

Особенности центральной холинергической регуляции и содержание биогенных моноаминов в крови крыс раннего пубертатного возраста при длительных ингаляциях парами ацетона

ТИТКОВА А.М.

к.б.н., в.н.с. лаб. нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

ХАРИТОНОВА С.М.

м.н.с. лаб. нейрофизиологии и иммунологии Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, Харьков

На крысах раннего пубертатного возраста (РПВ) проведена оценка значимости холинергического компонента нейромедиации в формировании состояния зависимости от паров ацетона. Показано, что формирование состояния зависимости в этой группе животных протекает в более легкой форме, чем у крыс позднего пубертатного возраста (ППВ), затрагивая в большей степени центральные холинергические механизмы системы позитивного подкрепления.

Введение

Настоящая работа является продолжением исследования механизмов развития состояний зависимости от летучих органических соединений. Особую актуальность эта проблема приобретает в связи с тревожным повышением распространения этой формы наркозависимости среди молодой части населения — подростков в связи с доступностью и дешевизной этого вида психоактивных веществ [1, 2].

Цель исследования — изучение роли центральных холинергических процессов в механизмах формирования состояния зависимости от летучих органических соединений (на примере ацетона) у крыс РПВ.

Материал и методы исследования

Исследования выполнены на 36 белых беспородных крысах-самцах РПВ весом 60—90 г. Животные подвергались воздействию паров ацетона в течение 10 мин ежедневно на протяжении 17 дней. В конце эксперимента часть животных лишилась на двое суток воздействия ацетона. В другой группе крыс в последние 7 дней ингаляции парами ацетона осуществлялись на фоне блокады периферических рецепторов обонятельного анализатора насыщенным раствором КСl. В контрольную группу вошли животные, не подвергавшиеся воздействию ацетона.

В структурах головного мозга (обонятельные луковицы и бугорки, фронтальная кора, преоптическая область гипоталамуса, гипоталамус, безымянная субстанция, миндалина, гиппокамп, ретикулярная формация среднего мозга) и в плазме крови крыс определяли активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) [3]. В цельной крови исследовали содержание дофамина, норадреналина, адреналина, триптофана и серотонина [4]. Результаты обработаны статистически с использованием программы Excel.

Результаты и их обсуждение

Как показали наши исследования, выполненные ранее на крысах ППВ [5], начиная со 2—3 суток интоксикации ацетоном, у 45% животных появлялись реакции встраивания, усиливавшиеся к концу эксперимента, что отражает повышение возбудимости структур лимбической системы. В настоящей работе число крыс РПВ с ре-

акциями встраивания составляло 15—20% и не возрастало в ходе эксперимента. Около 20% животных оказались также более устойчивыми к тормозному воздействию длительных ингаляций парами ацетона, несмотря на то, что у основной массы более молодых крыс состояние сонливости возникало раньше, уже на 5—7-й день.

Изменения активности АХЭ в структурах головного мозга крыс РПВ на непосредственное воздействие ацетоном по сравнению с животными более старшего возраста имели ряд сходных черт: это активация фермента в обонятельных луковицах и ослабление холинергических процессов в гиппокампе (табл. 1).

Однако во фронтальной коре снижения активности АХЭ выявлено не было. Наоборот, отмечалось повышение активности фермента и в гипоталамусе при снижении — в области безымянной субстанции и миндалины. Эти данные показывают, что у крыс РПВ наиболее чувствительными к воздействию ацетона являются холинергические структуры безымянной субстанции и холинорецептивные — обонятельных луковиц и гиппокампа. Сохранение активирующих влияний ацетилхолина на уровне неокортекса свидетельствует о большей устойчивости этой зоны мозга к воздействию ацетона у молодых животных, по-видимому, вследствие усиления роли холинергических проекций из других областей мозга помимо безымянной субстанции. Интересным является факт разнонаправленного влияния ацетона на популяции холинергических нейронов переднего мозга. Если активность ацетилхолин-содержащих зон безымянной субстанции и септогиппокампального пути снижалась, то повышалась активирующая роль нейронов преоптической области, дающих проекции в обонятельные луковицы, неокортекс, гипоталамус [6, 7, 8].

Отмена ацетона у крыс РПВ не вызывала rebound-реакции со стороны активности АХЭ. Наблюдалось лишь компенсаторное восстановление активности фермента в гиппокампе и миндале при сохранении отмеченных выше изменений в других структурах головного мозга, а также повышение его активности в области ретикулярной формации среднего мозга до 142 % и в гипоталамусе — до 164 %. Эти данные свидетельствуют об активации неспецифических холинергических механизмов адаптации как при воздействии ацетона, так и при его отмене, однако

Таблица 1

Активность АХЭ (нмоль/мг белка/мин) в структурах головного мозга крыс раннего пубертатного возраста после воздействия ацетона, его отмены и воздействия на фоне блокады периферических рецепторов обонятельного анализатора (М±м)

Структура	Контроль (n = 8)	Ацетон (n = 10)	Отмена ацетона (n = 9)	Блокада ОР + ацетон (n = 9)
Обонятельные луковицы	9,7 0,6	15,4 2,7*	13,8 1,0*	19,4 2,4*
Обонятельные бугорки	20,7 1,1	24,6 1,6	24,6 1,1	30,2 1,4*
Фронтальная кора	13,1 0,9	16,6 0,8*	17,3 0,8*	18,3 1,4*
Гипоталамус	22,1 1,5	29,1 1,9*	36,3 1,6*	47,1 2,7*
Гиппокамп	15,2 0,6	7,2 1,3*	17,8 1,0	12,9 1,0
Преоптическая область	29,2 2,4	33,4 6,2	27,7 3,2	47,3 2,6*
Безымьянная субстанция	53,5 3,6	30,8 1,6*	36,1 3,5*	33,6 4,1*
Миндалины	22,0 2,9	13,6 0,5*	20,2 1,6	18,2 1,7
Ретикулярная формация среднего мозга	25,1 1,5	24,5 1,4	35,8 3,5*	34,7 1,9*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ОР — обонятельный рецептор

при отмене — более выраженной за счет усиления роли центров вегетативной регуляции. По-видимому, этим можно объяснить тот факт, что состояние сонливости после длительного применения паров ацетона возникало не у всех животных этой группы в отличие от крыс ППВ. Таким образом состояние отмены ацетона у крыс РПВ можно рассматривать как неспецифическую стресс-реакцию, в которой большее значение приобретают активирующие влияния на неокортекс со стороны мезэнцефалической ретикулярной формации, сопровождающиеся состоянием эмоциональной напряженности [9].

Блокада периферических обонятельных рецепторов крыс РПВ вызывала изменения холинергических реакций на уровне ретикулярной формации и неокортекса мозга, сходные с таковыми при отмене ацетона. Однако в противоположность крысам ППВ у животных РПВ была отмечена выраженная холинергическая активация структур обонятельного анализатора и гипоталамуса. Исходя из

этих данных, можно предположить, что депривация обонятельной информации при сохранении периферического пути воздействия ацетона является для крыс РПВ более сильным стресс-фактором, чем лишение их ацетона. А это опять же свидетельствует о большей устойчивости указанной группы животных к наркотическим свойствам данного ингалянта.

Реакции на длительное воздействие ацетоном со стороны периферического звена нейрогуморальной регуляции характеризовались аналогичными особенностями. Снижение активности периферической АХЭ может отражать лишь некоторое преобладание симпатoadреналовых влияний, хотя изменений в содержании самих катехоламинов в крови отмечено не было (табл. 2).

Однако при отмене ацетона отмечалась выраженная реакция со стороны симпатoadреналовой системы, указывающая на то, что отмена ацетона является для животных стресс-воздействием, а значит, у них развивается состоя-

Таблица 2

Содержание биогенных моноаминов и аминокислот-предшественников в цельной крови и АХЭ в плазме крови крыс раннего пубертатного возраста после воздействия ацетона, его отмены и воздействия на фоне блокады периферических рецепторов обонятельного анализатора (М±м)

Структура	Контроль (n = 8)	Ацетон (n = 10)	Отмена ацетона (n = 9)	Блокада ОР + ацетон (n = 9)
Дофамин, нмоль/л	110,7 13,8	126,6 10,4	175,6 13,1*	104,6 7,4
Норадреналин, нмоль/л	104,4 5,1	103,6 19,6	205,3 49,2*	90,5 11,8
Адреналин, нмоль/л	68,8 8,3	67,9 7,5	113,4 16,5*	71,5 7,2
Триптофан, мкмоль/л	13,5 1,1	16,6 2,7	15,4 3,3	10,1 1,0
Серотонин, нмоль/л	973 151	1058 245	1552 409	744 99
АХЭ, нмоль/мг белка/л	4,4 0,3	3,1 0,2*	3,2 0,2*	3,6 0,3

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении с контролем; ОР — обонятельный рецептор

Список литературы

ние зависимости от ингалянта. При этом не было выявлено дисбаланса в содержании самих катехоламинов, а также достоверного компенсаторного повышения содержания триптофана и серотонина, как это наблюдалось в группе крыс позднего пубертатного возраста. Изменения активности АХЭ имели противоположную направленность. При блокаде обонятельных рецепторов и сохранении периферического пути воздействия ингалянта наблюдалось восстановление величины изученных показателей практически до контрольного уровня.

Эти данные показывают, что в равных условиях моделирования состояния зависимости от паров ацетона у крыс раннего пубертатного возраста происходит формирование состояния, аналогичного состоянию «психической» зависимости с элементами эмоциональной стресс-реакции как на отмену ацетона, так и на депривацию обонятельной информации. При этом доминируют влияния симпатoadренальной системы, а периферические гормонально-медиаторные изменения еще не приобретают патологического характера. Формирование зависимости от летучего органического соединения в этой группе животных протекает в более легкой форме, чем у крыс позднего пубертатного возраста (характеризующегося выраженными гормональными перестройками), затрагивая в большей степени центральные механизмы системы позитивного эмоционального подкрепления.

1. Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В. Некоторые медико-социальные аспекты подростковой наркомании // Наркология. — 2004. — № 4. — С. 73—80.
2. Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций // Международный медицинский журнал. — 2002. — Т. 8, № 1—2. — С. 211—216.
3. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres V.J. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity // Biochemical Pharmacology. — 1971. — № 7. — P. 88—95.
4. Endo J., Ogura J. A rapid and simple determination of histamine and polyamines // J. Pharmacology. — 1975. — Vol. 25. — P. 610—612.
5. Титкова А.М., Харитоновна С.М. Активность ацетилхолинэстеразы в структурах головного мозга и содержание биогенных моноаминов в крови крыс при длительной интоксикации парами ацетона // Наркология. — 2003. — № 9. — С. 2—6.
6. McKinney M., Coyle J.T., Hedreen J.C. Topographic analysis of the rat neocortex and hippocampus by the basal forebrain cholinergic system // J. Comp. Neurol. — 1983. — Vol. 217, № 1. — P. 103—121.
7. Carson K.A. Localization of acetylcholinesterase-positive neurons projecting to the mouse main olfactory bulb // Brain Res. Bull. — 1984. — Vol. 12, № 6. — P. 635—639.
8. Degroot A., Treit D. Septal GABAergic and hippocampal cholinergic system interact in the modulation of anxiety // Neuroscience. — 2003. — Vol. 117, № 2. — P. 493—501.
9. Ониани Т. Н. Интегративная функция лимбической системы. — Тбилиси: Мецниереба, 1980. — 302 с.

THE PARTICULARITIES OF CENTRAL CHOLINERGIC REGULATION AND CONTENT OF BIOGENIC MONOAMINES IN BLOOD IN RATS OF EARLY PUBERTAL AGE UNDER LONG-TERM ACETONE VAPOR INHALATIONS

TITKOVA A.M. cand.biol.sci., leading researcher, Laboratory of neurophysiology, Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of AMS of Ukraine, Kharkov
KHARITONOVA S.M. researcher, Laboratory of neurophysiology, Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of AMS of Ukraine, Kharkov

To evaluate the significance of cholinergic neurotransmission in formation of state of dependence on acetone vapors the effect of long-term inhalation of acetone was studied in rats of early pubertal age. There has been shown that formation of state of dependence on inhalant proceeds easier in comparison with rats of late pubertal age. This process involves the central cholinergic mechanisms of positive reward system in more degree.