

**КИЇВСЬКИЙ ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ  
МОЗ УКРАЇНИ**

На правах рукопису

**ПАНОВА Тетяна Іванівна**

**РОЛЬ СТРУКТУР ЛІМБІКО-МЕЗЕНЦЕФАЛІЧНОГО  
КОМПЛЕКСУ МОЗКУ КІШКИ В СИСТЕМНІЙ ОРГАНІЗАЦІЇ  
НОЦІ- І АНТИНОЦЦЕПТИВНИХ РЕАКЦІЙ ОРГАНІЗМУ**

03.00.13. — «Фізіологія людини і тварин»

**А в т о р е ф е р а т**  
дисертації на здобуття вченого ступеня  
кандидата біологічних наук

КИЇВ — 1994

Дисертацією є рукопис.

Науковий керівник — заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор *В. М. Казаков*.

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор *Ю. П. Ліманський*; доктор медичних наук, професор *О. М. Талаєнко*.

Ведуча установа — Інститут фізіології Київського державного університету.

Захист відбудеться «*18*».....*травня*..... 1994 р.  
о *14<sup>00</sup>* год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д-01.13.01 в Київському інституті фізіології ім. О. О. Богомольця за адресою: 252024, м. Київ, вул. О. О. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Київського інституту фізіології ім. О. О. Богомольця.

Автореферат розісланий «*18*».....*квітня*..... 1994 р.

*Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук*

*З. О. СОРОКІНА — МАРІНА*

ЛННБ України ім. В. Стефаника



00810521 (H)

Актуальність теми. Застосування знеболюючих засобів і особли-  
во пошук більш ефективних засобів боротьби з болем вимагає нових  
ясних уявлень про фізіологічні, біохімічні і психологічні меха-  
нізми виникнення болю і їх подавлення.

В останні десятиріччя з'явилась велика кількість експеримен-  
тальних даних і клінічних спостережень, які свідчать про наявність  
в мозку тварин і людини морфофункціональної системи, що здійснює  
контроль болювого відчуття (J.C. Liebeskind et al., 1973; D.J.  
Mauger, D.D. Price, 1976). Ця антиноціцептивна система має складну  
морфологічну будову, фізіологічні та біохімічні механізми функціо-  
нування.

Однак поки навіть проблема достатньо адекватної ідентифікації  
аналгетичних ділянок мозку не може вважатися кінцево вирішеною. Є  
дані про те, що електричне подразнення деяких точок ділянок, без-  
сумнівно виконуваних в мозку антиноціцептивну функцію, приводять не  
до послаблення, а, навпаки, посилення відчуття болю (R. Melzack et  
al., 1958).

Вважають, що аналгетичні структури є одночасно системовою струк-  
тур, по яким надходить болюва аферентація до мозку, тобто ноціцеп-  
тивна і антиноціцептивна системи мозку представлені одними і тими  
ж структурами.

Встановлено, що механізми функціонування аналгетичної системи  
пов'язані з виділенням деяких специфічних нейропептидів:  $\beta$ -ендорфі-  
нів ( $\beta$ -Ен), мет-енкефалінів (МЕ), лей-енкефалінів (ЛЕ) (клас опіо-  
їдних пептидів), субстанції Р (СР) (клас тахікінінів) (Н.П. Ашма-  
рин, М.А. Каменская, 1988; ...В. Калужный, 1990; M.J. Millan et al.,  
1987; J. Sawynok, 1989; R.F. Young, V.I. Chambi, 1987). Не виклю-  
чена участь в цих механізмах моноамінів: серотоніну (СТ), норадре-  
наліну (НА). Ці речовини виступають в ролі медіаторів і/або моду-  
ляторів. Виходячи з загальнобіологічного принципу доцільності важ-  
ко припустити, що така значна кількість аналгетичних речовин є про-  
стим дублюванням. В мозку медіатори і модулятори функціонують не

ізолювано, а взаємодіючи.

Однак питання взаємодії систем медіаторів і/або модуляторів вивчено дуже мало. Окремі досягнення при вивченні цього питання мають місце при дослідженні культур клітин, ізолюваних гангліїв (Т.Л. Дьяконова, 1989; М.С. Vohn et al., 1984). Однак, абсолютно ясно, що однин з обов'язкових підходів до з'ясування взаємодії хімічних речовин є їх вивчення на рівні цілого мозку з використанням моделювання конкретних функціональних станів. Зокрема, для вивчення аналгетичних властивостей речовин це можуть бути моделі больових і аналгетичних реакцій. Більш того, цілком імовірно, що в цілому мозку ця взаємодія може бути неодинаковою в залежності від особливостей структури, в якій безпосередньо проходить зіткнення взаємодіючих систем. Зокрема, характер взаємодії може бути визначений характером зв'язків даної структури, тобто входженням її в різні функціональні системи мозку.

Виходячи з вищесказаного актуальною уявляється проблема дослідження розподілу та взаємодії різних аналгетичних речовин в мозку під час реалізації больових і аналгетичних реакцій. Крім того, виходячи з висунутого відносно недавно принципу про те, що хімічні системи в значній мірі повторюють анатомічні (В.А. Буданцев, 1976), уявляється актуальним перевірити даний постулат, простеживши характер змін концентрацій нейропептидів в різних структурах мозку, що мають відношення до організації ноці- і антиноціцепції і достатньо тісно поєднаних між собою передусім моносинаптично, тобто утворюючи між собою морфофункціональну систему.

Мета дослідження - встановити локалізацію больових і аналгетичних локусів в структурах середнього мозку кішки, в'яяснити нейрохімічну організацію їх зв'язків з лімбічними структурами в процесі формування больових і аналгетичних реакцій організму.

Задачі дослідження - 1) використовуючи комплекс методичних засобів (вивчення поведінкових реакцій кішок в процесі адекватного моделювання больових і аналгетичних станів, морфологічні, радіоімуні дослідження) визначити роль вентролатеральної ділянки серед-

ньої частини центральної сірої речовини середнього мозку, дорсолатеральної ділянки роstralної частини центральної сірої речовини середнього мозку, дорсального ядра шва в реалізації больових і аналгетичних реакцій організму кішки; 2) здобути докладні дані про проєкції дорсолатеральної, вентр омедіальної зон центральної сірої речовини, а також дорсального ядра шва до вищерозташованих лімбічних структур, що приймають участь в організації больових і аналгетичних реакцій організму, - гіпоталамусу, перегородки, анідали, гіпокампу, лімбічної кори; 3) в'яснити картину розподілу  $\beta$ -ендорфінів, мет-енкефалінів, лей-енкефалінів, субстанції P (нейропептидів, що приймають участь в формуванні больових і аналгетичних реакцій) в середньомозкових і лімбічних структурах в процесі реалізації названих реакцій; 4) в'яснити значення взаємодії "класичних" медіаторів мозку (норадреналіну і серотоніну) з названими нейропептидами в процесі організації реакцій боль і аналгезії.

Новізна результатів дослідження - 1) вперше проведено функціональний аналіз специфіки моносинаптичних зв'язків ноці- і антиноціцептивних ділянок середнього мозку з лімбічними структурами, які приймають участь в організації больових і аналгетичних реакцій; 2) вперше подана порівняльна характеристика аналгетичних функцій, реалізованих серотонінергічними нейронами дорсолатеральної ділянки роstralної частини центральної сірої речовини середнього мозку і дорсального ядра шва; 3) вперше показані ноціцептивні властивості норадренергічних нейронів вентролатеральної ділянки середньої частини центральної сірої речовини середнього мозку; 4) вперше виявлені закономірність і системність у виділенні  $\beta$ -ендорфінів, мет-енкефалінів, лей-енкефалінів, субстанції P в різних структурах в процесі реалізації больових і аналгетичних реакцій; 5) вперше показано, що субстанція P виконує роль передавача больової аферентації не тільки в межах спинного мозку, але й також в вищерозташованих відділах центральної нервової системи; 6) вперше показана істотна різниця функцій мет-енкефалінів і лей-енкефалінів в організації больових і аналгетичних реакцій; 7) вперше проаналізовано вплив

норадреналіну  $\nu 1$  SGC і серотоніну різних відділів центральної сірої речовини, а також вплив серотоніну дорсального ядра шва на рівень активності  $\beta$ -ендорфіну, мет-енкефаліну, лей-енкефаліну, субстанції P в процесі здійснення больових і анагетичних реакцій.

Теоретичне значення роботи. Одержані результати дають підставу для перегляду існуючих уявлень про абсолютність анагетичних властивостей всіх опіоїдних пептидів і моноамінів. На зміну цій гіпотезі висувається припущення, що норадреналін центральної сірої речовини виступає в ролі трансмітера в системі передачі больової афферентації, а серотонін центральної сірої речовини і дорсального ядра шва виконує протилежну роль і виступає в ролі трансмітера в системі пригнічування боль. Припускається, що в організації больових і анагетичних реакцій функції енкефалінів не є однозначними: лей-енкефаліни активують як ноці-, так і антиноціцептивні системи мозку, а мет-енкефаліни - тільки антиноціцептивні. Встановлено, що вентролатеральна зона середнього відділу центральної сірої речовини є ноціцептивною зоною мозку, а дорсолатеральна зона рострального відділу центральної сірої речовини - антиноціцептивною. Аргументується ідея про існування ноціцептивної і антиноціцептивної систем мозку. Ноціцептивна система включає вентролатеральну зону середнього відділу центральної сірої речовини, задні і латеральні ядра гіпоталамусу, преоптичну область. Медіаторами і/або модуляторами в ній є норадреналін, субстанція P, лей-енкефалін. Антиноціцептивна система складається з двох підсистем, в яких середньомозкові ланки містяться в різних структурах (дорсолатеральній зоні ростральної частини центральної сірої речовини і дорсальній ядрі шва), а висцероташовані ланки містяться в одних і тих же лімбічних структурах (вентро- і дорсомедіальному, паравентрикулярному ядрах гіпоталамусу, перегородці, базолатеральному відділі амігдали, третьому і четвертому полях гіпокампу, цингулярній звинині. Медіаторами і/або модуляторами в них є серотонін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін, лей-енкефалін. Ноці- і антиноціцептивні системи взаємно модулюють свою активність через взаємодію їх медіаторів і/або модуляторів.

Практична цінність роботи. Дана робота уточнює і розширює наші знання про морфофункціональну і біохімічну організацію ноціцептивної і антиноціцептивної систем мозку. Установлені факти мають важке значення для удосконалення уявлень про закономірності і принципи структурно-біохімічно-функціонального впорядкування мозку в організації реакцій болю і аналгезії. Опис анатомічного субстрата, по якому передається і модулюється висхідна больова аферентація, а також детальний опис балансу нейропептидів в головному мозку під час здійснення больових і аналгетичних реакцій, можливо, буде мати значення в діагностиці і клініко-фізіологічному дослідженні хворих з різними видами больових синдромів центрального походження. Набута інформація може бути корисною при створенні нових фармакологічних препаратів аналгетичної дії.

Основні положення, що виносяться на захист: 1. У відношенні організації больової реакції різні зони центральної сірої речовини середнього мозку проявляють функціональну неоднорідність: вентролатеральна (vl SGC) - ноціцептивна зона (НЗ SGC), дорсолатеральна (dl SGC) - антиноціцептивна зона (АНЗ SGC). Дорсальне ядро шва (Rd) виконує антиноціцептивну функцію. Аналгетичні властивості Rd виражені сильніше, ніж АНЗ SGC. Перелічені структури організують (або пригнічують) як моторний, так і емоційний компоненти больової реакції.

2. Ноціцептивна і антиноціцептивна система мозку існують окремо і представлені різними нейронними елементами. Ноціцептивна система включає в себе vl SGC, задні і латеральні ядра гіпоталамусу, преоптичну область. Антиноціцептивна складається з двох підсистем: середньомозкові ланки у них різні - dl SGC та Rd, а вищезгадані ланки спільні - вентро- і дорсомедіальні, паравентрикулярні ядра гіпоталамусу, перегородка, базолатеральний відділ амігдали, третє і четверте поля гіпокампу, цингулярна звивина.

3. В ноціцептивній системі медіаторами і/або модуляторами виступають норадреналін і субстанція Р, а в антиноціцептивній - серотонін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін. Лей-енкефалін є активуючим

фактором у відношенні до організації як больової, так і анагетичної реакцій. Серотонін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін з одного боку і норадреналін з субстанцією P з другого боку є антагоністами.

Апробація роботи. Апробація дисертаційної роботи проведена на засіданні кафедри нормальної фізіології Донецького медичного інституту. Матеріали дисертації висвітлювались на Пленумі Всесоюзної проблемної комісії "Структуро-функціональні основи організації мозку в нормі і патології" (Донецьк, 1989), на III з'їзді анатомів, гистологів і ембріологів (Чірнівці, 1990), на V Всесоюзній конференції "фізіологія і біохімія медіаторних процесів" (Москва, 1990), на III Всесоюзній конференції по нейронаукам (Київ, 1990), на обласній науковій конференції "Досягнення молодих вчених-медиків - в практику охорони здоров'я" (Донецьк, 1990), на Всесоюзному симпозиумі і школі молодих вчених з проблеми "Серотонін мозку, нервово-психічні порушення і їх медикаментозна корекція" (Донецьк, 1990), на XIII з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. І.П. Павлова (Харків, 1990), на VII і VIII обласних наукових конференціях морфологів (Донецьк, 1990, 1991), на виїзній сесії наукової ради "фізіологія людини і тварин" АН України (Донецьк, 1991), на I Міжнародному конгресі Польського товариства по нейронаукам, що відбувався в рамках декади IBRO (Варшава, 1992).

Робота була розглянута і рекомендована до захисту на засіданні кафедри нормальної фізіології Донецького медичного інституту 24 червня 1993 року.

Обсяг і структура роботи. Дисертація складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, результатів дослідження, трактування результатів, висновків та списку використаної літератури. Робота викладена на 139 сторінках машинописного тексту, які містять в собі 25 малюнків і 1 таблицю. Список літератури містить 91 вітчизняних та 229 іноземних джерел.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктом дослідження були 4 групи дорослих кішок.

Всього досліджено 153 тварин обох статей вагою 2,5-4,0 кг.

У тварин першої групи (9 кішок) у свободній поведінці була визначена локалізація точок середнього мозку, подразнення яких впливало на реалізацію больової псевдінки.

Моделлю больової реакції було подразнення правої задньої лапи прямокутними товчками струну (0,7-1,0 мА, 5/с, тривалість кожного стимулу 0,2 мс) через електроди з нержавіючої сталі товщиною 200 мкм на протязі 10 с. Латентний період (ЛП) відсмикування лапи вимірювали секундоміром, що забезпечувало точність вимірювання до 0,1-0,2с.

Монопольну електростимуляцію точок середнього мозку здійснювали через ніхромовий, ізольований лаком по всій довжині за винятком кінця електрод товщиною 100 мкм, який за 15 діб до початку експерименту вживлявся в середньомозкову структуру під стереотаксичним контролем під глибоким наркозом (40 мг/кг). Вживлення електрода в v1 SGC проводилося по координатах AP 0,0; Н 9,5; L 1,5 зліва (три кішки); в d1 SGC - А 2,0; Н 11,5; L 1,5 зліва (три кішки); в Rd - Р 2,0; Н 8,0; L 0,5 зліва (три кішки). Використовували атлас Reinoso-Suarez (1961). Для подразнення названих структур використовували ритмічну стимуляцію прямокутними товчками струму - 50/с, на протязі 30 с, тривалість кожного стимулу 0,2 мс. Стимулюючий струм для v1 SGC був у межах 50-100 мкА, для d1 SGC - 60-80 мкА, для Rd - 30-70 мкА.

Після отримання чітко вираженої поведінкової (больової або анагетичної) реакції тварин наркотизували, точку стимуляції коагулювали струмом 1 мА на протязі 30 с. Проводили гістологічний контроль локалізації кінця електрода.

Контрольні дослідження в цій групі полягали в тому, що у кожній тварині за дві доби до початку експерименту були одержані контрольні поведінкові реакції у відповідь на окремо проведене больове подразнення лапи і за одну добу - на стимуляцію однієї з се-

редньомозкових структур.

У другій групі тварин досліджували зв'язки структур середнього мозку, стимуляція яких зменшувала або посилювала поведінкову реакцію у відповідь на больове електрокожне подразнення. У першій підгрупі (9 кішок - експериментальна група і 4 - група порівняння) зв'язки ноці- і антиноціцептивних ділянок середнього мозку вивчали методом світової мікроскопії зрізів мозку, досліджуючи розподіл в лімбічних структурах дегенерованих волокон із vl SGC, dl SGC, Rd після руйнування останніх під стереотаксичним контролем і імпрегнації цих волокон сріблом методом Fink-Heimer (1967). На сьомій добі після руйнування середньомозкової структури під глибоким нембуталовим наркозом мозок витягували, фіксували десятипроцентним розчином нейтрального формаліну і на заморожувачі мікротомі типу МЗ-2 виготовляли серійні фронтальні зрізи товщиною 20-40 мкм.

У тварин другої підгрупи (9 кішок - експериментальна група, 4 - група порівняння) зв'язки ноці- і антиноціцептивних ділянок середнього мозку вивчали методом електронної мікроскопії, досліджуючи розподіл в лімбічних структурах дегенерованих синапсів після руйнування vl SGC, dl SGC, Rd. Для електронно-мікроскопічних досліджень дегенеруваних терміналей забір матеріалу проводили на третій добі після оперативного втручання згідно рекомендаціям В.О. Отеліна (1972), Л.Б. Вербицької і М.М. Боголепова (1982). фіксація, забір і заливка матеріалу були строго уніфіковані і проводилися згідно рекомендаціям М.М. Боголепова (1976). Ультратонкі зрізи виготовлялись на ультрамікротомі "Tesla" (ЧФР). Зрізи вивчали в електронному мікроскопі "Hitachi H 300" при збільшенні від 15000 до 40000.

У тварин третьої групи (35 кішок - експериментальна група, 11 - група порівняння) визначали рівень  $\beta$ -ендорфіну, мет-енкефаліну, лей-енкефаліну, субстанції P в тканинах мозку під час здійснення больових і анагетичних реакцій. Для цього після одержання у тварин добре вираженої поведінкової реакції (дивись вище) їм швидко вводили в печінку нембутал, виймали мозок, різали його на блоки

і клали в посудину Дюара з рідким азотом. Під гістологічним контролем з досліджуваних структур виїмали шматочки мозку об'ємом приблизно 1 куб. мм. Тканини мозку зберігали при температурі  $-40^{\circ}\text{C}$ . Концентрації нейропептидів визначали за допомогою стандартних наборів радіоактивних міток фірми "Incstar" (США).

У тварин четвертої групи (45, кішок - експериментальна група, 21 - група порівняння) визначали рівень названих нейропептидів в тканинах мозку під час здійснення больових і анагетичних реакцій на фоні введення в середньомозкові структури нейротоксинів, що вибірково інгібують синтез певного медіатора, присутнього в даній структурі. В ділянки середнього мозку, які містять переважно серотонінергічні нейрони (dl SGC, Rd), вводили 5,6-діоксітриптамін (5,6-ОН-ТА) в кількості 25 мкг в 1 мкл 0,9% розчину хлористого натрія. В ділянку, яка містить переважно норадреналінергічні нейрони (vl SGC), вводили 6-оксидофанін (6-ОН-ДА) в кількості 25 мкг в 1 мкл 0,1% розчину аскорбінової кислоти на 0,9% розчині хлористого натрія. Введення нейротоксинів проводили за допомогою мікрошприца Hamilton з каньлів діаметром 0,2 мм на протязі 15 хв за чотири доби до початку експерименту. Через 30 хв після введення нейротоксину в одну з середньомозкових структур (vl SGC, dl SGC, Rd) в цю ж структуру вживляли електрод для стимуляції (дивись вище).

#### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ І ЇХ ТРАКТУВАННЯ

1. Поведінкові реакції у відповідь на больове і анагетичне подразнення

Поведінкові реакції у відповідь на больове і анагетичне подразнення по їх характеристиках (моторних і емоційно-афективних компонентах) можна було віднести до чотирьох рівней.

1 рівень - відсмикування лапи, яку подразнювали, з ЛП = 3,0-9,8 с. Реакції цього рівня спостерігали після больового подразнення лапи на фоні стимуляції dl SGC і Rd.

2 рівень - рухи двох і більш кінцівок з ЛП = 2,0-3,4с, вокалізація, емоційне збудження, яке виражається в позі "готовність до стрибку" (хвіст витягнутий, кінцівки зігнуті, голова втягнута, ан-

плітуда дихальних рухів зменшена). Реакції цього рівня спостерігали після контрольної стимуляції v1 SGC.

3 рівень - зменшення ЛП відомиккування стимульованої лапи до 0,1-0,5 с, вокалізація, що змінювалися емоційний станом, який можна позначити як реакція агресії (вигнута дугою спина або ж стояння на задніх лапах, випущені кігті, ричання, інтенсивні рухи хвоста або ж напружений хвіст, пілоерекція, часте дихання, тахікардія, розширені зірничі). Реакції цього рівня спостерігали після больового електрокожного подразнення лапи.

4 рівень - інтенсивна вокалізація, генералізовані судорожні рухи, втеча, наступна услід за цим реакція страху (вуха і вуса приведені, хвіст підтягнутий, кінцівки зігнуті, голова втягнута, максимальне посилення вегетативних проявів - мимовільне сечовипускання, розширені зірничі і т.д.). Реакції цього рівня спостерігали після больового подразнення лапи на фоні електростимуляції v1 SGC.

Таким чином, результати вивчення моторних і емоційних проявів больових реакцій кішок показали, що центральна сіра речовина середнього мозку не є функціонально однорідною структурою у відношенні до організації больових і анагетичних реакцій. Подразнення вентролатеральної зони середньої частини центральної сірої речовини посилює больове відчуття, тобто v1 SGC є ноціцептивною зоною (НЗ SGC). Подразнення дорсолатеральної зони ростральної частини центральної сірої речовини ліквідує емоційні і частково пригнічує моторні компоненти больових реакцій, тобто d1 SGC є антиноціцептивною зоною (АНЗ SGC). Порівняння АНЗ SGC з Rd показало дещо менші анагетичні можливості АНЗ SGC, ніж Rd.

2. Розподіл дегенеруючих волокон в лімбічних структурах після руйнування НЗ SGC, АНЗ SGC, Rd

Руйнування НЗ SGC. Після руйнування НЗ SGC - ноціцептивної ділянки - дегенеруючі терміналі знайдені в задньому, латеральному, паравентрикулярному ядрах гіпоталамусу (Hr, H1, Hrv), преоптичній області (RPO), центральному, кортикальному, базальному, латеральному ядрах анігдали (Am centr, Am cort, Am bas, Am lat), перегородці

(Ser), з і 4 полях гіпокампу (CA 3-4), цингулярній звинині (GC).

Руйнування АНЗ SGC і Rd. Після руйнування АНЗ SGC і Rd - антиноціцептивних ділянок - дегенерувачі терміналі знайдені в Нр, Н1, вентро- і дорсомедіальному ядрах гіпоталамусу (Нvm, Нdm), Нrv, Ам centr, Ам cort, Ам bas, Ам lat, Ser, CA 3-4, GC.

Ці дослідження дали можливість виявити лімбічні структури, до яких максимально проектується волокна НЗ SGC, АНЗ SGC, Rd.

3. Ультраструктурне підтвердження наявності синаптичних входів в лімбічні структури з НЗ SGC, АНЗ SGC, Rd

Руйнування НЗ SGC. Після руйнування НЗ SGC дегенеровані синапси найчастіше знаходили в Нр, Н1, RPO.

Руйнування АНЗ SGC. Після руйнування АНЗ SGC дегенеровані синапси найчастіше знаходили в Нvm, Нdm, Нrv.

Руйнування Rd. Після руйнування Rd дегенеровані синапси найчастіше знаходили в Нvm, Нdm, Нrv.

При цьому спостерігався явно виражений надійний і ефективний зв'язок (по наявності гломерул з аксо-аксональних синапсів і "гнізд" на дендритах нейронів лімбічних структур) НЗ SGC з Нр, Н1, RPO; АНЗ SGC з Нvm, Нdm, Нrv; Rd з Нvm, Нdm, Нrv.

Цікаво, що Rd, морфологічно більш віддалена від АНЗ SGC, ніж НЗ SGC, має зв'язки з лімбічними структурами такі ж, як АНЗ SGC, а не НЗ SGC. Мабуть, однакова функція АНЗ SGC і Rd (аналгетична) вказує на подібність їх зв'язків. Разом з виявленою гетерогенністю центральної сірої речовини середнього мозку у відношенні до організації болю і анальгезії це дає підставу виділити дві системи мозку - ноціцептивну і антиноціцептивну. До ноціцептивної належать НЗ SGC, Нр, Н1, RPO. В антиноціцептивній можна виділити дві підсистеми: перша включає АНЗ SGC, Нvm, Нdm, Нrv; друга - Rd, Нvm, Нdm, Нrv; тобто середньомозкові ланки обох підсистем містяться в різних структурах (АНЗ SGC, Rd), а вищерозташовані - в одних і тих же лімбічних структурах (Нvm, Нdm, Нrv). Однак, залишається нез'ясованим питання про те, чи конвергують аксони АНЗ SGC і Rd на одних і тих же нейронних елементах гіпоталамічних ядер. Логіка дозволяє зроби-

ти таке припущення, але в літературі відомостей про таку конвергенцію ми не зустріли.

Що до Ser, Am bas, Am lat, CA 3-4, GC, то майже однакова і незначна представленість дегенерованих синапсів в цих структурах після руйнування НЗ SGC, АНЗ SGC, Rd не дає можливості на основі даних тільки морфологічних експериментів зарахувати їх до ноціцептивної або антиноціцептивної систем.

#### 4. Розподіл нейропептидів в середньомозкових і лімбічних структурах мозку в нормі і під час здійснення больових і анальгетичних реакцій

В нормі. Концентрації  $\beta$ -En, ME, LE, CP значно відрізнялись в різних структурах мозку, взятих для дослідження (Rd, НЗ SGC, АНЗ SGC, Нр, Н1, Нvm, Нdm, Нrv, RPO, Am b-1, CA 3-4, Ser, GC).

Больове подразнення лапи. Концентрація LE збільшилась у всіх досліджуваних структурах. Рівень  $\beta$ -En, ME знизився в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, а в інших структурах підвищився. Концентрація CP, навпаки, зросла в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, а в інших структурах - зменшилась.

Окреме подразнення НЗ SGC. Рівень LE і CP у всіх досліджуваних структурах залишався майже таким же, як і при больовому подразненні лапи, а концентрації  $\beta$ -En і ME, навпаки, зросли в тих структурах, де вони при больовому подразненні знижувались, і зменшились там, де при больовому подразненні збільшувались.

Больове подразнення лапи на фоні стимуляції НЗ SGC. Направленість коливань концентрацій нейропептидів збереглась такою ж, як і при окремому больовому подразненні, але стала більш вираженою для LE і CP і менш вираженою для  $\beta$ -En і ME.

Окреме подразнення АНЗ SGC. Виявлено глибоке зниження концентрацій LE і CP у всіх структурах;  $\beta$ -En - в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO; ME - в Нр, Н1, RPO. В останніх структурах кількість  $\beta$ -En і ME зросла.

Больове подразнення лапи на фоні стимуляції АНЗ SGC. Рівень  $\beta$ -En і ME зріс в АНЗ SGC, Rd, Нvm, Нdm. Крім того, рівень  $\beta$ -En підвищився також в Нrv, а ME - в Ser, CA 3-4, Am b-1, GC порівняно з окремим проведенням больовим подразненням лапи. Для LE і CP вияви-

нає загальна тенденція до зниження концентрацій.

Окрема подразнення Rd. Зміни концентрацій  $\beta$ -Ен і МЕ за незначним винятком були подібні до таких при больовому подразненні лапи на фоні стимуляції Rd. СР знизилась у всіх структурах. Концентрація LE знизилась в більшості досліджуваних структур, крім Rd (зросла) і АНЗ SGC, Сер, GC (залишилась на контрольному рівні).

Больове подразнення лапи на фоні стимуляції Rd. Зросли концентрації  $\beta$ -Ен і МЕ в Rd, АНЗ SGC, Нvm, Нdm, Нrv, Сер, Ам b-1, GC, а МЕ - додатково ще й в СА 3-4. В решті структур концентрації  $\beta$ -Ен і МЕ або залишились на контрольному рівні, або знизились. Рівень СР зріс в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, а в інших структурах він знизився. Рівень LE піднявся в більшості структур, але дуже незначно, і тільки в Нdm, Нrv, СА 3-4 відзначалась тенденція до зниження.

5. Вплив введення нейротоксинів в Rd, АНЗ SGC, НЗ SGC на больові і анагетичні реакції і на рівень нейропептидів в середньомозкових і лімбічних структурах під час реалізації цих реакцій

Введення 6-ОН-ДА в НЗ SGC. Змін поведінки тварин не спостерігалось. Достовірне зниження або тенденція до зниження рівня усіх пептидів спостерігались в більшості структур за винятком Rd, АНЗ SGC, Нdm, в яких визначалося зростання МЕ і  $\beta$ -Ен.

Больове подразнення лапи на фоні введення 6-ОН-ДА в НЗ SGC. Больова поведінкова реакція була відсутня (до введення нейротоксину таке ж подразнення викликало реакцію третього рівня). Констатувалось підвищення концентрацій всіх пептидів у більшості структур. В НЗ SGC, Нр, Н1, Нvm, Нrv, RPO рівень  $\beta$ -Ен і МЕ знижувався, а в Ам b-1, СА 3-4, GC рівень  $\beta$ -Ен не змінювався.

Стимуляція НЗ SGC на фоні введення 6-ОН-ДА в НЗ SGC. Спостерігалась реакція першого рівня (такий же вплив до введення нейротоксину викликав реакцію третього рівня). Рівень всіх досліджуваних пептидів в більшості структур істотно не змінювався порівняно з рівнем при больовому подразненні лапи на фоні введення 6-ОН-ДА, і тільки в Нvm, НЗ SGC концентрації МЕ і  $\beta$ -Ен не зменшилися, а зрос-

ли.

Больше подразнення лапи на фоні введення 6-ОН-ДА в НЗ SGC і стимуляції НЗ SGC. Спостерігалась реакція першого рівня (аналогічний вплив до введення токсину викликав реакцію четвертого рівня). Рівень  $\beta$ -Ен і МЕ залишився прирізно таким же, як і після електро-стимуляції на фоні введення 6-ОН-ДА. Концентрація ЛЕ підвищилась всюди, а СР - тільки в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO.

Введення 5,6-ОН-ТА в АНЗ SGC. Тварини ставали малорухомими. Рівень МЕ зріс в Rd, Нvm, Нdm, Нrv, Ам b-1, Сер, GC. Кількість МЕ в решті структур, а  $\beta$ -Ен - в усіх структурах незначно коливалась біля контрольних значень. Рівень ЛЕ знизився практично всюди за винятком Нrv і RPO - там рівень ЛЕ збільшився. Кількість СР зросла, особливо в НЗ SGC і Н1.

Больше подразнення лапи на фоні введення 5,6-ОН-ТА в АНЗ SGC. Спостерігалась реакція третього рівня, як і до введення нейротоксину. Значно підвищився рівень ЛЕ і СР практично у всіх структурах (за винятком Rd, де кількість СР знизилась). Концентрації  $\beta$ -Ен і МЕ зросли в більшості структур, крім НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, де відзначено їх зменшення. В Ам b-1, СА 3-4, GC вміст  $\beta$ -Ен залишився на контрольному рівні.

Стимуляція АНЗ SGC на фоні введення 5,6-ОН-ТА в АНЗ SGC. Поведінкові реакції на цей вплив, так же як і до введення нейротоксину, були відсутні. Залишилась тенденція до подальшого росту концентрацій ЛЕ і СР, але ж в Rd, як і в попередньому випадку, рівень СР знизився. Вміст  $\beta$ -Ен і МЕ в більшості структур зріс ще більше, ніж в попередньому випадку, а в НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, як і в попередньому випадку, залишилась тенденція до його зниження. В Ам b-1, СА 3-4, GC кількість  $\beta$ -Ен залишилася на контрольному рівні, як і в попередньому випадку.

Больше подразнення лапи на фоні введення 5,6-ОН-ТА в АНЗ SGC і стимуляції АНЗ SGC. Спостерігалась реакція четвертого рівня (аналогічний вплив до введення нейротоксину викликав реакцію першого рівня). Концентрації СР і ЛЕ збільшилися ще значніше, ніж в двох

попередніх випадках. Концентрації МЕ і  $\beta$ -Ен, як і в двох попередніх випадках, зросли в більшості структур, крім НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, де вони знизились. В Ам b-1, СА 3-4, GC вміст  $\beta$ -Ен залишився на контрольному рівні.

Введення 5,6-ОН-ТА в Rd. Тварини ставали малорухомими. Вміст  $\beta$ -Ен і МЕ незначно коливався біля контрольних значень. Рівень LE знизився. Кількість CP зросла, крім місця введення токсину - Rd, де вона зменшилась.

Больове подразнення лапи на фоні введення 5,6-ОН-ТА в Rd. Спостерігалася реакція третього рівня, як і до введення нейротоксину. Рівень LE і CP збільшився в усіх структурах крім АНЗ SGC, де наблюдалося зменшення концентрації CP. Вміст  $\beta$ -Ен і МЕ зріс в більшості структур, крім НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, де визначалось його зниження. В Ам b-1, СА 3-4, GC кількість  $\beta$ -Ен залишилась на контрольному рівні.

Стимуляція Rd на фоні введення 5,6-ОН-ТА в Rd. Поведінкова реакція була відсутня, як і до введення нейротоксину. Констатувався подальший зріст концентрацій LE і CP в більшості структур, крім АНЗ SGC, де мало місце зниження рівня цих пептидів. Вміст  $\beta$ -Ен і МЕ в більшості структур зростав, за винятком НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, де він знизився. В Ам b-1, СА 3-4, GC рівень  $\beta$ -Ен залишився на контрольному значенні.

Больове подразнення лапи на фоні введення 5,6-ОН-ТА в Rd і стимуляції Rd. Спостерігалась реакція четвертого рівня (аналогічний вплив до введення нейротоксину викликав реакцію першого рівня). Концентрації CP і LE зростали ще більше, ніж в двох попередніх випадках. Кількість  $\beta$ -Ен і МЕ, як і в двох попередніх випадках, зросла в більшості структур, крім НЗ SGC, Нр, Н1, RPO, де вона зменшилась. В Ам b-1, СА 3-4, GC, як і в двох попередніх випадках, кількість  $\beta$ -Ен залишилась на контрольному рівні.

З наведених результатів видно високу ступінь кореляції між належністю структури до однієї з запропонованих нами систем (ноці або антиноціцептивної) і характером змін концентрацій досліджуваних нейропептидів в цій структурі у відповідь на больові та аналі-

гетичні подразнення.

В загальному випадку під час здійснення больової реакції (яка розвивалася у відповідь на больове подразнення лапи або стимуляцію ноціцептивних ділянок середнього мозку) в структурах ноціцептивної групи зростає рівень ЛЕ, СР і зменшувалася кількість  $\beta$ -ЕН, МЕ. В структурах антиноціцептивної системи в аналогічних умовах, навпаки, кількість  $\beta$ -ЕН і МЕ зростала, а СР - зменшувалася.

Під час реалізації в організмі прямих протилежних реакцій, а власне - анагетичних, в структурах антиноціцептивної групи значно зростає концентрації  $\beta$ -ЕН і МЕ, трохи підвищується рівень ЛЕ, а в структурах ноціцептивної системи зменшувалася кількість СР.

Це може говорити про те, що СР є медіатором і/або модулятором в ноціцептивній системі, а  $\beta$ -ЕН і МЕ виконувть роль медіаторів і/або модуляторів в антиноціцептивній системі.

Постійне підвищення ЛЕ після всіх видів впливів у всіх структурах, а також відсутність різких відмінностей в характері змін цього пептида в структурах обох груп дає підставу припустити, що ЛЕ має неспецифічний збуджувачий ефект, тобто підвищує активність всіх структур (і ноці-, і антиноціцептивних) і сприяє дії більш специфічних у функціональному відношенні медіаторів і/або модуляторів ( $\beta$ -ЕН, МЕ, СР).

Усунення функціонування серотонінергічних і норадренергічних нейронів больових і анагетичних ділянок середнього мозку показало, що серотонін сприяє нагромадженню  $\beta$ -ендорфину, мет-енкефаліну, тобто має анагетичні властивості, а норадреналін сприяє накопльванню субстанції Р, тобто проявляє ноціцептивні властивості.

Характер змін концентрацій мет-енкефалінів в Сер, Ам b-1, СА 3-4, GC у відповідь на больові і анагетичні подразнення дуже схожий по направленості, але менш виражений кількісно, на характер змін мет-енкефалінів в структурах антиноціцептивної групи (Rd, AN3 SGC, Nvm, Ndm, Nrv). Це дає підставу зарахувати Сер, Ам b-1, СА 3-4, GC до антиноціцептивної системи мозку.

На підставі аналізу результатів власних досліджень нами зроблені наступні висновки:

1. У відношенні до організації ноцицептивних функцій центральна сіра речовина середнього мозку проявляє функціональну неоднорідність. Електричне подразнення вентролатеральної ділянки середньої частини центральної сірої речовини викликає больові реакції (ця ділянка може вважатися як ноцицептивна зона центральної сірої речовини (НЗ SGC). В той же час стимуляція дорсолатеральної ділянки ростральної частини приводить до подавлення проявів больових реакцій (антиноцицептивна зона, АНЗ SGC).

В порівнянні з дорсальним ядром шва, відомим як центральна ланка антиноцицептивної системи мозку, АНЗ SGC виявляє анальгетичні властивості дещо в меншій мірі.

2. НЗ SGC бере участь в організації як моторного, так і емоційного компонентів больової реакції, а нейронні системи АНЗ SGC і дорсального ядра шва забезпечують подавлення також обох цих компонентів.

3. Нейронні системи НЗ SGC створюють значні прямі проєкції до латеральних ядер гіпоталамусу, преоптичної області. Нейрони ж АНЗ SGC та дорсального ядра шва створюють численні проєкції до медіальних ядер гіпоталамусу. До перегородки, базолатерального відділу амігдали, гіпокампу (3 і 4 полів), цингулярної звивини нейрони НЗ SGC, АНЗ SGC і дорсального ядра шва створюють примірно однаково виражені і незначні проєкції.

4. В НЗ SGC і тісно зв'язаних з нею структурах мозку вміст субстанції P в стані спокою примірно в 1,5-3 рази більше, ніж в АНЗ SGC, дорсальному ядрі шва і структурах, тісно зв'язаних з ними. В умовах реалізації больових реакцій ця різниця збільшується ще більш як в 2-5 разів.

5. Пригнічення синтезу норадреналіну в НЗ SGC зменшує концентрації субстанції P в структурах мозку і сприяє проявам анальгетичних ефектів.

6. В АНЗ SGC, дорсальному ядрі шва і тісно зв'язаних з ними

структурах мозку в стані спокою зміст  $\beta$ -ендорфіну і мет-енкефаліну примірно в 2-3 рази більше, ніж в НЗ SGC і структурах, тісно з ними зв'язаних. В умовах реалізації анальгетичних реакцій ця різниця збільшується ще більш як в 2-3 рази, а в деяких випадках - в 6-8 разів.

7. Пригнічення синтезу серотоніну в АНЗ SGC і дорсальному ядрі шва зменшує зміст  $\beta$ -ендорфіну і мет-енкефаліну і сприяє проявам ноціцептивних ефектів.

8. Концентрації лей-енкефаліну в усіх досліджених структурах мозку в стані спокою примірно однакові. Під час реалізації больових і анальгетичних реакцій спостережується помірне збільшення концентрацій цього пептиду в усіх утвореннях мозку.

9. Тісна кореляція даних про організацію нейронних зв'язків ноці- і антиноціцептивних зон середнього мозку з даними про просторовий розподіл субстанції P,  $\beta$ -ендорфіну, мет-енкефаліну в досліджених структурах мозку дає підставу розглядати НЗ SGC і безпосередньо і тісно зв'язані з нею структури як ноціцептивну систему, а АНЗ SGC, дорсальне ядро шва і численно зв'язані з ними утворення як антиноціцептивну систему. Перегородку, базолатеральний відділ амігдали, гіпокамп і цингулярну звивину віднесено до антиноціцептивної системи на підставі того, що всі досліджені пептиди в цих структурах змінювались таким же чином, як і в антиноціцептивних зонах мозку і численно пов'язаних з ними медіальних ядрах гіпоталамусу.

10. Медіаторами і/або модуляторами ноціцептивної системи є норадреналін і субстанція P. Медіаторами і/або модуляторами антиноціцептивної системи є серотонін,  $\beta$ -ендорфін, мет-енкефалін. Лей-енкефалін є неспецифічним активатором як ноці-, так і антиноціцептивної систем.

## СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крахоткина Е.Д., Андреева В.Ф., Панова Т.И. Влияние мезенцефалических структур на активность эндогенных пептидов в образованиях мозга // В кн.: Пластичность нервной системы. Сб. науч. трудов НИИ мозга АМН СССР, вып. 18.- М., 1989.- С.86-88.
2. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Андреева В.Ф., Крахоткина Е.Д., Панова Т.И., Щербаков С.И. Роль опийных пептидов в регуляции различных форм эмоционального поведения // В кн.: Регуляторные пептиды.- Мат. III Всесоюз. симп.- Горький, 1989.
3. Казаков В.Н., Андреева В.Ф., Крахоткина Е.Д., Кравцов П.Я., Панова Т.И. Анализ морфохимической гетерогенности кортикогипоталамических связей мозга кошки // В кн.: Актуальные вопросы морфологии. III съезд анатомов, гистологов и эмбриологов.- Черновцы, 1990.- С.115.
4. Казаков В.Н., Андреева В.Ф., Крахоткина Е.Д., Панова Т.И., Щербаков С.И. Организация проекций структур ствола мозга на лимбические образования // В кн.: Тез. докл. VII обл. науч. конф. морфологов (15-16 ноября 1990г.)- Донецк, 1990.- С.81-82.
5. Казаков В.Н., Андреева В.Ф., Крахоткина Е.Д., Панова Т.И. // Роль серотонинергических нейронов центрального серого вещества в интегративной деятельности лимбических образований // В кн.: Серотонин мозга, нервно-психические нарушения и их лекарственная коррекция. Всесоюз. симп. и школа молодых ученых. (Донецк, 11-13 сент. 1990г.)- Донецк, 1990.- С.37.
6. Казаков В.Н., Крахоткина Е.Д., Андреева В.Ф., Панова Т.И. Реципрокность взаимоотношений моноаминергической и пептидергической системы в структурах гипоталамуса // В кн.: физиология и биохимия медиаторных процессов. Мат. V Всесоюз. конф.- М.- 1990.- С.71-72.
7. Казаков В.Н., Андреева В.Ф., Крахоткина Е.Д., Кравцов П.Я., Панова Т.И. Взаимодействие пептид- и моноаминергических систем в структурах лимбического мозга // В кн.: Макро- и микроуровни организации мозга. Сб. трудов НИИ мозга АМН СССР.- М., 1990.- С.94-95.
8. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Крахоткина О.Д., Бородий М.И.,

Івнєв В.В. Пептидно-трансмiтерна організація структур лiмбiко-ретикулярного комплексу // В кн.: Збiрник матерiалiв XIII з'їзду Укр. фiзiол. товариства iм. I.П.Павлова. Харкiв, 17-21 вересня 1990 р.).- Кiв.- Наукова думка.-1990.- С.59.

9. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Краюткина Е.Д. Нейрохимическая организация филогенетически разных образований гипоталамуса // В кн.: Тез. докл. X Всесоюзн. совещаи. по эволюционной физиологии, посвящ. памяти академика Л.А. Орбели (Ленинград, 28-30 ноября 1990 г.).- Л.: Наука, 1990.- С.212 -213.

10. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Терещенко В.Ф., Шевченко Н.И. Ноци- и антиноцицептивные зоны центрального серого вещества мозга кошки // В кн.: Некоторые проблемы современной физиологии. Тез. докл. выездной сессии Научного Совета "физиология человека и животных" АН УССР.- Донецк, 1991.- С.45.

11. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Краюткина Е.Д., Кузнецов Н.Э. Нейрохимическая картина центрального серого вещества и гипоталамуса кошки, соответствующая болевой реакции // Там же.- С. 46.

12. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Краюткина Е.Д. Структурно-функциональная идентификация ноцицептивных и антиноцицептивных зон центрального серого вещества среднего мозга // В кн.: Философские и социологические вопросы общественных и медико-биол. наук. Ч.2.- Москва-Донецк, 1991.- С.5-8.

13. Краюткина Е.Д., Андреева В.Ф., Панова Т.И. Регулирующая роль нейропептидов при изменении нейрохимического баланса в структурах лимбического мозга // В кн.: Тез. докл. на национальной конференции по патологии (21-22 сент. 1990 г.).- Варна, 1990.- С.47.

14. Панова Т.И., Андреева В.Ф., Шевченко Н.И., Щербаков С.И. Ультраникроскопическая организация терминалей ноцицептивной зоны центрального серого вещества в лимбических структурах мозга кошки // В кн.: Макро- и микроуровни организация мозга. Мат. симпоз. НИИ мозга РАМН. Вып. 21.- М., 1992.- С. 121.

15. Казаков V.N., Kravtsov P.Ya., Panova T.I. SGC heterogeneity in organization of pain and analgetic reactions // Acta Neuro-

biologiae Experimentalis. Abstr. First Internat. Congress of the Polish Neuroscience Society. Warsaw, 21—23 September 1992. — 1992. — V. 52, № 3. — P. 153.

16. Панова Т. И., Андреева В. Ф., Щербаков С. Н. О функциональной гетерогенности катехоламинергической и серотонинергической частей центрального серого вещества среднего мозга кошки в организации болевых и анальгетических реакций // Некоторые проблемы современной физиологии. Часть 1. Донецк: Здоровье, 1992. — С. 94—97.

17. Панова Т. И., Андреева В. Ф., Крахоткина Е. Д. Идентификация аффективно-двигательных реакций кошки при электростимуляции дорсолатеральной зоны ростральной части центрального серого вещества (SGC2), вентролатеральной зоны средней части центрального серого вещества (SGC1), дорсального ядра шва (Rd) // В кн.: Морфофункциональные и клинические аспекты проблем стоматологии. Часть 1. Экспериментальные работы. Мат. научн.-практ. конф., посв. 30-летию стомат. ф-та ДонМИ. — Донецк, 1993. — С. 24.

---

Підп. до друку 5.04.94. Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>6</sub>. Папір друк. № 2. Офсетний друк. Умовн. друк. арк. 1,16. Умовн. фарб.-відб. 1,4. Облік.-вид. арк. 1,0. Тираж 100 прим. Замовлення 9-7100.

252024, м. Київ, вул. О. О. Богомольця, 4.

---

ДМОПП, 340050, Донецьк, вул. Артема, 9б.

AB 29.970

**AB 29.970**