

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА НА ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕПРЕССИВНОГО И АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТОВ У КРЫС

Э. В. Бейер, Э. Б. Арушанян, А. Л. Титенок, В. В. Алферов¹

Развитие депрессивного эффекта после введения резерпина и антидепрессивное действие имипрамина сопровождаются разнонаправленной перестройкой ритмической структуры поведения крыс. Резерпин вызывает сглаживание суточного ритма двигательной активности и повышение ритмологического показателя депрессивности в структуре плавательной активности. Имипрамин, напротив, увеличивает контрастность циркадианного ритма и снижает показатель депрессивности. В условиях гиппокампального дефицита развиваются хронобиологические сдвиги антидепрессивного характера, что ведет к ослаблению действия резерпина и усилению эффекта имипрамина.

Ключевые слова: резерпин, имипрамин, гиппокамп

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, одним из важных патогенетических механизмов психической депрессии является фазовое рассогласование отдельных биологических ритмов между собой с формированием десинхроноза [5, 18]. В самом деле, депрессогенный агент резерпин наряду с поведенческими расстройствами вызывает дезорганизацию биоритмов, тогда как антидепрессивные средства способствуют их ресинхронизации [см. 2]. В соответствии с данными, полученным в нашей лаборатории, источником такого рода хронобиологических сдвигов могут служить грубые отклонения в деятельности некоторых мозговых структур, в частности, полосатого тела и эпифиза [4, 6]. С указанных позиций представлялось интересным оценить временную динамику фармакологически вызванного депрессивного и антидепрессивного эффектов у животных с поврежденным гиппокампом. Известно, что это лимбическое образование одновременно участвует в организации эмоционально-мотивационного состояния [10, 11] и разнопериодных колебаний поведения [3, 8].

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 54 белых нелинейных крысах-самцах. Хронобиологические показатели поведения регистрировали у трех групп животных (по 18 особей в каждой): интактных, ложноперирированных и гиппокампэктомированных. Гиппокамп разрушали электролитически под наркозом этаминал-натрием по-

средством биполярных нихромовых электродов (толщина 0,2 мм, сила тока 1,5 мА, в течение 30 с, координаты: А — 2,5; Н — 3,5; L — 2,8). У контрольных (ложноперирированных) крыс производили аналогичное по объему разрушение коры непосредственно над гиппокампом. Опыты начинали спустя 10 дней после оперативных вмешательств. На первом этапе изучали исходные параметры суточной подвижности и плавания крыс. Через неделю после первого тестирования оценивали фармакологические эффекты резерпина и имипрамина у тех же животных, разделив каждую из групп на три подгруппы (по 6 крыс). В одной подгруппе вводили резерпин (4 дня по 1 мг/кг), животные другой получали имипрамин хронически (10 дней, ежедневно 10 мг/кг), в третьей в качестве контроля вводили физиологический раствор. Все инъекции производились внутривентриально.

Суточную динамику локомоторной активности оценивали в приборе собственной конструкции, состоящем из подвижной жилой клетки и устройства с движущейся лентой, на которой во времени регистрировались переходы животного из одного конца камеры в другой. Для характеристики амплитуды ритма (АР) использовали индекс в виде отношения общего числа ночных переходов к дневным (в условных единицах — у.е.). Для оценки форсированного плавания использовали хронобиологический подход, который с помощью компьютера позволяет учитывать длительность и число циклов активного плавания и неподвижности по 3 гармоникам: короткие (до 6 с), средние (6–18 с) и длительные (свыше 18 с). Также определяли ритмологический показатель депрессивности в виде соотношения количества самых коротких эпизодов иммобилиза-

¹ Кафедра фармакологии (зав. — проф. Э. Б. Арушанян) Ставропольской медицинской академии, Ставрополь, 355024, ул. Мира, 310.

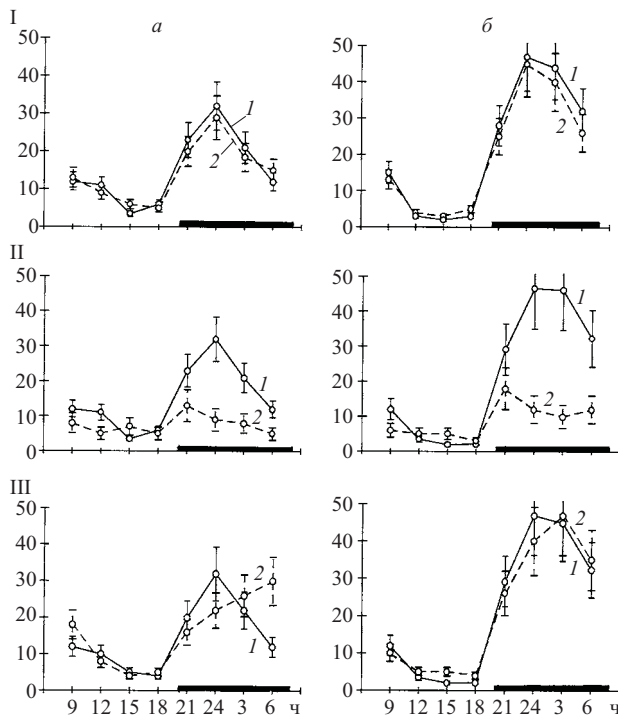


Рис. 1. Влияние резерпина и имипрамина на суточную динамику двигательной активности intactных крыс (*a*) и животных с повреждением гиппокампа (*б*).

1 — исходные хронограммы подвижности, 2 — после введения физиологического раствора (I), резерпина (II) и имипрамина (III). По оси ординат — число переходов в жилых клетках за каждые 3ч; по оси абсцисс — время суток, ч. Выделенный отрезок оси абсцисс — темновой период.

ции (менее 6 с) и общего числа периодов активного плавания [12].

Крыс содержали в условиях вивария при фиксированном световом режиме (12:12, включение света в 8.00 и выключение в 20.00) и свободном доступе к пище и воде. После завершения экспериментов их забивали под эфирным наркозом, мозг фиксировали в 10% растворе формалина и на фронтальных срезах определяли локализацию и объем разрушенной мозговой ткани, сопоставляя с данными атласа [15]. Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Суточная динамика двигательной активности.

Исходная локомоторная активность крыс была выше в темную фазу суток с максимумом в 24 ч и минимумом в середине светового дня (12–15 ч). В результате показатель амплитуды ритма оказывался достаточно высоким ($3,4 \pm 0,4$ у.е.). Введение физиологического раствора практически не влияло на подвижность животных (рис. 1).

Резерпин заметно менял циркадианный ритм локомоции животных. Происходило резкое снижение ночной подвижности и смещение акрофазы на более ранние часы (21 ч). В меньшей степени уменьшалась

дневная активность, вследствие чего более низкими оказывались значения амплитуды ритма ($1,4 \pm 0,25$ у.е., $p < 0,05$). Хроническое введение имипрамина, напротив, способствовало затягиванию ритма подвижности животных и смещению акрофазы на более позднее время (3–6 ч). Несколько возрастала общая ночная активность и значения амплитуды ритма (до $4,1 \pm 0,5$ у.е.), однако, сдвиг не носил статистически значимого характера (рис. 1, *a*, II–III). Выраженность эффектов и резерпина, и имипрамина зависела от исходного паттерна ритма двигательной активности. Крысы с четким, хорошо сформированным ритмом оказались менее чувствительными к фармакологическим воздействиям, чем особи со сглаженным ритмом.

Повреждение дорсального гиппокампа существенно модифицировало динамику двигательной активности. Достаточно резко (более чем в 2 раза) возрастала ночная подвижность животных, составлявшая в среднем $47,1 (\pm 4,5)$ переходов за 3-часовой отрезок времени (у intactных крыс — $35,2 \pm 3$). С другой стороны, переходы по камере в течение светового периода совершались гораздо реже, чем до операции. В результате отчетливо повышалась амплитуда ритма, которая по группе животных в целом составляла $7,6 (\pm 0,7)$ у.е. (у intactных $3,4 \pm 0,4$; $p < 0,01$), но у отдельных особей могла достигать 10 и даже 24 у.е. Наряду с этим отмечена явная стабилизация акрофазы ритма, которая у всех крыс приходилась на одно и то же время суток (24–3 ч), рис. 1, *б*, I. Тем самым повреждение гиппокампа приводило к формированию более четкого, хорошо синхронизованного ритма подвижности. Выраженность описанных сдвигов нарастала по мере увеличения зоны повреждения мозговой структуры. В то же время ложная операция не приводила к каким-либо заметным изменениям суточного ритма двигательной активности.

При использовании резерпина у гиппокампэктомированных крыс также происходило снижение ночной подвижности и смещение акрофазы на 21 ч. Амплитуда ритма падала, но не столь значительно, как у intactных животных ($3,2 \pm 0,4$ у.е. против $1,4 \pm 0,25$ у.е.). Антидепрессант имипрамин практически не влиял на циркадианную подвижность гиппокампэктомированных крыс. Можно отметить лишь смещение акрофазы на более позднее время, при сохранении прежнего уровня подвижности (рис. 1, *б*, II–III).

Принудительное плавание. Принудительное плавание представляет нестационарный колебательный процесс с периодической сменой трех основных состояний — активного, пассивного плавания и иммобилизации. У intactных крыс эти состояния были представлены примерно равными долями. В ритмической структуре поведения доминировали периоды малой и средней длительности. Контрольные инъекции физиологического раствора существенно не влияли на сум-

марные показатели плавательного поведения животных.

Под влиянием резерпина заметно снижалась доля активного плавания, и увеличивалось время пассивного плавания и иммобилизации, представленных преимущественно самыми короткими (менее 6 с) периодами. В сочетании со снижением общего количества периодов активного плавания эти сдвиги определяли значимое (в сравнении с контролем) повышение ритмологического показателя депрессивности ($p < 0,01$; рис. 2). Имипрамин увеличивал время иммобилизации с уменьшением числа ее коротких эпизодов и возрастанием более продолжительных. В результате достоверно падал ритмологический показатель депрессивности.

У животных с поврежденным гиппокампом резко возрастала плавательная активность с частыми попытками выбраться из резервуара с водой. В то же время периоды активных действий сменялись длительными остановками при почти полном отсутствии пассивного плавания. Описанная перестройка ритмики плавания сопровождалась значимым снижением ритмологического индекса депрессивности (с $1,55 \pm 0,4$ до $0,68 \pm 0,15$; $p < 0,01$) (рис. 2). У гиппокампэктомированных животных, которым вводили резерпин, наблюдалось ослабление депрессогенных свойств вещества. Резерпин лишь незначительно повышал число коротких циклов в ритмической структуре поведения и увеличивал индекс депрессивности (рис. 2). Имипрамин на фоне повреждения гиппокампа несколько ограничивал активное плавание и, в меньшей степени, иммобилизацию. Необходимо отметить, что активное плавание сокращалось в основном за счет коротких циклов, а число продолжительных периодов оставалось прежним, а у отдельных крыс возрастало. Одновременно наблюдали дальнейшее падение количества коротких циклов иммобилизации. В результате индекс депрессивности у гиппокампэктомированных крыс после применения имипрамина незначительно снижался.

Таким образом, сравнительная оценка временной динамики поведения при использовании депрессогена резерпина и антидепрессанта имипрамина свидетельствует о том, что их действие сопровождается разнонаправленными хронобиологическими сдвигами. Для депрессивного состояния, моделируемого с помощью резерпина, типично сглаживание ритма циркадианной локомоции и повышение ритмологического индекса депрессивности в структуре плавательной активности. Антидепрессант, напротив, стабилизировал суточный биоритм и снижал величину показателя депрессивности. Описанные явления в целом согласуются с результатами наших ранее опубликованных наблюдений [1, 7] и могут служить свидетельством участия гиппокампа в формировании дизритмии при депрессии и в антидепрессивном действии веществ. Подтверждением этому положению служит факт ограничения на

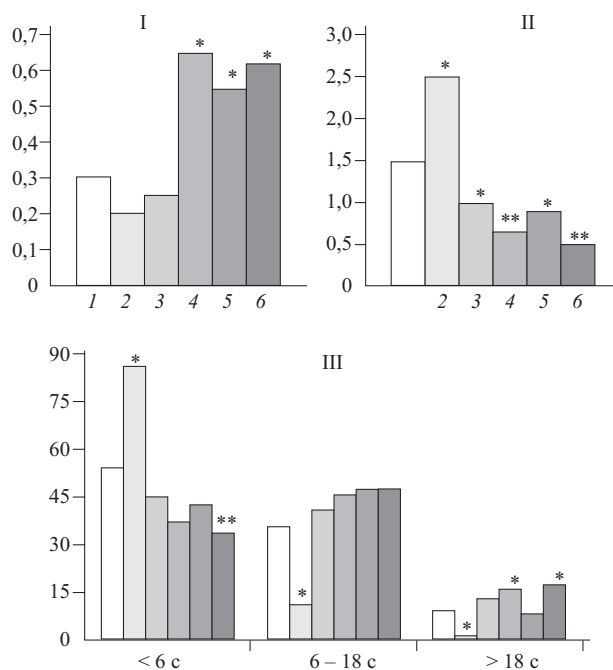


Рис. 2. Влияние резерпина и имипрамина на принудительное плавание intactных и гиппокампэктомированных крыс.

Столбики — средние значения активного плавания (I), показателя депрессивности (II) и периодов разной длительности в ритмической структуре (III) у групп животных. Для I — III: 1 — данные у intactных крыс, 2 и 3 — эффекты резерпина и имипрамина, 4 — сдвиги после повреждения гиппокампа, 5 и 6 — результаты введения соответственно резерпина и имипрамина у гиппокампэктомированных крыс. III — цифры под столбиками — длительность циклов плавания, с. Статистически значимые различия по сравнению с данными intactных животных (* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$).

фоне гиппокампэктомии продепрессивного действия резерпина и, напротив, некоторая тенденция к усилению эффекта имипрамина. Отсюда в процессе формирования депрессивного состояния первое средство должно способствовать запуску, а второе, наоборот, ослаблению активности гиппокампа.

Если рассматривать возможность прямого участия гиппокампа в происхождении разнонаправленных фармакологических реакций, то здесь основное место следует, вероятно, отвести контролирующим его работу моноаминергическим и ГАМК-ергическим механизмам. Восходящие из мозгового ствола норадреналин- и серотонинергические проекции обеспечивают преимущественное сдерживание клеток гиппокампа, которое существенно дополняется хорошо развитой системой внутригиппокампальных тормозных ГАМК-нейронов [9, 14]. Потому резерпин с его способностью вызывать истощение запасов медиаторов в центральных моноаминергических путях должен уже априори ослаблять такого рода сдерживание и приводить к повышению возбудимости гиппокампа. У антидепрессивных средств различных групп показаны противоположные свойства в виде ограничения ритмики гиппокампальных нейронов вследствие усиления но-

радреналин-, серотонин- и ГАМК-ергической передачи [13, 16, 17].

ВЫВОДЫ

1. Депрессогенный агент резерпин сглаживает кри-вую суточного ритма двигательной активности и по-вышает ритмологический показатель депрессивности по данным оценки временной динамики плавания. Ан-тидепрессант имипрамин, напротив, усиливает кон-трастность циркадианного ритма и снижает показатель депрессивности.

2. Локальное повреждение дорсального гиппокампа приводит к изменениям ритмики поведения, сходным с действием антидепрессанта. У гиппокампэктомиро-ванных крыс слабее выражены продепрессивные хро-нобиологические сдвиги, свойственные резерпину, и (в случае небольших разрушений структуры) усилива-ются эффекты имипрамина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, *Фармакол. и токсикол.*, № 3, 5 – 8 (1998).
2. Э. Б. Арушанян, В. А. Батурич, *Ж. невропатол. и психиатр.*, № 3, 85 – 89 (1995).
3. Э. Б. Арушанян, Э. В. Бейер, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 3, 264 – 270 (1999).
4. Э. Б. Арушанян, К. Б. Ованесов, *Ж. высш. нерв. деят.* № 4, 822 – 827 (1991).
5. Э. Б. Арушанян, В. С. Чудновский, *Ж. невропатол. и психи-атр.*, № 4, 126 – 131 (1988).
6. Э. Б. Арушанян, Е. В. Щетинин, *Физиол. ж.*, № 4, 107 – 112 (1994).
7. В. А. Батурич, Э. Б. Арушанян, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 3, 527 – 532 (1988).
8. Э. В. Бейер, Е. В. Велик, Э. Б. Арушанян, *Рос. физиол. ж.*, № 5, 616 – 620 (1999).
9. О. С. Виноградова, *Гиппокамп и память*, Москва (1975).
10. М. Л. Пигарева, Л. А. Преображенская, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 2, 340 – 349 (1990).
11. П. В. Симонов, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 2, 320 – 328 (1997).
12. Е. В. Щетинин, В. А. Батурич, Э. Б. Арушанян, *Ж. высш. нерв. деят.*, № 5, 958 – 964 (1989).
13. F. Artigas, L. Romero, C. De Montigny, and P. Blier, *Trends Neurosci.*, **19**, 378 – 383 (1996).
14. G. Bartholini, G. Lloyd, B. Scatton, et al., *Psychopharmacol. Bull.*, **21**, 385 – 388 (1985).
15. F. R. Konig and R. A. Klippel, *The rat brain. A stereotaxic atlas*, N. Y. (1967).
16. D. Lacroix, P. Blier, and O. Curel, *J. Pharmacol. exp. Therap.*, **257**, 1081 – 1090 (1991).
17. K. Tokarski and M. Bijak, *Pol. J. Pharmacol.*, **48**, 541 – 542 (1996).
18. A. Wirz-Justice, *Schw. Arch. Neurol Psychiat.*, **137**, 87 – 96 (1986).

Поступила 12.02.02

DORSAL HIPPOCAMPUS LESIONS INFLUENCE THE CHRONOBIOLOGICAL EFFECTS OF DEPRESSANTS AND ANTIDEPRESSANTS IN RATS

E. V. Beier, E. B. Arushanyan, A. L. Titenok, and V. V. Alferov

Pharmacology Department, Stavropol State Medical Academy, ul. Mira 310, Stavropol, 355024 Russia

The administration of depressant reserpine and antidepressant imipramine in rats is manifested by opposite trends in the chronobiological aspect of behavior. Reserpine disorganizes the circadian locomotion rhythm and increases the rhythmological index of depression in the forced swim test. In contrast, imipramine increases the circadian rhythm contrast and decreases the index of depression. A bilateral lesion of the dorsal hippocampus attenuates both pharmacological effects, but the general trend has an antidepressant character: the effect of reserpine decreases, while the effect of imipramine increases. It is suggested that hippocampus probably plays an important role in the origin of depression and related chronobiological manifestations.