

Маргарете ОТТЕР

УДК 612.615.78.7

БИОПЕРИОДИЧЕСКИЕ КОЛЕБАНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ, ВЫЗВАННЫЕ ВВЕДЕНИЕМ АПОМОРФИНА

В настоящее время действие многих психотропных веществ, в том числе и апоморфина (АПО)* связывают с их влиянием на медиаторные системы мозга. Системное введение АПО вызывает у подопытных животных стереотипию и заметное повышение спонтанной агрессивности (оборонительное поведение). Последнее реализуется через стимуляцию дофаминовых и блокаду опиатных рецепторов (Васар, Ряго, 1982). В литературе имеются данные, что активность медиаторных систем, в частности дофаминергической, варьирует биопериодически в течение как суток, так и года (Nagayama и др., 1978; Оттер, Нурманд, 1980). Эти вариации, видимо, являются одними из основных причин колебаний эффектов как дофаминоблокирующих веществ (нейролептики) (Оттер, 1982; Nagayama и др., 1977), так и дофаминомиметиков (Арушанян, Павлов, 1983; Molander, Randrup, 1975). Автор данной работы изучал влияние повторного введения апоморфина.

Опыты были проведены в чюне на крысах-самцах, весом 200—230 г. Крыс содержали в стандартных условиях вивария ($T=20^{\circ}\text{C}$, режим свет: темнота 12:12 ч, с 7 до 19 часов, стандартное питание). АПО (1 мг/кг) вводили двум группам белых крыс-самцов дважды в сутки в течение 11 дней, одной группе (I) в 6 и 18 часов, другой (II) в 12 и 24 часа. Окончательный эффект АПО оценивали в четырех подгруппах группы I в 6 и 18 часов и группы II в 12 и 24 часа после последней инъекции: стереотипию — спустя 10, 20 и 30, а агрессивность — спустя 30, 45 и 60 мин после последней инъекции по условно выработанной шкале в баллах (Allikmets и др., 1979). Содержание гомованилиновой кислоты (ГВК) в переднем и межзачаточном мозге контрольных крыс даже через 30 мин после последнего введения, на 11-й день введения АПО, позволяет дать оценку скорости метаболизма дофамина (ДА).

Уже в первый день введения АПО у крыс появлялись стереотипные движения, которые при повторном введении АПО слабели. Повторное введение АПО на 3—5-й день после угасания стереотипии приводит к развитию спонтанной агрессивности. Поведенческие эффекты от систематического введения АПО варьируют в течение суток (табл. 1).

Содержание ДА в разных частях мозга контрольных крыс варьирует в течение суток (Оттер, 1980а; 1980б) и имеет флуктуации в темновом периоде. Соответственно этому в темновом периоде повышается и метаболизм ДА, о чем можно судить по повышенному содержанию его метаболита ГВК (табл. 2). Даже однократное, а тем более повторное введение АПО приводит к снижению содержания ДА и ГВК, а также серотонина (5-ОТ) и оксиндолуксусной кислоты (5-ОИУК) во всех струк-

* АПО кратковременно облегчает некоторые состояния шизофрении и находит применение в лечении алкоголизма для выработки отрицательных условных рефлексов (рвота) на прием спирта этилового.

Интенсивность стереотипии и спонтанной агрессии после стандартные ошибки к ним

День введения	Стереотипия через 20 мин после введения				средне-суточная
	6.00	12.00	18.00	24.00	
3	3,9±0,1	3,9±0,1	2,6±0,2	0,5±0,3*	2,7±0,8
5	3,5±0,05	2,6±0,03	2,6±0,2	0,9±0,2	2,4±0,5
7	2,5±0,4	2,5±0,4	3,7±0,1	1,3±0,5	2,5±0,5
9	2,3±0,2	2,6±0,3	3,3±0,5	0,5±0,3**	2,2±0,6
11	2,1±0,3	1,5±0,2	3,0±0,6	1,0±0,3	1,9±0,4

Итого условно 14,3 13,1 15,2 4,2 11,7

* $p=0,05$ ** $p=0,01$.

Таблица 2

Содержание ГВК в межзачечном мозге крыс в мкг/г ткани мозга

Время введения	Контроль	После 11-дневного введения АПО	Снижение, %
6.00	0,76±0,1	0,56±0,04	24
12.00	0,68±0,05	0,57±0,04	16
18.00	0,83±0,07	0,62±0,09	25
24.00	0,86±0,09	0,48±0,02**	46

** $p=0,01$.

турах мозга, что говорит о повышении чувствительности моноаминергических систем мозга (Васар, Ряго, 1982). Это показывает, что повторное введение АПО, усиливающего дофаминергическую передачу, вызывает гиперчувствительность дофаминергических систем мозга. При повторном введении в 6 и 12 часов снижение стереотипии равномерное, а усиление спонтанной агрессивности умеренное. Во второй половине дня стереотипия уменьшается незаметно, а спонтанная агрессивность становится гораздо выше, чем в утренние часы. В 24 часа стереотипия у крыс развивается мало, зато очень сильна агрессивность. На 11-й день введения АПО среднесуточная агрессивность значительно выше, чем на 3-й день.

Мы определили скорость метаболизма ДА по содержанию одного из его метаболитов ГВК в мозге. Содержание ГВК у контрольных животных варьирует в течение суток (табл. 2) и достигает максимума в 24 часа. После 11-дневного введения АПО данные содержания ГВК в мозге существенно ниже контрольных данных. Судя по понижению содержания ГВК, уровень гиперчувствительности высокий в 24 часа, что согласуется хорошо с высокой агрессивностью крыс, а стереотипия в то же время низкая. Полученные данные свидетельствуют о суточных колебаниях поведенческих эффектов от введения апоморфина, в основе которых лежат колебания активности дофаминовых процессов мозга.

Представляется необходимым изучить суточные флюктуации активности психотропных средств и у людей, чтобы учитывать их при назначении этих средств. Полученные нами данные вряд ли могут быть распространены на людей, поскольку крысы — грызуны ночного образа жизни: их моторная активность наблюдается в темновом периоде, а сос-

введения апоморфина. Приведены средние величины и для группы из 10 животных

Агрессивность через 30 мин после введения

6.00	12.00	18.00	24.00	средне- суточная
0±0	1,0±0,3	0±0	0,5±0,3	0,4±0,2
0,3±0,1	0,8±0,1	0±0	0,5±0,2	0,4±0,2
0,3±0,1*	0,8±0,3	1,1±0,4	1,8±0,4	1,0±0,3
1,3±0,3	1,5±0,4	2,4±0,4	2,0±0	1,8±0,2
1,8±0,2	2,0±0	3,0±0,6	3,3±0,2	2,5±0,4*

3,7

6,1

6,5

8,1

6,1

тояние покоя — в полдень. По нашим данным, в 12 часов как поведенческие, так и биохимические эффекты от введения АПО — самые низкие (табл. 1). Общеизвестно, что у людей, наоборот, активность нервных процессов самая высокая в полдень (Philipp, Marneros, 1978; Sollberger, 1974; Walker, 1974).

ЛИТЕРАТУРА

- Арушанян Э. Б., Павлов В. Д. Суточные колебания активности хвостатого ядра и его чувствительности к психотропным веществам у кошек. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1983, 7, 69—72.
- Васар Э. Э., Ряго Л. К. Поведенческие эффекты апоморфина — нейрофармакологический анализ их механизмов. — В кн.: Механизмы действия психотропных веществ. Труды по медицине, 1982, 14—22.
- Оттер М. Я. Годовая динамика содержания моноаминов в мозге лабораторных животных. — В сб.: Тезисы совещания по актуальным проблемам нейропсихофармакологии. Тарту, 1980а, 141—143.
- Оттер М. Я. Взаимосвязь между биологическими колебаниями содержания моноаминов в мозгу белых крыс и действием нейролептиков. — В кн.: Механизмы действия нейролептиков и транквилизаторов. Тарту, 1980б, 44—46.
- Оттер М. Я. Физиологические колебания содержания моноаминов в мозге лабораторных животных и их связь с действием нейролептиков. — В кн.: Механизм действия психотропных веществ. Тарту, 1982, 41—49.
- Оттер М. Я., Нурманд Л. Б. Сезонные колебания содержания катехоламинов в мозге белых крыс. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1980, 2, 67—69.
- Allikmets, L. H., Stanley, M., Gershon, S. The effect of lithium on chronic haloperidol enhanced apomorphine aggression in rats. — Life Sci., 1979, 25, 165—170.
- Molander, L., Randrup, A. Effects of thymoleptics on behavior associated with changes in brain dopamine. II. Modification and potentiation of apomorphine-induced stimulation of mice. — Psychopharmacology, 1975, 49, 139—144.
- Nagayama, H., Takagi, A., Nakamura, E. Circadian susceptibility rhythm to apomorphine in the brain. — Commun. Psychopharmacol., 1978, 2, 301—310.
- Nagayama, H., Takagi, A., Tateishi, T., Takahashi, R. Circadian susceptibility rhythm to neuroleptics. Tetrabenazine. — Psychopharmacology, 1977, 55, 61—66.
- Philipp, M., Marneros, A. Chronobiology and its implications for pharmacotherapy of endogenous depression. — Pharmacopsychiat., 1978, 11, 235—240.
- Sollberger, A. Chronobiology and rhythms in psychiatry and psychology. — Chronobiology, 1974, 515—516.
- Walker, C. A. Implications of biological rhythms in brain amine concentrations and drug toxicity. — Intern. J. Chronobiol., 1974, 2, 205—208.

Тартуский государственный университет

Поступила в редакцию
1/III 1984

**APOMORFIINI POOLT ESILE KUTSUTUD
KÄITUMIS- JA BIOKEEMILISTE EFEKTIDE BIOPERIOODILISED
KÕIKUMISED**

Apomorfiin (APO) kutsub katseloomadel esile stereotüüpse käitumise, korduval manustamisel agressiivsuse. Agressiivse käitumise põhjuseks on APO kui dopaminomeetikumi poolt esile kutsutud dopamiini (DA) retseptorite stimulatsioon ja opiaatreseptorite blokaad. DA-ergilise mediatsiooni aktiivsuses toimuvad kronobioloogilised muutused ööpäeva vältel. Keskööl, kui DA metabolism roti ajus on kõige kiirem, areneb APO korduva manustamise toimele DA-ergilise süsteemi ülitundlikkus kõige tugevamini. Nimetatud biokeemiliste kronobioloogiliste kõikumistega kaasneb ka APO-st tingitud käitumiseefektide bioperioodiline varieerumine. APO poolt indutseeritud agressiivsus rotidel on suurem öösel ja öhtul.

Margareete OTTER

**BIOPERIODICAL CHANGES OF BEHAVIOURAL AND BIOCHEMICAL
EFFECTS OF APOMORPHINE**

Long-term administration of apomorphine (APO) caused a development of stereotypy and an aggressive behavior connected with the activation of the dopaminergic system and lowering of the activity of the endogenous opiate system. Diurnal chronobiological changes were established in the activity of dopaminergic innervation. The DA-metabolism was highest at midnight. Long-term treatment with apomorphine also increased the hypersensitivity of the heavier dopamine receptors at midnight. These biochemical changes were accompanied by bioperiodical variations in the behavioural effects of APO. The aggressive behaviour of the APO-treated rats was higher at night.