневно в течение 5 дней (2×150 мг, 3×100 мг), измерение уровня БА через 24 часа (5) и через 64 часа (6) после последнего введения. Все дозы из расчета на 1 кг веса крыс.

* Число контрольных животных, в скобках — опытных.

** Отмечены данные, для которых $P > 0,05$.

санной ранее (^{9, 10}). Измерение интенсивности флуоресценции БА проводилось на микрофлуориметре, собранном на основе люминесцентного микроскопа МЛ-3. Значения интенсивности люминесценции клеток и терминалей исследуемых областей мозга вводились при помощи специального вычислительного устройства на перфоратор ПЛ-20/2. Статистическая обработка данных количественно-гистохимического анализа БА в указанных выше структурах мозга крыс выражалась в относительных единицах и обрабатывалась на ЭВМ «Мир-2».

В результате проведенного флуоресцентно-гистохимического анализа БА в норме и после введения ипрониазида было обнаружено, что содержание БА увеличивалось во всех указанных выше областях мозга у обработанных ипрониазидом животных. Проценты увеличения содержания БА в исследуемых структурах мозга после введения ипрониазида относительно контроля представлены в табл. 1. Из таблицы видно, что изменение количества БА в разных структурах было неодинаково и наиболее сильное увеличение БА происходило в области терминальных участков исследованных моноаминэргических систем. Исключение, пожалуй, составляют лишь данные с однократным введением ипрониазида в дозе 250 мг/кг. Некоторые различия, наблюдаемые нами в изменении содержания БА в изученных структурах мозга при введении ипрониазида, зависят, по-видимому, от разного физиологического значения применявшихся доз этого препарата. Нами использовались средние дозы (125 мг/кг, введенные в течение 5 дней), достаточно хорошо переносимые животными и имеющие четко выраженное влияние на обучение, большие однократные дозы (250 мг/кг), приводящие к значительным периферическим и центральным эффектам, например потере пищевой мотивации, и большие дозы (600 мг/кг, введенные в течение 5 дней), часто приводящие к смерти животных. Однако могут быть сделаны некоторые общие предположения относительно изменений в содержании БА в отдельных структурах мозга. Более значительное увеличение содержания БА в терминальных участках по сравнению с клеточными зонами может иметь несколько объяснений. 1. Известно, что проницаемость гематоэнцефалического барьера в различных отделах мозга неодинакова, в связи с чем введенный ипрониазид может оказывать неодинаковое действие на разные структуры мозга. 2. Показано, что ипрониазид является необратимым ингибитором МАО

(¹¹). Кроме того, согласно гистохимическим данным (¹²), наивысшая активность МАО наблюдается в области нис. *interpeduncularis*, т. е. там, где расположены исследованные нами дофаминсодержащие клетки. Меньшая активность МАО обнаружена в нис. *caudatus* и в латеральной септальной области. Учитывая необратимость взаимодействия ипрониазида с МАО, можно считать, что остаточная активность фермента в указанных структурах после введения ипрониазида будет пропорциональна первоначальной активности фермента в каждой области, т. е. больший процент ингибирования МАО будет наблюдаться в терминальных участках исследованных систем (нис. *caudatus*, нис. *accumbens*, *stria terminalis*) и меньший — в клеточных участках. В результате этого ипрониазид приводит к увеличению БА в терминалях больше, чем в клетках нигронеостриальной и ретикулосептальной систем. Аналогичные данные получены при цитофотометрическом исследовании ингибирования МАО в различных структурах мозга кролика при действии ипрониазида (¹³).

В поведенческих экспериментах с животными, которым предварительно вводили разные дозы ипрониазида, нами показано, что во всех случаях повышение уровня БА сопровождалась ухудшением выработки пищевого условного рефлекса. При ежедневном введении ипрониазида в дозе 25 мг/кг оказалась невозможной выработка пищевой условнорефлекторной реакции. Однако, несмотря на это, мы не наблюдали какого-либо ухудшения при воспроизведении той же условной реакции на фоне действия разных доз ипрониазида, если выработку и упорчение условного рефлекса производили в норме. Даже такие высокие дозы препарата, как 250 мг/кг, не нарушали воспроизведение навыка. На основе полученных данных можно сделать вывод, что повышение уровня БА в ц.н.с. не приводит к возникновению диссоциированного состояния даже при использовании сублетальных доз ипрониазида. Отсюда следует, что с применением ипрониазида невозможно получение диссоциированного обучения, которое было показано при использовании ряда других веществ (¹⁴, ¹⁵).

Таким образом, повышение уровня БА в мозге нарушает процесс формирования пищевого условного рефлекса, не влияя при этом на воспроизведение выработанного в норме навыка.

Институт биологической физики
Академии наук СССР
Пуцнино Московской обл.

Поступило
28 IV 1975

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ А. Ю. Буданцев, А. Д. Гурьянова, Сб.: Лимбическая система мозга, Пуцнино-на-Оке, 1973, стр. 31.
- ² R. Kapeller-Adler, *Amine Oxidases and Methods for their Study*, N. Y., 1970.
- ³ S. Spector, D. Prockop et al., *Science*, v. 127, 704 (1958).
- ⁴ Новые лекарственные препараты, под ред. Г. Н. Першина, в. 1, М., 1962.
- ⁵ S. Spector, P. A. Shore, B. B. Brodie, *J. Pharmacol.*, v. 128, 15 (1960).
- ⁶ A. Bjorklund, B. Falk, C. Owman, In: *Methods of Investigative and Diagnostic Endocrinology*, ed S. A. Berson, v. 1, 1971, p. 318.
- ⁷ K. Fuze, D. T. Hokfelt, *Triangle*, v. 10, 73, (1971).
- ⁸ A. Dahlstrom, K. Fuze, *Acta physiol. Scand.*, v. 62, Suppl. 232 (1965).
- ⁹ А. Ю. Буданцев, Е. Г. Цадкина, Ю. В. Васильев, *Цитология*, т. 13, 532 (1971).
- ¹⁰ А. Ю. Буданцев, Е. Г. Цадкина, Ю. В. Васильев, *Цитология*, т. 13, 668 (1971).
- ¹¹ B. T. Ho, *J. Pharmacol. Sci.*, v. 61, 821 (1972).
- ¹² J. H. Tyrer, M. J. Eadie, J. R. Kukums, *Brain*, v. 91 (part III), 507 (1968).
- ¹³ M. J. Eadie, J. H. Tyrer, J. R. Kukums, *ibid.*, 519 (1968).
- ¹⁴ А. Н. Черкашин, А. А. Азарашвили, *Журн. высш. нерв. деят.*, т. 22, 504 (1972).
- ¹⁵ А. А. Азарашвили, А. Н. Черкашин, там же, т. 23, 12 (1973).