

РИТМОМОДУЛИРУЮЩИЕ СВОЙСТВА ЛИТИЯ ОКСИБУТИРАТА НА ФОНЕ ЭЛЕКТРОЛИТИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ПРАВОГО СУПРАХИАЗМАТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА

Т. А. Замощина, М. В. Мелешко¹

Деструкция правого супрахиазматического ядра в период зимнего солнцестояния облегчает проявление свободно текущего ритма локомоторной активности, а в период летнего солнцестояния ухудшает его светозахватывание. Лития оксибутират на обоих режимах освещения компенсирует эффекты деструкции правого супрахиазматического ядра на ритм локомоторной активности, причем особенности этого процесса определяются циркадианной фазой назначения препарата.

Ключевые слова: лития оксибутират, супрахиазматическое ядро, циркадные ритмы

ВВЕДЕНИЕ

Ранее в наших работах показано фазное ритмомодулирующее действие лития оксибутирата (ЛО). При утреннем назначении препарата продемонстрированы синхронизирующие его эффекты на ритмы подвижности и температуры тела. Вечернее назначение в условиях зимнего солнцестояния способствовало проявлению свободно текущих гармоник указанных показателей, а в условиях летнего солнцестояния развивался внутренний и внешний десинхронизм [5]. Ритмомодулирующие свойства ЛО могут реализовываться через его воздействие на ядра шва и голубое пятно [6]. Однако не исключена возможность непосредственного влияния препарата на главный пейсмейкер циркадных ритмов – супрахиазматические ядра (СХЯ), с которыми ядра шва и голубое пятно имеют тесные морфофункциональные контакты [7]. Кроме того, левое и правое СХЯ представляют две осцилляторные системы, находящиеся друг с другом в реципрокных взаимоотношениях. Левое ядро запускается наступлением света (“утренний” осциллятор), а правое — наступлением темноты (“вечерний” осциллятор) [12]. В связи с этим мы изучили роль правого СХЯ как “вечернего” осциллятора в реализации ритмомодулирующих свойств лития оксибутирата в периоды солнцестояний.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

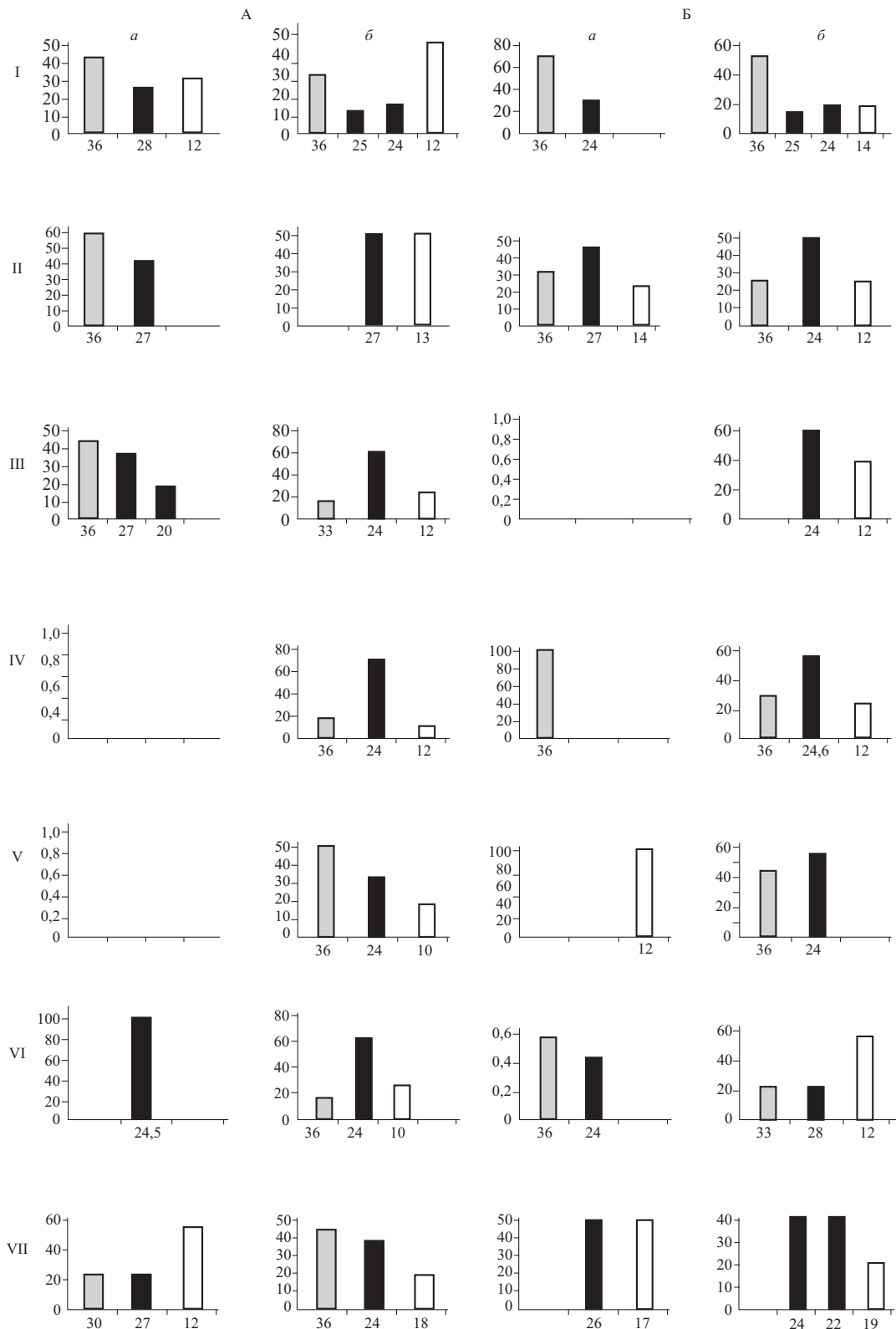
Эксперименты выполнены на 74 крысах-самцах массой 200 – 250 г в периоды летнего и зимнего солнцестояний при естественном освещении. Животные находились на стандартной диете при свободном доступе к пище и воде [3]. Одна группа оставалась интактной (14 особей), остальные распределялись следующим образом: ложноперирированные животные (вживление электродов без разрушения — 12 особей), животные с электролитическим повреждением правого СХЯ (48 особей). Электролитическое разрушение

(10 мА, 5 с, со сменой полярности) правого СХЯ проводили под этиминаловым наркозом (40 мг/кг) с помощью нихромовых электродов, стереотаксически ориентированных в мозге крысы согласно атласу [2]. Через пять дней после операции начинали вводить внутримышечно ЛО в дозе 10 мг/кг или его растворитель — воду для инъекций в объеме 0,5 мл на 100 г массы. Препарат назначали в 8 ч или 20 ч в течение 10 дней. На 8-е сутки введения начинали тестирование крыс в “открытом поле” после предварительной адаптации к условиям эксперимента. Оценивали локомоторную активность (ЛА) и температуру тела (Т) через каждые 4 ч непрерывно в течение трех суток, согласно рекомендациям [8]. По окончании экспериментов определяли локализацию электродов и объем разрушений [9]. Для анализа не использовали данные, полученные у животных с повреждением этих областей менее чем на 75 %, а также с повреждениями других близкорасположенных образований. Статистическую обработку первичных хронограмм проводили с помощью спектрального и косинор анализов в модификации [4], а также корреляционного анализа. В обсуждении анализировали только статистически значимые ритмы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У интактных животных в период зимнего солнцестояния в спектрах ритмов ЛА и Т циркадный диапазон был представлен 28 ч ритмом для ЛА и 25 ч и 24 ч ритмами для Т (рисунок), что свидетельствовало о переходе ритмов исследуемых показателей в свободно текущее состояние. Наличие же длинных околосуточных гармоник, не соответствующих правилу Ашоффа [1], указывало на незавершенность этого процесса. Акрофазы циркадных ритмов ЛА и Т были согласованы друг с другом, что подтверждалось также данными корреляционного анализа ($R = 0,2; p < 0,05$). У ложноперирированных в отличие от интактных период циркадного ритма ЛА укорачивался до 27 ч, тогда как в температурном спектре определялась 25 ч компонента, а 24 ч гармоника полностью элиминировала

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. А. И. Венгеровский) Сибирского государственного медицинского университета, Томск, 634050, Московский тракт, 2.



Влияние лития оксibuтирата на ритмическую организацию локомоторной активности (*a*) и температуру тела (*б*) в “открытом поле” у крыс с разрушенным правым супрахиазматическим ядром в условиях зимнего (А) или летнего (Б) солнцестояний.

По оси ординат — спектральные мощности, %; по оси абсцисс — периоды ритмов, ч; I — интактные; II — ложнооперированные; III — с разрушенным правым супрахиазматическим ядром; с разрушенным правым супрахиазматическим ядром: IV — получавшие растворитель в 8 ч; V — получавшие растворитель в 20 ч; VI — получавшие лития оксibuтират в 8 ч; VII — получавшие лития оксibuтират в 20 ч. Обозначены только статистически значимые ритмы при $p < 0,05$.

(см. рисунок). Максимумы ЛА и Т смещались соответственно на ранние вечерние и ранние утренние часы, что приводило к утрате корреляционной взаимосвязи между этими ритмами и нарушению между ними внутренней синхронизации.

Деструкция правого СХЯ сопровождалась появлением в спектре ритмов ЛА 20 ч компоненты (см. рисунок), что указывало на ускоренную перестройку исследуемого ритма в свободно текущее состояние [1] в сравнении с интактными и ложнооперированными животными. В температурном спектре доминировал 24 ч ритм, причем максимум ритма Т наступал после акрофазы ритма ЛА, что свидетельствовало о нарушении внутренней синхронизации между ритмами исследуемых показателей, не соответствующей физиологической норме. По этой причине между ритмами ЛА и Т формировалась отрицательная корреляционная связь ($R = -0,2; p = 0$).

На фоне функциональной недостаточности правого СХЯ назначение растворителя каждые 24 ч в утренние или вечерние часы в течение недели вызывало полную дезорганизацию ритма ЛА, а в спектре ритмов Т сохранялся суточный ритм. В этих условиях наблюдали еще большее нарушение внутренней синхронизации между ритмами исследуемых показателей, которое сопровождалось утратой корреляционной взаимосвязи между ними.

Действие ЛО при назначении его в утренние часы наиболее выражено проявляется на уровне ЛА, в спектре ритмов которой выявлен мощный 24,5 ч пик. Спектр ритмов Т существенно не изменился по сравнению с таковым у животных в предыдущей группе (см. рисунок). Акрофазы ритмов исследуемых показателей были согласованы друг с другом, что подтверждалось и данными корреляционного анализа ($R = 0,3; p = 0$). Под влиянием вечерних инъекций препарата увеличивался период ритма ЛА с 20 ч у крыс после деструкции ядра до 27 ч, так же как и после ложной операции (см. рисунок). Кроме того, ЛО способствовал появлению в температурном спектре дополнительной гармоника в ультрадианном диапазоне при явном доминировании 36 и 24 ч компонент. Вечернее назначение лития, как и утреннее, характеризовалось восстановлением корреляционной взаимосвязи между ритмами исследуемых показателей.

У интактных животных в период летнего солнцестояния в спектре ритмов ЛА определялся светозахваченный ритм при явном доминировании инфрадианной гармоника (см. рисунок). Акрофаза 24 ч ритма регистрировалась в полночь. В спектре ритмов Т тела наряду с преобладающими 36 и 24 ч ритмами выявлялась околосуточная 25 ч периодичность, период которой соответствовал правилу Ашоффа [1]. Ритмы исследуемых показателей были синхронизированы друг с другом, что подтверждается данными корреляционного анализа ($R = 0,3; p < 0,05$) и литературными данными [10, 13]. Ложная операция способствовала повы-

шению чувствительности ритмов исследуемых показателей к внешнему свето-темновому циклу (см. рисунок). Акрофазы суточных ритмов, как и у интактных животных, были согласованы между собой, поэтому корреляционная взаимосвязь между ними сохранялась ($R = 0,2; p < 0,05$). Лизис правого СХЯ сопровождался аритмией ЛА. В отличие от этого Т ритм сохранял 24 ч периодичность с акрофазой в ночные часы (см. рисунок). Очевидно, поэтому утрачивалась корреляционная взаимосвязь между ритмами исследуемых показателей, что указывало на нарушение внутренней синхронизации между ними.

Инъекции растворителя в 8 ч крысам с разрушенным правым СХЯ вызывали появление в спектре ритмов ЛА единственного пика в инфрадианной области (36 ч) и незначительное увеличение периода до 24,6 ч температурного ритма, максимум которого определялся в вечерние часы. Вечерние инъекции растворителя животным с деструкцией правого СХЯ, в отличие от утренних, сопровождалась появлением в спектре ритмов ЛА ультрадианной гармоника (см. рисунок). В температурном спектре доминирующим оставался 24 ч ритм (см. рисунок), но мощность последнего была в 1,5 раза меньше, чем после деструкции ядра. Кроме того, инъекции растворителя в 20 ч способствовали восстановлению положительной корреляционной взаимосвязи ($R = 0,3; p < 0,05$) между ритмами ЛА и Т, утратившейся после лизиса СХЯ.

На фоне десинхроноза, сформировавшегося под влиянием деструкции СХЯ, назначение ЛО в утренние часы сопровождалось восстановлением в спектре ритмов ЛА 24 ч компоненты и перестройкой Т ритма в свободно текущее состояние, о чем свидетельствует околосуточная 28 ч гармоника (см. рисунок). Акрофазы циркадных ритмов исследуемых показателей приходились соответственно на ночные и дневные часы. Следовательно, ритмы ЛА и Т были не согласованы между собой ни по периоду ни по фазе, что подтверждалось и данными корреляционного анализа. Под влиянием вечерних инъекций ЛО у животных с разрушенным правым СХЯ, наоборот, в спектре ритмов ЛА определялся околосуточный 26,2 ч ритм, а захватывание Т ритма свето-темновым циклом ухудшалось, на что указывает резкое уменьшение мощности 24 ч ритма в соответствующем спектре. Очевидно, это свидетельствует о начинающейся перестройке Т ритма на режим эндогенного осциллятора. Коэффициент корреляции между ритмами ЛА и Т оставался слабым ($R = 0,2; p < 0,05$), как и после инъекций растворителя в вечерние часы.

Таким образом, при разрушении правого СХЯ в период зимнего солнцестояния ускорялась перестройка ритма ЛА на режим эндогенного осциллятора, а в период летнего солнцестояния ухудшалось его захватывание свето-темновым циклом. Кроме того, при выключении правого СХЯ (“вечернего” осциллятора) на обоих режимах освещения повышалась чувствитель-

ность Т ритма к внешнему свето-темновому циклу. Лития оксибутират на обоих режимах освещения компенсировал эффекты деструкции правого СХЯ на ритм ЛА, причем особенности этого процесса определялись циркадианной фазой назначения препарата. После утренних инъекций ЛО и в зимний и в летний сезоны ритм ЛА повышал свою чувствительность к внешнему датчику времени — свето-темновому циклу, а под влиянием вечернего назначения препарата увеличивался период циркадного ритма этого показателя. Что касается температурного ритма, то в условиях зимнего солнцестояния под влиянием лития оксибутирата при обеих фазах введения сохранялась его высокая чувствительность к свето-темновому циклу, тогда как в период летнего солнцестояния, наоборот, ухудшалось его светозахватывание.

Сравнивая эти результаты с ранее полученными [5], можно сделать следующее заключение. На фоне недостаточности правого СХЯ (“вечернего” осциллятора) и при функциональной избыточности левого СХЯ (“утреннего” осциллятора) сохраняется при утреннем назначении лития оксибутирата синхронизирующее действие на ритм ЛА. Облегчение светозахватывания этого ритма внешним датчиком времени может быть связано с понижением функциональной активности серотонинергического входа “утреннего” осциллятора (левого СХЯ), что ранее было показано в работах [6]. Кроме того, способность препарата при вечернем назначении удлинять период циркадного ритма ЛА также не требует интактности правого СХЯ, а это, в свою очередь, свидетельствует о возникающей под влиянием лития оксибутирата компенсации правым СХЯ утраченной функции за счет активации адренергического входа в правое СХЯ. С другой стороны, существует явление взаимной компенсации функций левым и правым СХЯ в случае утраты одного из ядер [11]. В этой связи возможно, что литий ускорял компенсацию левым СХЯ функций деструктурированного правого СХЯ, по видимому, также за счет активации серотонинергических и адренергических входов.

ВЫВОДЫ

1. Деструкция правого супрахиазматического ядра в период зимнего солнцестояния вызывает облегчение

перестройки ритма локомоторной активности в свободно текущее состояние, а в период летнего — ухудшение его светозахватывания. На обоих режимах освещения повышается чувствительность ритма температуры к внешнему свето-темновому циклу.

2. В условиях зимнего солнцестояния назначение лития оксибутирата сопровождается задержкой перехода ритма локомоторной активности на режим эндогенного осциллятора при сохранении высокой чувствительности температурного ритма к свето-темновому циклу.

3. В условиях летнего солнцестояния лития оксибутират компенсирует эффекты лизиса правого супрахиазматического ядра на поведенческий ритм и понижает чувствительность температурного ритма к свето-темновому циклу. В наибольшей степени это проявляется при утреннем назначении препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Ашофф, *Биологические ритмы*, Т. 1, Мир, Москва (1984), сс. 54 – 59.
2. Я. Буреш, *Электрофизиологические методы исследования*, Высшая школа, Москва (1962).
3. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высшая школа, Москва (1991).
4. В. М. Ерошенко, А. А. Сорокин, *Информационный бюллетень ГФАП СССР*, 70, 38 (1980).
5. Т. А. Замошина, А. В. Матвеевко, В. П. Агаркова, и др., *Фармакол. и токсикол.*, 34(3), 10 – 12 (1997).
6. Т. А. Замошина, *Экспер. и клин. фармакол.*, 60(3), 16 – 18 (1997).
7. Т. А. Замошина, А. С. Саратиков, *Усп. совр. биол.*, 120(2), 137 – 145 (2000).
8. Ф. И. Комаров, *Хрономедицина и хронобиология*, Медицина, Москва (1989).
9. А. И. Кононский, *Гистохимия*, Изд. объединение “Вища школа”, Киев (1976).
10. С. Benstaali, B. Mailloux., A. Bogdan, et. al., *Life Sci. (United State)*, 68(24), 2645 – 2656 (2001).
11. G. Fleissner and G. Fleissner, *Discus. in Neurosci.*, 8(2 – 3), 79 – 82 (1992).
12. Jagota, H. Iglesia, and W. Schwartz, *Nature Neurosci.*, 3(4), 372 – 376 (2000).
13. R. Reffenet, *Am. J. Physiol.*, 277(2), pt. 2, R1493 – 1500 (1999).

Поступила 11.11.03

THE RHYTHM-MODULANT EFFECT OF LITHIUM HYDROXYBUTYRATE ON THE BACKGROUND OF ELECTROLYTIC LESION OF THE RIGHT SUPRACHIASMATIC NUCLEUS OF HYPOTHALAMUS

T. A. Zamoshchina and M. V. Meleshko

Pharmacology Department, Siberian Medical University, Moskovskii trakt 2, Tomsk, 634050 Russia

Experimental lesion of the right suprachiasmatic nucleus of hypothalamus in rats facilitates manifestations of the free-running locomotor rhythm in winter solstice, but decreases the entrainment of the light cycle of this rhythm in the period of summer solstice. The administration of lithium hydroxybutyrate in both illumination regimes compensates the influence of lesion of the right suprachiasmatic nucleus. Features of the observed effect depend on the circadian phase of drug administration.