



INVOLVEMENT OF ADRENERGIC SYSTEMS OF THE BRAIN IN CONDITIONED REFLEX ACTIVITY

Khasanova H.G.

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11383425>

ARTICLE INFO

Received: 22th May 2024

Accepted: 28th May 2024

Online: 29th May 2024

KEYWORDS

Conditioned reflex activity, dopaminergic system, stress, irritation, adrenergic stimulation, catecholamines

ABSTRACT

Among the problems of biology and medicine, the system of regulation of adaptation processes with the help of neuropeptides is one of the most pressing. An excessive reaction to stress is a prerequisite for the occurrence of various diseases. This is due to the transformation of the adaptive response into a separate stressor event (Meyerson, 1984). Functional changes in the central nervous system under the influence of extreme environmental factors are characterized by changes in metabolism, disruption of energy processes occurring in the brain, as well as accelerated aging and cell death. Shifts in the neuropeptide regulation system lead to disruption of homeostasis and, possibly, "aging" of organs and tissues, i.e. changes in the ratio of homeostatic and behavioral reactions. In recent years, neuropeptides with anti-stress properties have attracted the attention of researchers as the most promising in terms of inhibiting age-related changes in the central nervous system.

УЧАСТИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Хасанова Х.Г.

Ташкентский Педиатрический Медицинский институт

Кафедра Фармакологии и физиологии

x.malikova1293@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11383425>

ARTICLE INFO

Received: 22th May 2024

Accepted: 28th May 2024

Online: 29th May 2024

KEYWORDS

ABSTRACT

Среди проблем биологии и медицины система регуляции адаптационных процессов с помощью нейрпептидов является одной из актуальных.



Условнорефлекторная
деятельность,
дофаминергическая
система, стресс,
раздражение,
адренергическая
стимуляция,
катехоламины

Чрезмерная реакция на стресс является предпосылкой возникновения различных заболеваний. Это связано с превращением адаптивного ответа в отдельное стрессорное событие (Меерсон, 1984). Функциональные сдвиги ЦНС при действии экстремальных факторов среды характеризуются изменением метаболизма, нарушением энергетических процессов, протекающих в мозге, а также ускоренным старением и гибелью клеток. Сдвиги в системе регуляции нейропептидов приводят к нарушению гомеостаза и, возможно, "старению" органов и тканей, т.е. изменению соотношения гомеостатических и поведенческих реакций. В последние годы как наиболее перспективные в плане торможения возрастных изменений в центральной нервной системе внимание исследователей привлекают нейропептиды, обладающие анти-стрессорными свойствами.

MIYA ADRENERGIK TIZIMLARINING FAOLIYATINI SHARTLI REFLEKSLARGA TA'SIRI

Xasanova H.G.

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti Farmakologiya va fiziologiya kafedrası
h.malikova1293@mail.ru

<https://doi.org/10.5281/zenodo.11383425>

ARTICLE INFO

Received: 22th May 2024
Accepted: 28th May 2024
Online: 29th May 2024

KEYWORDS

Shartli reflektor faoliyat,
dopaminerjik tizim, stress,
tirnash xususiyati, adrenergik
stimulyatsiya, katexolaminlar

ABSTRACT

Biologiya va tibbiyot muammolari orasida neyropeptidlar yordamida moslashish jarayonlarini tartibga solish tizimi eng dolzarb masalalardan biridir. Stressga haddan tashqari reaksiya turli kasalliklarning paydo bo'lishi uchun zaruriy shartdir. Bu adaptiv javobning alohida stressor hodisasiga aylanishi bilan bog'liq (Meyerson, 1984). Ekstremal ekologik omillar ta'sirida markaziy asab tizimidagi funktsional o'zgarishlar metabolizmning o'zgarishi, miyada sodir bo'ladigan energiya jarayonlarining buzilishi, shuningdek, qarishning tezlashishi va hujayra o'limi bilan tavsiflanadi. Neyropeptidlarni tartibga solish tizimidagi siljishlar gomeostazning buzilishiga va, ehtimol, organlar va to'qimalarning "qarishi" ga olib keladi, ya'ni. gomeostatik va xulq-atvor reaksiyalarining nisbati o'zgarishi. So'nggi yillarda stressga qarshi xususiyatlarga ega neyropeptidlar markaziy asab tizimidagi yoshga bog'liq o'zgarishlarni



*inhibe qilish nuqtai nazaridan eng istiqbolli sifatida
tadqiqotchilarning e'tiborini tortdi.*

На основании работ по исследованию адренергических систем сложилось убеждение, что нейрональные адренергические системы головного мозга осуществляют контроль тонической кортикальной активации. В соответствии с этими представлениями возрастание адренергической активности сопровождалось электроэнцефалографической и поведенческой реакциями пробуждения, а падение норадреналина мозга вызывало синхронизацию ритмов в коре и сноподобное состояние животных. Аналогичные явления в ЦНС наблюдались при внутренних введениях адренергических препаратов. Вместе с тем многие исследователи подвергали сомнению возможность прямого воздействия катехоламинов крови на нейроны головного мозга, считая реакцию пробуждения опосредованной рефлекторными влияниями с ангиорецепторов.

Грюнден в сводке результатов исследований внутримозговых и системных применений катехоламинов свидетельствует, что с 1903 г. по крайней мере в 70 работах продемонстрированы противоположные эффекты: снижение двигательной активности, седативное действие, ступор, наркоз, аналгезия. В частности, у крыс такие эффекты наблюдались через 10—20 мин после подкожной инъекции адреналина 1.5 мг/кг или внутрибрюшинной 0.25 мг/кг. После более высоких доз (0.6-6.0 мг/кг) эффекты становились более выраженными. Внутривенные введения вызывали изменения поведения в дозах 0.01-0.125 мг (общая доза). Басс ещё в 1914 г. наблюдал у собак сон после инъекции нескольких миллиграммов адреналина субдурально или просто в ткань мозга. Введение этого препарата в цистерны мозга собак вызывало ступор, аналгезию, сон. При этом наблюдалась гипергликемия. Норадреналин оказывал сходное действие. Такие же изменения были продемонстрированы на других животных и человеке. Вполне понятно, что применяемые дозы были очень высокими. Наблюдались по существу эффекты воздействия неадекватно сильных раздражителей. Для сравнения можно напомнить, что концентрации норадреналина в спинномозговой жидкости составляют не более сотых, а в коре не более десятых долей микрограмма на грамм ткани или жидкости, а применяемые дозы составляли по меньшей мере 1000 мкг. Поскольку в основе механизма действия препарата, введенного в желудочки мозга, может лежать захват его нейрональной тканью окружающих структур, в частности хвостатым ядром, можно полагать, что полученные данные в известной мере могут быть полезны для анализа механизмов действия адренореактивной системы стриарного уровня.



Применение внутримозговых введений адренергических препаратов широко проводилось в работах Фельдберга. Им описана своеобразная картина поведения после внутрижелудочковых введений адреналина и норадреналина (20-40 мкг). В первые минуты у кошек наблюдались жевательные движения, облизывание, иногда рвота, дефекация. Постепенно в течение 10 —20 мин состояние животных качественно изменялось: они успокаивались и как будто находились в состоянии легкого наркоза. Через час эффект препарата ослабевал и полностью исчезал через 3 ч.

В последующие годы исследования с применением внутримозговых инъекций препарата сосредоточились на структурах гипоталамуса, что объяснялось не только результатами определения катехоламинов в мозгу, но и интересом к функционированию гипоталамо-адреналовой системы в целом.

Работы, проведенные по изучению изменений поведения при периферических воздействиях адренергических и холинергических препаратов, представили возможность сформулировать гипотезу об опосредовании через холинергическую систему реакций на биологически положительные раздражители, а через адренергическую - реакций на биологически отрицательные воздействия.

Для объяснения фактов, не укладывавшихся в рамки этой гипотезы, были привлечены положения о возможности проявления антагонистических или синергических отношений между этими двумя системами в зависимости от условий эксперимента. Было даже конкретно сформулировано положение, что эмоционально положительное и эмоционально отрицательное поведение животных следует рассматривать с точки зрения функционального преобладания холинергической или адренергической системы. Гипотеза распространялась не только на периферический отдел центральной нервной системы, но и на головной мозг в целом и представлялась как общая закономерность для всех видов животных. Местом приложения действия медиаторных препаратов рассматривался гипоталамус, в котором соответственно были выделены: а) положительная холинергическая система (латеральный и передний гипоталамус) и б) отрицательная адренергическая система (задний и медиальный гипоталамус). Однако существенного различия концентраций норадреналина в этих 30-нах не было выявлено. Предложенная гипотеза не выдерживала и экспериментальной проверки. Введения адреналина и норадреналина (10-49 мкг) в гипоталамус кошек вели к описанной выше картине подавления общей двигательной активности животных. Дозы препаратов менее 10 мкг были неэффективны, но отчетливо выявлялись нарушения более сложных форм безусловного и условнорефлекторного поведения после применения нескольких микрограммов препаратов.

Эта закономерность в отношении действия больших и малых доз проявлялась в реакциях на введение как адренергических, так и холинергических препаратов. Так, сложная картина поведения (шипение, дефекация, двигательное возбуждение, эрекция, саливация, рвота) наблюдалась после введения 8 мкг карбохолина в гипоталамус. Подобные реакции вызывались введением таких же доз карбохолина во многие другие образования мозга, и, по-видимому, они являются неспецифическими.



Тщательное изучение поведения при химической стимуляции гипоталамуса было проведено в широко известной работе Гроссмана. Введение кристаллического карбохолина (1-5 мкг) в латеральный отдел у насыщенных крыс вызывало достоверное возрастание потребления жидкости. Обычно крысы начинали пить через 10—120 с после введения карбохолина и продолжали пить без перерыва 15—20 мин. Жажда, вызванная стимуляцией, снижалась постепенно в течение часа. Было показано, что при свободном доступе к воде прекращение питьевой реакции может быть вызвано обратной связью от рецепторов рта и желудка (сходство с натуральной жаждой). Контрольные введения хлористого натрия не изменяли питьевые реакции. Дозы карбохолина менее 1 мкг были неэффективными. Внутривентрикулярные введения атропина (50 мг/кг) за час до стимуляции полностью блокировали эффект карбохолина.

Увеличение потребления жидкости у крыс наблюдали при холинергической стимуляции дорсомедиального гиппокампа, перегородки, цингулярной коры, передних ядер таламуса и свода.

Стимуляция других структур: заднего гиппокампа, вентромедиального гипоталамуса, паравентрикулярных ядер таламуса, фронтальной коры и хвостатого ядра — не влияла на потребление жидкости. Дальнейший анализ эффектов химической стимуляции латерального гипоталамуса показал, что введение карбохолина изменяло не только питьевые реакции. Изменялись двигательные и половые реакции, температура тела, содержание сахара в крови, секреция мочи и ее концентрация. Все это говорило об участии холинергических нейронов гипоталамуса в регуляции многообразных вегетативных и поведенческих реакций.

Введение кристаллического адреналина и норадреналина в латеральный отдел гипоталамуса вызывало у крыс через 5—10 мин пищевую реакцию. Характерно, что при этом не наблюдалось изменений потребления жидкости. В пределах 1—5 мкг проявлялась зависимость доза-реакция. Применение более высоких доз вело к снижению активности животных, увеличению латентного периода реакций на сенсорные стимулы.

Адренергические вещества вызывали потребление пищи у насыщенных животных, но тормозили питьевую реакцию у крыс, лишенных жидкости. По мнению и Гроссмана, этот феномен, сходен с реципрокным торможением пищевой реакции во время жажды. В период увеличенного потребления пищи возрастала прибавка в весе. У крыс с выработанной пищедобывательной реакцией адренергическая стимуляция вызывала достоверное возрастание этих реакций, что подтверждало изменение уровня мотиваций.

Вызванная норадреналином пищевая реакция блокировалась внутривентрикулярным введением этоксибутамоксана (0.25-1.0 мкг/кг) - центрального адреноблокатора, но не подавлялась применением периферического адреноблокатора — дибензилина, что доказывало центральный генез этой реакции. С другой стороны, дибензилин оказывал четкое тормозное действие на пищевую мотивацию и при системном его введении, и при введении в гипоталамус, что доказывало участие как центральных, так и сосудистых адренорецепторов в регуляции пищевой мотивации. При системном



введении адреноблокатора наблюдались побочные эффекты - гипоактивность, снижение реакции на внешние раздражители. Однако даже высокие дозы препарата не прекращали полностью адренергической пищевой реакции, т. е. в регуляции пищевого поведения на уровне гипоталамуса, по-видимому, принимают участие не только адренергические, но и другие медиаторные системы.

Вызванная адренергической стимуляцией реакция слегка редуцировалась внутрибрюшинным введением атропина (50 мг/кг). Эти дозы вызывали крайнюю гиперактивность, беспокойство, возбуждение и наблюдаемая редукция могла быть следствием этих побочных эффектов. Применение меньших доз атропина (10 и 25 мг/кг), не дающих побочных эффектов, подтверждало это положение, так как при этих дозах пищевая реакция не снижалась.

Интерпретируя результаты адренергической стимуляции гипоталамуса как следствие активации центра голода, приходится учитывать сложность этого звена гомеостаза. Скорее всего стимуляция гипоталамуса ведет к общему повышению порогов активации многих функциональных систем гипоталамуса и восприятия разнородных импульсаций от экстеро- и интерорецепторов.

В опытах с применением адренергической стимуляции гипоталамуса регистрировались и другие косвенно связанные с пищевой мотивацией параметры: содержание сахара в крови и показатели потребления кислорода. Если системное введение норадреналина вызывало гипергликемию и возрастание потребления кислорода, то внутригипоталамические инъекции этого вещества повышали пороги включения механизмов интенсификации обмена и компенсаторного повышения температуры тела при охлаждении организма. В общем различные показатели уровня обменных процессов изменялись однонаправленно: введение катехоламинов в гипоталамус повышало пороги включения отдельных механизмов гомеостаза в ответ на афферентные потоки от различных интерорецепторов. Интимный механизм действия адренергических веществ при системном введении связан с возбуждением как нейронов гипоталамуса, так и с активацией альфа - и бета-рецепторов сосудистой системы.

По мнению Майерса, при адренергической стимуляции гипоталамуса блокируются нисходящие его влияния на периферические механизмы обмена и терморегуляции. По-видимому, значение периферических адренорецепторов гораздо шире. Опыты с десимпатизацией показали, что уменьшение секреции адреналина в периферическом отделе симпатической нервной системы вело к значительному ухудшению оборонительных условных реакций, при этом в большей степени нарушались недостаточно закрепленные связи и хуже решались более трудные задачи. Предполагается, что активация периферического отдела симпатической нервной системы может рассматриваться как вторичное отрицательное подкрепление.

Второй предполагаемой областью приложения адренергических препаратов при системном введении является ретикулярная формация ствола мозга. Введение адреналина как в ретикулярную формацию ствола мозга, так и в сосудистую систему вело к реакции пробуждения в коре. Системные введения аминазина оказывали противоположное действие, хотя вопрос о точке приложения его действия остается



спорным - первичные воздействия на кору [29], блокада адренореактивных структур ствола мозга или блокада сосудистых рецепторов [22].

Интересные факты были получены в работе И. П. Анохиной

[6] при регистрации ЭЭГ и наблюдении изменений поведения кроликов на фоне внутримозговых введений адренергических препаратов в ретикулярную формацию среднего мозга. При инъекции 0.05—0.1%-ного раствора адреналина (0.05—0.1 мл) в сенсомоторных и затылочных областях коры регистрировалась отчетливая десинхронизация, появлялась активность низкой амплитуды с частотой 20-50 Гц.

В контралатеральной области ретикулярной формации и медиальном таламусе наблюдался четкий синхронизированный ритм

4—7 Гц. Описанный характер биотоков мозга регистрировался в течение 15-40 мин после введения адреналина. Одновременно с изменениями электрической активности наблюдалось некоторое урежение пульса, учащение и углубление дыхания. Кролики становились беспокойными.

При введении на фоне действия адреналина в ретикулярную формацию того же объема 0.5—0.25%-ного раствора аминазина изменения электрической активности развивались постепенно и достигали максимума через 5—15 мин. В сенсомоторных и затылочных областях регистрировалась медленная высокоамплитудная активность, на фоне которой периодически возникали характерные веретена, состоящие из частых (20-25 Гц) высокоамплитудных волн. Подробная схема катехоламинергической системы с описанием возможных путей осуществления влияний представлена в работе Кроу и Арбутнотт с функциональным подразделением на вентральную и дорсальную подсистемы. Согласно этой схеме, locus caeruleus получает связи от висцеральных афферентов, и в частности от вкусовых рецепторов. От locus caeruleus норадренергические волокна направляются практически во все отделы мозга, особенно к коре головного мозга, мозжечку и гиппокампу (возможно, через гипоталамус). От вентральной части мезенцефалического отдела мозга начинается путь, проходящий через латеральный гипоталамус к образованиям стриатума и некоторым ядрам миндалины.

Имеются некоторые различия эффектов самостимуляции при локализации электродов в вентральном пучке (дофаминергическая система) и в дорсальном пучке (норадренергическая система). В первом случае наблюдается выраженное возрастание направленной активности, свойственное центральному выделению дофамина и проявляющееся в реакциях принюхивания, лакания, жевания. Во втором случае такого поведения не наблюдается.

В отличие от эффектов адренергической стимуляции гипоталамуса введения норадреналина в хвостатое ядро (1-5 мкг) не изменяли латентный период реакции избегания, однако угнетали спонтанную двигательную активность, увеличивали латентный период и уменьшали число пищедобывательных реакций. Введения дофамина в эту же структуру вели к возрастанию двигательной активности, увеличивали латентный период двигательных рефлексов. Применение в качестве антагониста дофамина препарата галоперидола вызывало резкое падение мышечного тонуса.



Если активация дофаминергической системы связана с действием безусловных раздражителей, то активация адренергической системы связана с механизмом условнорефлекторного воздействия. Структурно это может быть объяснено функциональными различиями ретикулярного и неостриарного уровней адренергической системы головного мозга.

Работы по исследованию механизмов участия адренергических систем головного мозга в условнорефлекторной деятельности продемонстрировали ее функциональную неоднородность. Если восходящие адренергические системы ствола мозга имеют возможность оказывать тонизирующее влияние на кору головного мозга, то адренергические структуры гипоталамуса имеют тесное отношение к повышению порогов активации многих функциональных систем и восприятия разнородных импульсаций от экстеро- и интерорецепторов. При этом предполагается, что активация периферического отдела симпатической нервной системы может рассматриваться как вторичное отрицательное подкрепление.

Стриарный уровень, являясь преимущественно адренореактивным, а не адренергическим, может быть звеном отрицательной обратной связи к активирующим системам ствола мозга.

Полученные данные подчеркивают существенные функциональные различия дофаминергических систем стриатума от адренергических структур гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга.

References:

1. Айрапетянц М. Г., Н. М. Хоничева, А. Я. Мехедова. Поисковая активность и устойчивость организма к экстремальным воздействиям // Поисковая активность, мотивация и сон. -Баку: ЭЛМ, 1986. -С.3-11.
2. Анохин П. К. Системные механизмы высшей нервной деятельности. -М.: Наука, 1979. -453 с.
3. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. -М.: Медицина, 1968. - 546 с.
4. Аршавский В. В., Ротенберг В. С. Влияние различных типов поведенческих реакций и эмоциональных состояний на патофизиологические и клинические синдромы // Успехи физиологических наук. -1978. -Т.9, № 3. -С. 49 - 72.
5. Батуев А. С. Высшая нервная деятельность. -М.: Высшая школа, 1991. -255 с.
6. Бериташвили И. С. Труды. Вопросы физиологии мышц, нейрофизиологии, нейропсихологии. -Тбилиси: Мецниереба, 1984. -702 с.
7. Бернштейн Н. А. Физиология движений и активности. -М.: Наука, 1966. -349 с.
8. Воронин Л. Г. Физиология высшей нервной деятельности. -М.: Высшая школа, 1979. -311 с.
9. Смирнов В.М., Будылина С.М. Физиология сенсорных систем и высшая нервная деятельность/Учебник для ВУЗов. – М.: «Академия», 2009. – 336 с.
10. Смирнов А.В., Смирнов В.М. Физиология сенсорных систем, высшая нервная и психическая деятельность/Учебник для ВУЗов. – М.: «Академия», 2013. – 384 с.



11. Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности с основами нейробиологии/Учебник для ВУЗов. – М.: «Академия», 2008. – 528 с.
12. Шульговский В.В. Физиология высшей нервной деятельности/Учебник для ВУЗов. Серия: Высшее профессиональное образование. Бакалавриат. - М.: «Академия», 2014. – 384 с.
13. Вартамян И.А., Альтман Я.А., Горлинский И.А. Физиология сенсорных систем и высшей нервной деятельности. В 2-х т. /Учебник для ВУЗов. – М.: «Академия», 2009. – Т. 1 (288 с.), Т. 2 (224 с.).
14. Столяренко А.М. Физиология высшей нервной деятельности для психологов и педагогов /Учебник для ВУЗов. – М.: «ЮНИТИ-ДАНА», 2014. – 463 с.
15. Данилова Н.Н., Крылова А.Л. Физиология высшей нервной деятельности/Учебник для ВУЗов. – Ростов н/Д: «Феникс», 2005. – 478 с.
16. Есаков С.А. Руководство к лабораторным занятиям по курсу «Физиология центральной нервной системы и высшей нервной деятельности». – Ижевск, УдГУ, 2004. – 85 с.