

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ВЕНТРАЛЬНОЙ ПОВЕРХНОСТИ СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ: ТЕМПЕРАТУРНАЯ И НОЦИЦЕПТИВНАЯ РЕАКЦИИ НА АППЛИКАЦИЮ КЛОНИДИНА

Инициирование системного воспалительного процесса в субарахноидальном пространстве вблизи вентральной поверхности (ВП) ствола головного мозга сопровождалось формированием реакций со стороны различных эффекторных систем [1, 2, 3, 4]. В частности, отмечалось изменение порога болевой чувствительности, тонуса периферических сосудов. В данной работе была принята попытка установления возможных нейрорхимических механизмов указанных реакций и проведена сравнительная оценка участия структур вентральных отделов ствола головного мозга в контроле болевой чувствительности и в других механизмах поддержания гомеостаза.

Известно, что в контроле ноцицептивных и температурных реакций участвуют моноамины, доказан факт взаимодействия простагландинов группы E с мозговым норадреналином [5]. Однако гипотетичным остается предположение о конкретных структурах ствола головного мозга, на уровне которых осуществляется данное взаимодействие. Вероятно, эта интеграция осуществляется с участием α_2 -адренорецепторов, поскольку именно через них реализуется температурный ответ при введении норадреналина в переднюю преоптическую область гипоталамуса [6]. С другой стороны, пресинаптические α_2 -адренорецепторы опосредуют анальгетический эффект клонидина при его интратекальном или внутривенном введении [7].

Таким образом, целью работы является проверка гипотезы об участии структур вентральных отделов ствола головного мозга в центральных механизмах ноцицептивных и температурных реакций.

Методика исследований

Эксперименты проведены на 30 крысах самцах линии Вистар, массой 250-300 грамм. Все крысы содержались в индивидуальных клетках при свободном доступе к пище и воде. Предварительно (за 3-5 дней до эксперимента) животным вживляли *push-pull* канюли в субарахноидальное пространство различных отделов ствола головного мозга и имплантировали силиконовые (*Baxter, USA*) катетеры в *a. carotis communis sinistra*. Анестезию осуществляли внутрибрюшинным введением смеси кетамина и ксилазина (*ketamine* – 5.0, *xylozine* – 7.0 мкг/кг). Одновременно внутримышечно вводили антибиотик широкого спектра действия (*Gentamicin* – 0.15 мкг/кг).

Направляющую канюлю из нержавеющей стали (наружный диаметр 0.6 мм) с вставленным в нее мандреном вводили в мозг через трепанационное отверстие, расположенное на 1.0 мм каудальнее брегмы и 1.5 мм латеральнее среднесагиттальной линии. Кончик канюли ориентировали на уровень каудального края трапециевидных тел, ВП заднего гипоталамуса и преоптической области переднего гипоталамуса. Через 3-4 дня после этой процедуры крысам имплантировали силиконовые катетеры в *a. carotis communis sinistra*.

Регистрировали: глубокую температуру тела (T_p), температуру кожи (T_k) основания хвоста, латентный период рефлекса отдергивания хвоста (TFL), среднее артериальное давление. Агонист α_2 -адренорецепторов клонидин ("*Sigma*") вводили в субарахноидальное пространство различных участков вентральной поверхности ствола головного мозга в дозе 10.0 мкг с помощью микрошприца. Регистрацию глубокой температуры тела и температуру кожи основания хвоста осуществляли с помощью медь-константановых термопар. Порог болевой чувствительности оценивался в процессе регистрации TFL на ноцицептивное раздражение фокусированным световым потоком.

При проведении аутопсии детально анализировали положение кончика канюли, через которую предварительно в субарахноидальное пространство мозга вводили 5-10 мкл метиленовой синьки.

Результаты исследований и их обсуждение

Аппликация 10.0 мкг клонидина ($n=7$) на ВП переднего гипоталамуса приводила к снижению глубокой температуры тела крыс, которая сопровождалась тенденцией к гипотензии и дилатации периферических сосудов. Порог болевой чувствительности практически не изменялся. При аппликации клонидина на ВП заднего гипоталамуса ($n=7$) значимых изменений регистрируемых параметров не установлено.

Влияние клонидина на ректальную температуру, среднее артериальное давление, температуру кожи основания хвоста и латентный период рефлекса отдергивания хвоста

Исследуемый параметр, ед	До введения (M±m)	30 мин после введения (M±m)	60 мин после введения (M±m)
Передний гипоталамус			
T _p (°C) [†]	36.92±0.11	-0.34±0.17	-0.14±0.12
T _к (°C)	36.54±0.20	37.12±0.40	36.20±0.25
АД (мм рт. ст.)	137.32±8.00	132.14±12.00	138.11±14.0
TFL (с)	6.45±0.25	6.05±0.43	6.13±0.21
Задний гипоталамус			
T _p (°C) [†]	36.75±0.31	0.21±0.23	-0.17±0.32
T _к (°C)	36.54±0.20	36.76±0.36	36.04±0.51
АД (мм рт. ст.)	142.34±5.34	136.32±8.00	142.31±5.35
TFL (с)	7.03±0.32	6.85±0.65	7.36±0.53
Продолговатый мозг			
T _p (°C) [†]	36.80±0.24	-0.65±0.25	-0.97±0.16*
T _к (°C)	34.50±0.51	38.42±0.34*	37.41±0.26
АД (мм рт. ст.)	140.43±5.42	126.12±6.58*	130.23±6.46
TFL (с)	6.25±0.34	11.45±0.46*	10.58±0.26*

† – показано относительное изменение температуры тела.

* – изменения достоверны (p<0.05) по отношению к исходному уровню.

При аппликации клонидина на ВП продолговатого мозга (n=7) отмечен выраженный гипотермический эффект, гипоалгезия, снижение артериального давления и вазодилатация. Введение апиrogenного физиологического раствора в субарахноидальное пространство вентральных отделов ствола головного мозга (контрольные эксперименты) практически не вызвало изменений исследуемых параметров.

Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что в регуляции температурного гомеостаза, поддержании порога болевой чувствительности участвуют моноамины, поскольку локальная аппликация α₂-адреномиметика клонидина к различным участкам вентральной поверхности ствола головного мозга способна закономерно изменять паттерн ноцицептивных, вазомоторных и температурных реакций. Эти факты согласуются с литературными сведениями о специфических терморегуляторных эффектах агонистов α₂-адренорецепторов [6]. Известно, что у морских свинок α₂-адреномиметик клонидин является причиной таких же терморегуляторных эффектов, как и норадреналин (агонист α- и β-адренорецепторов) при их внутрицентральной введении. В экспериментах на крысах доказано участие α₂-адренергических рецепторов ствола головного мозга в тоническом торможении ноцицептивного входа к структурам ростральной части вентромедиального отдела продолговатого мозга [8].

Не является неожиданностью более выраженные эффекторные реакции при аппликации клонидина на ВП продолговатого мозга, чем при его введении в субарахноидальное пространство гипоталамуса, поскольку в наших экспериментах с аппликацией эндотоксина установлено, что структура ВП продолговатого мозга оказались более чувствительны к эндотоксину в отношении формирования температурных, вазомоторных и ноцицептивных ответов.

Заключение

Данные проведенного исследования показывают, что выраженность эффекторных ответов при аппликации клонидина на ВП ствола головного мозга

зависит от места аппликации. Можно предположить, что структуры вентральных отделов продолговатого мозга являются ключевым участком в отношении формирования температурных и ноцицептивных реакций при центральном введении клонидина.

ЛІТЭРАТУРА

1. **S.V. Koulchitsky, N.V. Akulich, A.A. Sychoy & A.A. Romanovsky.** Functional heterogeneity of the ventral surface of the rat brain: thermal and nociceptive responsiveness to the rat brain. // In: Thermoregulation and temperature adaptation, edited by V.N. Gourine. Minsk. – 1995. – P. 107-109.
2. **V.A. Kulchitsky, N.V. Akulich, S.V. Koulchitsky, C.T. Simons, D.I. Sessler, A.A. Romanovsky.** Nociception in systemic inflammatory response: hyper- or hypoalgesia? (Abstract). // FASEB J. – 1996. – Vol. 10. – A 120.
3. **Н.В. Акулич, М.В. Мащенко.** Анатомо-физиологические и фармакологические аспекты ноцицепции // Веснік МДУ імя А.А. Куляшова. – 1998. – № 1. – С. 121-130.
4. **N.V. Akulich.** The ventral medulla oblongata in rats as a trigger area of physiological effects of clonidine. In: XXXIII World Congress of Physiol., 1997, St. Petersburg. P.246.
5. Role of intrapreoptic norepinephrine in endotoxin-induced fever in guinea pigs / **Shido O., Romanovsky A., Ungar A. L., Blatteis C. M.** // Am. J. Physiol. – 1993. – Vol. 265, № 7. – R.1369-R1375.
6. Genesis of biphasic thermal response to intrapreoptically microinjected clonidine / **Romanovsky A. A., Shido O., Ungar A. L., Blatteis C. M.** // Brain Res. Bull. – 1993. – Vol. – 31, № 3. – P. 509-513.
7. **В.А. Кульчицкий.** Нейрофизиология защитных рефлексов. – Мн. Полибиг, 1998, – 142 с.
8. **Fields H. I., Heinricher M. M., Mason P.** Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits // Ann. Rev. Neurosci. – 1991. – Vol. 14, № 4. – P. 219-245.