

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ ЗАДНИХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА У КРЫС ПРИ СТРЕССЕ

Х. Н. Мухитдинова, Л. Г. Стамова, М. М. Расулов¹

В острых опытах на крысах изучали динамику импульсной активности нейронов заднего гипоталамуса в ответ на введение окситоцина в разных дозах. Установлено, что препарат вызывает перестройку деятельности нейронов у интактных и стрессированных животных. Зависимость эффекта от дозы препарата установлена для латентных периодов ответов нейронов и характера перестройки импульсации. Выявлено, что чем выше частота фоновой активности клеток, тем менее выражены реакции нейронов на введение препарата.

Ключевые слова: активность нейронов, гипоталамус, окситоцин, стресс

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что окситоцин оказывает центральное действие [6]. Это позволило использовать его в практике сексопатологии для коррекции некоторых симптомокомплексов [1, 7]. Однако механизмы действия окситоцина на функцию отдельных нейронов изучены недостаточно. Показано, что в условиях длительной половой конфликтной ситуации у крыс развивается эмоциональный стресс [3]. С учетом роли задних отделов гипоталамуса в формировании эмоционального поведения [2], а также данных о влиянии окситоцина на функции репродуктивного аппарата поставлена цель — изучить динамику импульсной активности отдельных нейронов задних ядер гипоталамуса под влиянием окситоцина при развитии экспериментального полового стресса.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Острые эксперименты выполнены на половозрелых белых беспородных крысах под наркозом этаминал-натрием

(25 мг/кг). Внеклеточную регистрацию импульсной активности нейронов задних зон гипоталамуса проводили посредством стеклянных микроэлектродов по стандартной методике. Автоматически рассчитывали, а затем оценивали абсолютные значения межимпульсных интервалов. После вывода животных из опыта локализацию электродов контролировали гистологически. Раствор окситоцина (“Гедеон Рихтер”, Венгрия) вводили внутривенно в дозах 1 и 5 МЕ/кг. При этом в каждом опыте изучали действие одной дозы препарата на активность одного нейрона. Эффекты пептида считали значимыми при изменении исходных показателей нейронной активности на 30 % и более. Эмоциональный стресс достигался тем, что группы животных рассаживали в три стандартные транспортные клетки для лабораторных грызунов. Клетки сдвигали вплотную так, что щель между ними повторяла контуры буквы Т. При этом в одной клетке содержали группу самок (10 – 12 особей), в другой — группу самцов (10 – 12 особей), а в третьей — семейную колонию (1 самец и 4 – 6 самок). Трехмесячное пребывание однополых животных в указанных условиях приводило к интенсификации перекисного окисления липидов и характерной динамике количества эозинофилов в крови, нарушениям эстрального цикла у самок, а также изменениям форм поведения [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В контрольной серии опытов зарегистрирована 91 клетка задних гипоталамических ядер (табл. 1). При этом реакции 47 нейронов (1-я группа) изучали при введении окситоцина в дозе 1 МЕ/кг, а у 44 клеток (2-я группа) — 5 МЕ/кг.

¹ Кафедра медико-биологических дисциплин (зав. — проф. Л. Г. Стамова) Липецкого государственного педагогического университета, Липецк, 398020, ул. Ленина, 42. ГНЦ РФ “ГНИИХТЭОС”, Москва, 111123, шоссе Энтузиастов, 38.

Таблица 1. Число нейронов по типам распределения активности в задних ядрах гипоталамуса у крыс

Ядро	Распределение интервалов							
	Интактные (контроль)				Стрессированные (опыт)			
	ЛН* 1 МЕ	ПМ** 1 МЕ	ЛН 5 МЕ	ПМ 5 МЕ	ЛН 1 МЕ	ПМ 1 МЕ	ЛН 5 МЕ	ПМ 5 МЕ
Перифорникальное	4	3	2	5	3	3	2	6
Заднее	12	4	0	2	12	6	3	4
Мамиллярное медиальное	0	0	1	4	4	4	0	6
Мамиллярное заднее	9	3	7	6	5	2	5	8
Премамиллярное вентральное	2	2	8	4	0	0	1	2
Премамиллярное дорсальное	3	2	6	2	4	4	5	7
Всего	30	14	24	23	28	19	16	33

Примечание. * — логарифмически нормальное распределение межимпульсных интервалов; ** — полимодальное распределение межимпульсных интервалов.

В 1-й группе нейронов в 41 случае реакции регистрировали в первые 45 с, а в 6 случаях — спустя 20–30 мин после инъекции препарата. При этом в 23 случаях число разрядов увеличивалось, а в остальных 18 случаях происходила перестройка активности, которая выражалась в основном (16 клеток) группированием импульсов в пачки, в то время как у 2 нейронов, наоборот, происходила регуляризация ритма импульсаций. Среди нейронов с длительным периодом реакций отмечалось только урежение разрядов. Градуальное введение (0,2 МЕ/кг × 5) препарата выявило нелинейность ответов нейронов независимо от пола животных.

Во 2-й группе были обнаружены 3 клетки, урежавшие частоту импульсации спустя 20 мин, в то время как остальные нейроны реагировали латентным периодом до 45 с после инъекции препарата. При этом учащение импульсации наблюдалось в 29 случаях, у остальных клеток регистрировалась перестройка импульсаций без изменения частоты разрядов. Анализ основных фоновых статистических параметров показала, что генеральная совокупность значений межимпульсных интервалов всех нейронов была распределена нормально, с максимальной плотностью вероятностей 144,72 мс. Вариационный размах значений средней частоты разрядов у всех клеток была от 1,1 до 12 имп/с, а размах значений интервалов — от 1300 до 15 мс. У 54 нейронов распределение значений интервалов разрядов аппроксимировалось логарифмически нормальным и имело следующие начальные моменты (см. табл. 2). Остальные нейроны разряжались в ритмах, которые мы не могли охарактеризовать статистически. Расчет силы реакций нейронов при введении окситоцина в дозе 1 МЕ/кг показал, что изменения характера импульсации у нейронов были в пределах от 30 до 200 %. В то же время инъекция препарата в дозе 5 МЕ/кг вызывала реорганизацию активности в пределах 50–300 %. При этом замечено, что чем выше фоновая частота разрядов, тем меньше ее изменения после введения пептида независимо от пола животных. Градуальное введение препарата (1 МЕ/кг × 5) выявило нелинейность ответов среди самцов и самок

крыс. В случаях, когда фоновая активность нейронов была пачечной, инъекция окситоцина в обеих дозах приводила к увеличению количества спайков в пачке и изменению межпачечных интервалов.

В следующей серии исследований было зарегистрировано 96 нейронов у стрессированных крыс. При этом у 50 нейронов — (3-я группа), изучали реакции в ответ на введение животным окситоцина в дозе 1 МЕ/кг, а у 46 клеток (4-я группа) — 5 МЕ/кг (см. табл. 1).

В 3-й группе нейронов реорганизация активности происходила в 40 случаях в течение 45 с, а в 10 случаях — через 20–30 мин после введения препарата. При этом среди коротколатентных ответов преобладали реакции возбуждения (17 нейронов), в 6 случаях отмечалось урежение импульсации. Остальные 7 клеток перестраивали активность без изменений средней частоты разрядов. Среди клеток с длительным скрытым периодом реакций в 8 случаях регистрировали урежение, а в 2 — учащение разрядов.

В 4-й группе клеток латентные периоды реакций у 41 нейрона были до 45 с, в то время как у 5 клеток — в пределах 20 мин после введения окситоцина. Среди коротколатентных ответов в 28 случаях регистрировали учащение импульсации, у 13 нейронов происходила перестройка активности без изменения средней частоты разрядов. Среди нейронов с длительным скрытым периодом реакций в 3 случаях отмечено урежение, а в 2 — учащение импульсаций. Генеральная совокупность значений интервалов всех нейронов, зарегистрированных в данной серии, аппроксимировалась нормальной, с максимальной плотностью вероятностей 164,37 мс. Вариационный размах средних значений частоты разрядов всех клеток был от 0,6 до 27 имп/с, а интервалы варьировали в диапазоне от 11 до 2050 мс. У 44 нейронов распределение значений межимпульсных интервалов было логарифмически нормальным со следующими начальными моментами (см. табл. 2), у остальных клеток было полимодальное распределение. При расчете силы ответов на инъекцию окситоцина в дозе 1 МЕ/кг оказалось, что реорганизация разрядной деятельности была в пределах 30–300 %, а при введении препарата в дозе 5 МЕ/кг

Таблица 2. Динамика статистических показателей межимпульсных интервалов нейронов заднего гипоталамуса у крыс при стрессе

Начальный момент	Контроль		Опыт	
	размах	среднее	размах	среднее
Математическое ожидание	89,7 – 768,6	184,1 ± 20,1	91,13 – 811,5	161,7 ± 17,8
Дисперсия (в %)	262 – 1260	306 ± 24	214 – 1310	352 ± 28
Коэффициент вариации	0,18 – 1,09	0,51 ± 0,1	0,23 – 1,31	0,81 ± 0,1
Коэффициент асимметрии	5,08 – 201,1	78,8 ± 10,7	7,11 – 241,7	108,2 ± 12,6
Эмпирические значения критерия Колмогорова – Смирнова	0,692 – 1,761		0,692 – 1,550	
Теоретические значения критерия Колмогорова – Смирнова	0,627 – 0,668		0,627 – 0,668	
Уровни значимости согласия	0,02 – 0,01		0,02 – 0,01	

изменения достигали 380 %. Препарат в обеих дозах мог вызвать как усиление пачкообразования, так и регуляризацию ритма разрядов нейронов. Разницы в реакциях нейронов на окситоцин среди самок и самцов крыс не обнаружено. Градуальное введение (0,2 МЕ/кг × 5) вызывало нелинейные реакции, отличные от реакций нейронов у интактных крыс. Введение препарата (1 МЕ/кг × 5) также вызывало нелинейные ответы, отличавшиеся по крутизне от реакций нейронов интактных крыс.

Таким образом, окситоцин в дозах 1 и 5 МЕ/кг оказывал нейротропное действие, которое в большинстве случаев было коротколатентным и активирующим. Объяснением этого феномена является гипотеза о наличии специфических синапсов, т.е. признание нейромедиаторной роли окситоцина, однако этот вопрос до настоящего времени не решен. Поэтому предпочтительнее — представления о модуляторной роли пептида, осуществляющего эффект через моноамины [8]. С другой стороны, известна связь эффектов олигопептидов с мембранными потенциалами и транспортом ионов. Считается, что возбуждение нейронов, при котором ионы натрия проникают в клетки, способствует разрыву водородных связей, что приводит к деградации некоторых белков вплоть до аминокислот, а клеточное ядро получает информацию о необходимости начала синтеза. Для формирования процесса возбуждения вначале необходим контакт препарата “со своим рецептором” на поверхности цитоплазматической мембраны нейрона, и это согласуется с представлениями о механизме действия гормонов на органеллы через цепь “вторичных передатчиков” [5]. Следовательно, можно предположить, что введенный препарат взаимодействует с рецептором на мембране клеток. Это влияет на конформационные свойства мембран и изменяет проницаемость ионных каналов, увеличивая транспорт натрия в цитоплазму. В таком случае коротколатентные реакции отдельных нейронов, зарегистрированные в наших экспериментах, могут получить удовлетворительное объяснение.

Поздние реакции и регуляризация ритма без изменения частоты могут указывать на то, что выражен-

ность действия окситоцина на нейроны зависит от функционального состояния самих клеток, и эта реактивность может быть охарактеризована с помощью стохастических терминов распределения параметров фоновой активности нейронов. В свою очередь, спонтанный ритм может отражать и периодические изменения в деятельности нейронов и тонические явления, которые, вероятно, обуславливаются различиями в метаболизме разных нейронов, либо различиями в системе нейрон-глия. Можно думать, что нейроны гипоталамуса находятся в сложных взаимоотношениях, испытывая при этом влияние глии.

Таким образом, приведенные данные позволяют по-новому оценить одно из звеньев, в котором реализуется центральное действие окситоцина — его контакт с мембраной нейрона с изменениями электрогенеза и межнейронных взаимодействий в гипоталамо-гипофизарной области в условиях эмоционального стресса.

ВЫВОД

В условиях экспериментального эмоционального стресса изменяется чувствительность задних ядер гипоталамуса к окситоцину. При этом изменяется фоновая активность клеток заднего гипоталамуса и направленность их ответных реакций на окситоцин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г. А. Акимов, В. И. Медведев, В. Д. Бахарев, Н. В. Степовик, *7-й Всесоюзный съезд невропатологов и психиатров*, т. 3, Москва (1981), сс. 73 – 75.
2. А. И. Белкин, А. Д. Шулькин, Н. В. Липина, *4-й Всесоюзный симпозиум по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ*, Рига (1981), с. 68.
3. М. М. Расулов, *Здравоохранение Таджикистана*, № 5, 89 – 92 (1982).
4. М. М. Расулов, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 3, 570 – 575 (1983).
5. Н. А. Юдаев, *Вестн. АМН СССР*, № 7, 3 – 10 (1980).
6. D. De Wied, B. Bohus, and W. H. Gispen, *Proc. Int. Union Physiol. Sci. (28 Int. Congr.)*, Budapest, 14, (1980) 18 – 19.
7. M. Linquette, *Bull. Biol. Pharmacol. Lille*, **36**, 1 – 17 (1980).
8. H. Schulz, G. L. Kovacs, and G. Telegdy, *Abh. Akad. Wiss. DDR; Abt. math. naturwiss. techn.*, **5**, 319 – 324 (1978 – 1979).

Поступила 08.09.03

EFFECT OF OXYTOCIN ON THE ACTIVITY OF NEURONS IN POSTERIOR HYPOTHALAMIC REGIONS OF STRESSED RATS

Kh. N. Mukhitdinova¹, L. G. Stamova², and M. M. Rasulov¹

¹ Lipetsk State Pedagogical University, ul. Lenina 42, Lipetsk, 398020 Russia

² State Research Institute of Chemistry and Technology of Organoelemental Compounds, Shosse Entuziastov 38, Moscow, 111123 Russia

The dynamics of pulse activity in the cells of posterior hypothalamic regions was studied in acute experiments on white rats treated with oxytocin. Intravenous injections of the drug induced dose-dependent reorganization of the neuron discharge both in intact rats and in animals with obvious emotional sexual stress. The dose-dependent effect was observed in various latent periods of the neuron response and was manifested by changes in the character of pulsation. The higher the background frequency of cell pulses, the less pronounced was the neuron response to the drug. In some cases, the drug intensified the burst activity and produced regulation of the discharge rhythm.