

УДК 612.822.3:612.828:615.214.547.78

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ВОЗМОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА НИХ
ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА БЕМИТИЛА**

Колотилова О. И., Павленко В. Б.

В последние десятилетия были достигнуты значительные успехи в области изучения аминергических систем мозга. Эти системы представляют собой гетерогенные популяции нейронов, одновременно вырабатывающие несколько соединений, выполняющих функции нейротрансмиттеров и нейрорегуляторов [1, 2, 3].

Аминергические системы мозга делят [4] на катехоламинергическую (нейроны А) и серотонинергическую (СТ) (нейроны В). Нейроны этих систем прослеживаются от каудальной части продолговатого мозга до ростральных ядер гипоталамуса, а аксоны распределяют окончания во всех структурах центральной нервной системы (ЦНС). Катехоламинергическую систему делят на две – норадренергическую (НА) и дофаминергическую (ДА) или три системы, выделяя также адренергическую систему [3].

Проведенный анализ литературных данных, показывает, что эти системы участвуют в формировании эмоциональных состояний тоски, страха, агрессивного поведения [5], в реализации моторных и сенсорных функций, в механизмах памяти, обучения, внимания, а также принимают участие в модуляции сложных форм двигательной активности и поведенческих реакциях [6]. Еще одним свойством аминергических систем мозга является активизирующее влияние при формировании функционального состояния нейронов мозга и мощное ЭЭГ модуляторное действие [7]. Однако степень, в которой аминергические системы модулируют ЭЭГ состояние, и до какой степени такие действия сопровождаются поведенческим модуляторным действием, остается не известным.

Также следует отметить, что аминергические системы мозга являются наиболее чувствительны при лечении психических расстройств, что ставит перед собой проблему эффективной, адекватной и вместе с тем полностью безопасной фармакологической регуляции и коррекции функционального состояния организма, как человека, так и животных. В первую очередь это касается нейротропных и психофармакологических препаратов, использование которых в последние годы резко возросло из-за научно технического прогресса приведшего к значительному росту комплекса эмоциональных и информационных нагрузок на нервную систему, что в свою очередь вызывает формирование невротических расстройств, которые и приходится корректировать фармпрепаратами [8].

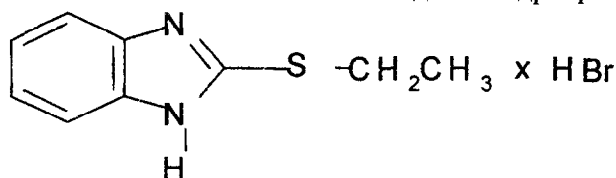
Одним из таких препаратов является биологически активное вещество - бемитил, обладающее психостимулирующими, антидепрессантными, [9, 10] и актопротекторными свойствами [11, 12, 13]. Известно, что антидепрессанты как правило воздействуют на аминергические системы мозга, но при анализе литературных источников, нам не удалось обнаружить работ, показывающих особенности биологического действия бемитила как психотропного и антидепрессантного препарата на указанные системы мозга, которые в свою очередь вносят огромный вклад в реализацию эмоционального контроля поведения.

Исходя из этого, очень насущной проблемой является дифференцированное определение направленности и механизмов действия бемитила непосредственно на высокофункциональные аминергические системы мозга.

Таким образом, целью работы было провести комплексный анализ литературных данных о возможных механизмах биологического влияния бемитила, как вещества с психотропной активностью и психостимулирующим эффектом, на нейронную активность ЦНС в т.ч. голубого пятна (ГП) и ядер шва (ЯШ).

СТРУКТУРА И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА БЕМИТИЛА

Бемитил – относится к производным меркаптобензимидазола и по химической структуре представляет собой: 2 – этилтиобензимидазол гидробромид моногидрат.



Бемитил – новое психотропное средство метаболического действия, в основе которого лежит его экономизирующее действие на энергитический обмен, обеспечивающее повышение концентрации АТФ в клетке и потребление глюкозы, а также утилизация лактата, что обуславливает его противотоксический эффект. Бемитил разрешен в психиатрической практике для лечения больных с астенодепрессивными состояниями различного генезиса. Фармакокинетические эффекты бемитила – активизирующий и транквилизирующий [14].

В экспериментах при внутриклеточной регистрации электрической активности идентифицированных нейронов моллюска *Helix albescens* под воздействием бемитила в диапазоне концентраций 10^{-4} – 10^{-2} М было показано, что бемитил в оптимальных концентрациях приводил к урежению частоты ПД и уменьшению их амплитуды. Сделан вывод, что это вещество может проявлять противосудорожные свойства, а в высоких дозах оказывает угнетающий нейротопный эффект, проявляющийся в полном подавлении как входящих натриевых и кальциевых ионных токов, так и выходящего калиевого тока [15, 16].

Имеются данные и о том, что бемитил подавляет патологическую деятельность эпилептогенического локуса в гиппокампе у животных [17]. На основании анализа динамики показателей критической частоты слияния и различения световых мельканий, показано, что бемитил стимулирует функциональную подвижность

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ВОЗМОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА НИХ
ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА БЕМИТИЛА**

зрительного анализатора. А при анализе динамики показателей автоматизированного корректурного теста с кольцами Ландольта, было обнаружено, что бемитил оказывал воздействие на характеристики внимания, это позволяет не только констатировать наличие стимулирующего эффекта, проявляющегося как в разовом, так и в курсовом действии исследуемых препаратов, но и выявить его специфические особенности [8].

Но как уже упоминалось ранее, при анализе литературных источников нам не удалось найти сведений о влиянии бемитила на аминергические структуры ГП и ЯШ мозга. Поэтому, считаем необходимым получение информации о взаимоотношении между возбуждающими и тормозными медиаторными системами мозга, в том числе и моноаминергическими, при воздействии на них биологически активного вещества бемитила.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ НА-СИСТЕМЫ ОБЛАСТИ ГОЛУБОГО ПЯТНА

НА система головного мозга берет начало главным образом в ГП, которое расположено билатерально в дорсолатеральной тегментальной области ствола на границе между мостом и средним мозгом. В ядре находится очень незначительное число НА нервных клеток, небольших или средних размеров, дендриты которых ветвятся внутри ядра и за его пределами, а их широко ветвящиеся аксоны образуют настолько широкие эфферентные проекции, что фактически иннервирует большее количество мозговых областей, чем любое иное ядро ЦНС [18, 19, 20]. Плотнее всего этой системой иннервированы: моторная кора, теменная область и регионы зрительной коры, вовлеченные в процессы обеспечения внимания, пространственный анализ и реализацию зрительно-моторных функций [7, 18, 21, 22]. Импульсные послышки из ГП в разные регионы коры у разных биологических видов поступают с высокой надежностью проведения почти одновременно (с латентным периодом около 100 мс), что обеспечивает высоко координированный контроль активности неокортекса в целом [18].

Благодаря своей стратегической позиции в мозговом стволе, ГП представляется критически важным центром, в котором сигналы различной природы обрабатываются, обобщаются, коммутуются, объединяются и исключительно широко распределяют воздействия на регионы центральной нервной системы связанной, с аффективными и когнитивными функциями [19].

Реактивность НА нейронов ГП определяет важную роль этой структуры в формировании эмоциональных состояний. В частности с определенными аспектами функционирования НА-системы связывают развитие эмоционального состояния тоски и «социальных эмоций» при разлучении [3, 23]. Доказательством того, что НА система вносит вклад в развитие эмоциональных состояний, является тот факт, что стимуляция электрическим током НА нейронов ГП у кошек вызывает тревогу и страх [19]. Показано, что в основе этих эффектов лежит увеличение выброса НА в гипоталамусе и миндалине [24].

Помимо контроля эмоциональных состояний ГП участвует в регуляции таких высших функций мозга как процесс обучения [25, 7], в формировании памяти (фиксирует, прежде всего, эмоционально-отрицательную информацию) [26], и

оборонительного поведения в ответ на аверсивную стимуляцию и внешнюю угрозу [27], запуск защитной и хищнической агрессии [27, 28, 29]. Считают [3, 30], что ГП преобразует специфическую информацию о значимости того или иного контекста в общее возбуждение, повышающее готовность ЦНС для быстрой переработки информации.

Все вышеизложенное позволяет заключить, что НА-система ГП является критически важным центром, регулирующим уровни активности разных отделов головного мозга, и обеспечивающим функции запуска и переключения по отношению к различным поведенческим состояниям. Однако функции ГП, все еще изучены крайне недостаточно.

СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

СТ система образована скоплениями нейронов, лежащих в наиболее медиальных отделах продолговатого мозга, моста (задний комплекс) и среднего мозга (передний комплекс). В основном СТ-нейроны находятся в пределах ядер шва (ЯШ).

Считают, что среди всех медиаторных систем позвоночных СТ-система самая разветвленная [31]. Нейроны СТ-системы посылают огромное количество эфферентных волокон к различным ядрам ствола мозга. Аксоны СТ-нейронов групп В7-В9 оканчиваются в ядрах ретикулярной формации среднего мозга, черной субстанции [32] и ГП [33]. Восходящие системы СТ-волокон иннервируют верхние и нижние бугорки четверохолмия, перивентрикулярное серое вещество среднего мозга, гипоталамус, гиппокамп, септальную область, стриатум, миндалевидное тело, другие ядра переднего мозга и кору. Основная часть СТ иннервации неокортекса возникает из дорсального и центрального ядер шва, причем её плотность выше, чем у НА-системы

Кроме восходящих проекций, берущих начало главным образом в роstralной [34] и вентральной части дорсального ЯШ крыс, в его дорсомедиальной области лежат нейроны, проецирующиеся в грудные сегменты спинного мозга, часть из которых образует дивергентные коллатерали в кору [35]. Таким образом, СТ-система - это высокодивергентная афферентная система ствола с особыми функциональными свойствами [36].

Многие авторы [31, 37, 38, 39, 40] считают, что импульсная активность СТ нейронов может быть специфически связана с поведенческими состояниями, играя важную роль в их развитии. СТ-нейроны среднего мозга непосредственно вовлекаются в организацию лишь ограниченного круга повторяющихся ритмических движений – таких как жевание, лизание, чесания и т.д. [38]. Однако, анализируя роль СТ в центральных механизмах моторного контроля, авторы всесторонних обзорных работ приходят к выводу, что одна из важнейших функций СТ-системы состоит в облегчении тонических и ритмических моторных выходов, подготовке организма к осуществлению движений, объединению относительно простых движений в сложные поведенческие акты [39, 40, 41, 42,].

Считают, что СТ нейроны участвуют в регуляции поведенческих состояний и сенсорного процессинга и тем самым контролируя высшие психические функции, и

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ВОЗМОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА НИХ
ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА БЕМИТИЛА**

реализацию различных поведенческих актов [39]. А также СТ система тесно связана с этиологией многих психических заболеваний и вовлекается в реализацию воздействия соответствующих лечебных препаратов. Прежде всего, необходимо отметить, что психологический стресс вызывает усиление выделения СТ в различных мозговых регионах [43]. Длительное воздействие стресса, с переходом в дистресс, приводит к истощению СТ-эргической передачи, которое сопровождается психическими нарушениями, выражающимися не только в усилении чувства тревоги, но и в агрессивности и попытках суицида

Все вышеизложенное позволяет заключить, что СТ-система ЯШ является критически важным объединением нейронов, регулирующим функции головного мозга, запускающим и переключающим различные поведенческие состояния. Однако ее функции, в том числе нервных клеток дорсального и центрального ЯШ изучены недостаточно.

Исходя из этого, хотелось бы получить новые данные о НА системе ГП, которые позволили бы судить, о взаимосвязи между нейронной активностью ГП и суммарной электрической активностью лобных, височных, теменных областей неокортекса, под воздействием бемитила, как психотропного средства метаболического типа. Представляется, что полученные данные, расширят представления о функциональном назначении глубинных НА и СТ структур мозга, о их вкладе в образовании ЭЭГ паттернов, и прояснят многие другие вопросы связанные с поведенческими состояниями. Данная работа позволит проникнуть в тайны внутримозговых процессов, которые недоступны при использовании других методов.

Исследование этих вопросов, на наш взгляд, позволило бы внести существенный вклад в решение одной из наиболее актуальной проблем современной нейрофизиологии – выяснения взаимодействия аминергических систем мозга и неокортекса, а также влияния биологически активного вещества – бемитила на эти структуры.

Хотя соответствующие исследования будут выполнены на кошках, вполне вероятно, что полученные выводы могут быть перенесены и на человека. Прогресс этих исследований важен в плане физиологически обоснованного и хирургически рационально щадящего использования при лечении тяжелых психических расстройств.

ВЫВОДЫ

1. Приведенные соображения свидетельствуют о биологической значимости бемитила, как психотропного средства метаболического действия, разрешенного в психиатрической практике для лечения больных с астенодепрессивными состояниями различного генезиса, обладающего психостимулирующими, антидепрессантными и актопротекторными свойствами.

2. Вероятной мишенью биологически активного действия бемитила могут являться аминергические системы, нейроны которых представляют критически важные объединения, регулирующие функции головного мозга, а также запускающие и переключающие различные поведенческие состояния.

Список литературы

1. McGreer E.G., Staines W.A., McGeer P.L. Neurotransmitters in the basal ganglia // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 11, № 1. – P. 89-99.
2. Iversen L.L. Nonopioid neuropeptides in mammalian CNS // *Ann. Rev. Pharmacol. And Toxicol.* – 1983. – V. 23. – P. 1-27.
3. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола головного мозга. Киев: Наук. Думка – 1987. – 240 с.
4. Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. 2. Experimentally induced changes in the intraneuronal amine levels of the bulbospinal neuron system *Acta physiol. Scand.* – 1965. – Vol 64, suppl. 247. – P. 1-36.
5. Berridge CW, Page ME, Valentino RJ, Foote SL, Effects of Locus ceruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus // *Neuroscience.* – 1993. - Jul 55:381- P. 93.
6. Berridge CW, Foote SL Effects of Locus coeruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus // *J.Neurosci.* – 1991. - Oct 11:31. – P. 35-45.
7. Berridge C.W., Waterhouse B.D. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes // *Brain Research Reviews.* – 2003. – Vol. 42. – P. 33-84.
8. Бенькович Б.И., Психофармакологические препараты и нервная система (руководство для врачей) – Ростов-на-Дону: изд-во «Феникс», 1999. – 512 с.
9. Розин М.А. Синтез белка и резистентность клеток, Наука, Ленинград, 1971. - С.3-6.
10. Лазарев Н.В., Розин М.А. Сов медицина. - 1951. - Vol. 4.- С.24-26.
11. Смирнов А.В. Фармакологические средства повышения работоспособности. – Л.: Из-во Военно-медицинской академии им А.В.Кирова, 1984. - С.31-35.
12. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Смирнов А.В, Тез.докл. 4-го Всесоюзного симпозиума по целенаправленному изысканию физиологически активных веществ, Рига, 1981. - С.57.
13. Виноградов В.М, Гречко А.Т. Производные 2-меркаптобензимидазола и их свойства // *Фармакол и токсиколог* - 1982. - Т. 8. - С.5-9.
14. Трофимов Н.А. Химико-биологические характеристики бемитила // *Химико – фармакологический журнал.* – 1995. - №8 . – С.41-42.
15. Гамма Т.В., Коренюк И.И. Баевский М.Ю., Замотайлов А.А., Кобылянская Л.А. Эффекты воздействия бензимидазола и некоторых его производных на параметры электрических потенциалов нейронов моллюска // *Ученые записки ТНУ, серия «Биология, химия»,* - 2003. - Т. 16 (55), №1. - С. 20-27.
16. Gamma T.V., Korenyuk I.I., Baevsky M.Yu., Ravaeva M.Yu., Pavlenko V.B. The Effect Of The Influence Of Some Benzimidazole Derivatives On The Components Of Mollusc's Neuron Potentials // *J. Neurophysiology.* - 2002. – Vol. 34. - № 2/3. - P.147-149.
17. Mikhailov IB, Sharl Mia, Guzeva VI Changes in the activity of an epileptogenic focus in the rat hippocampus under the influence of bemetil *Eksp. Klin. Farmacol.* – Vol.58. – P. 12-3.
18. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function// *Ann. Rev. Neurosci.* Vol. 10, Palo Alto, Calif.-1987.-P.67-95.
19. Nistico G., Nappu G. Locus coeruleus, an integrative station involved in the control of several vital functions// *Funt. Neurol.* – 1993. – Vol. 8, №1. – P. 5-25.
20. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention// *Progress in Brain Res.*– 2000. – Vol. 126, №. 11. – P. 155-182.
21. Эделман Д., Маункасл В. Разумный мозг. – М.: Мир, 1981. – 135 с.
22. Семенютин А.И., Майский В.А. Распределение в голубом пятне кошки норадреналинсодержащих нейронов, проецирующихся в теменную ассоциативную кору и спинной мозг // *Нейрофизиология.* – 1989. – Т. 21, №1. – С. 112-121.
23. Букзайн В. Использование электрической активности кожи в качестве индикатора эмоций // *Иностранная психология.* – 1994. – Т. 2, №2. – С. 57-66.
24. Tanaka M., Yoshida M., Emoto H., Ishii H. Noradrenaline systems in the hypothalamus, amygdala and locus coeruleus are involved in the provocation of anxiety: basic studies // *European Journal of Pharmacology.* – 2000. – Vol. 405, № 1-3. – P. 397-406.

**ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ КОРРЕЛЯТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ВОЗМОЖНОЕ ДЕЙСТВИЕ НА НИХ
ПСИХОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА БЕМИТИЛА**

25. Ogren S., Archer T., Ross S. Evidence for a role of the locus coeruleus noradrenaline system in learning // *Neurosci Lett.* – 1980. – Vol. 20, №3. – P. 351-356.
26. Громова Е.А. О роли биогенных аминов в механизмах памяти // *Нейромедиатор. механизмы памяти и обучения.* - Пушкино. – 1984. – С. 3-25.
27. Levine E., Litto W., Jacobs B. Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurones during the defense reactions // *Brain Res.* – 1990. – Vol. 531, № 1-2. – P. 189-195.
28. Haller J., Makara G. B., Kruk M. R. Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 1997. – Vol. 22, № 1. – P. 85-97.
29. Gregg T.R., Siegel A. Brain structures and neurotransmitteres regulating aggression in cats: implications for human aggression // *Progress in Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* – 2001. – Vol. 25, № 1. – P. 91-140.
30. Sara S. The locus coeruleus and cognitive function: attempts to relate noradrenergic enhancement of signal // *Noise in the brain to behavior // Physiol. Psychol.* – 1985. – Vol. 13, №3. – P. 151-162.
31. Fornal C.A., Metzler C.V., Marrosu F., Ribiero-do-Valle L.E., Jacobs B.L. A subgroup of dorsal raphe serotonergic neurons in the cat strongly activated during oral-buccal movemens// *Brain Res.*–1996. – Vol. 716. – P.123-133.
32. Nocjar C., Roth B.L., Pehek E.A. Localization of 5-HT_{2A} receptors on dopamine cells in subnuclei of the midbrain A10 cell group // *Neuroscience.* – 2002. – Vol. 111, № 1. – P. 163-176.
33. Van Bockstaele E.J. Multiple substrates for serotonergic modulation of rat locus coeruleus neurons and relationships with kainate receptors // *Brain Research Bulletin.* – 2000. – Vol 51, № 5. – P. 433-442.
34. Fujivara H., Oemoto M., Tanaca C. Stimulation of the rat dorsal raphe in vivo releases labeled serotonin from the parietal cortex// *Brain Res.*-1981. – Vol. 216, № 2.–P. 351-360.
35. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Крахоткина Е.Д., Майский В.А. Источники кортикальных, гипоталамических и спинальных серотонинергических проекций: топическая организация в пределах дорсального ядра шва// *Нейрофизиология.*-1992.-Т.24, №1. - С. 87-96.
36. Seguella P., Watkins K., Descaries L. Ultrastructural relationships of serotonin axon terminals in the cerebral cortex of the adult rat// *J. Comp. Neurol.* – 1989. – Vol. 289, № 1. – P.129-142.
37. Jacobs B.L. and Fornal C.A, “Serotonin and behavior. A general hypothesis,” in *Psychopharmacol.: The Fourth Generation of Progress*, F.E. Bloom and D.J. Kupfer (eds.). - 2001. – 259 p.
38. Veaseya S. C., C. A. Fornal, C. W. Metzlerb and B. L. Jacobsb Single-unit responses of serotonergic dorsal raphe neurons to specific motor challenges in freely moving cats // *Neuroscience.* – 1997. – V. 79. - No. 1. – P. 161-169.
39. Лиманский Ю. П. “Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга” // *Успехи физиологических наук.* – 1990. – Т.21, № 2. – С. 3-17.
40. Саченко В. В., Хоревин В. И, “Серотонин и центральные механизмы моторного контроля” *Нейрофизиология / Neurophysiology.* – 2001. – Т. 33, № 3. - С. 207-224.
41. Jacobs B.L., Wilkinson L.O., Fornal C.A. The role of brain serotonin, A neurophysiologic perspective // *Neuropsychopharmacology.* – 1991. – Vol. 3. – P. 473-479.
42. Jacobs B.L., Fornal C.A. Activity of serotonergic neurons in behaving animals // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21. – P. 9-15.
43. Funada M., Hara C. Differential effects of psychological stress on activation of the 5-hydroxytryptamine- and dopamine-containing neurons in the brain of freely moving rats // *Brain Research.* – 2001. – Vol. 901, № 1-2 – P. 247-251.

Поступила в редакцию 08.12.2003 г.