

О. Г. Баклаваджян

О механизме действия Н- и М-холинолитических веществ на биоэлектрическую активность головного мозга

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР С. А. Мирзояном 11 IV 1964)

Активация электроэнцефалограммы (ЭЭГ) под влиянием ацетилхолина, никотина, эзерина и других холиномиметических веществ и наличие двустороннего антагонизма между ними и антиацетилхолиновыми веществами доказывает участие холинергических структур в восходящей активирующей системе РФ. Окончательно не решен вопрос о том, относятся ли холинергические структуры коры и РФ среднего мозга к типу Н- или М-холинорецепторов по классификации С. В. Аничкова (¹). П. П. Денисенко (^{2,3}) полагает, что Н-холинореактивные системы локализованы преимущественно на уровне коры. М-холинореактивные — на уровне подкорки. В этих исследованиях в качестве одного из Н-холинолитиков применялся пентафен, который, однако, обладает и выраженным М-холинолитическим действием (⁴). Имеются данные (⁵), что десинхронизация, вызванная никотином, исчезает при перерезке ствола мозга впереди бугров четверохолмия (премезенцефалическая перерезка), что указывает на мезенцефалический уровень действия никотина. На основании этих данных Р. Ю. Ильюченко и Р. У. Островская полагают, что структуры РФ среднего мозга, участвующие в механизме активации ЭЭГ никотином, по своему характеру являются Н-холинореактивными. В исследованиях Р. Ю. Ильюченко и Г. Д. Смирнова (⁶) установлено, что М-холинолитические вещества при местной аппликации на поверхности коры вызывают появление медленных волн.

Для выяснения механизма действия некоторых центральных холинолитиков с избирательным Н- и М-холинолитическим действием и для определения типа холинорецептивных структур РФ среднего мозга и коры головного мозга в данной работе изучено действие холинолитиков ганглерона, арпенала и атропина на спонтанную ЭЭГ коры и РФ среднего мозга, на реакцию „пробуждения“ ЭЭГ, на реакцию „вовлечения“ и на вызванные потенциалы. Ганглерон и арпенал, созданные коллективом Института тонкой органической химии под руководством А. Л. Миджояна, обнаруживают высокую фармакологи-

ческую активность. Н. Е. Акопян (7) обнаружила избирательное действие ганглера на проведение нервного возбуждения в вегетативных ганглиях. В исследованиях С. А. Мирзояна и сотр. (8,9) доказано, что действие ганглера на рефлекторные реакции в значительной мере обусловлено его влиянием на центральную нервную систему.

Арпенал блокирует как Н-, так и М-холинорецептивные системы мозга с преимущественным Н-холинолитическим действием (10).

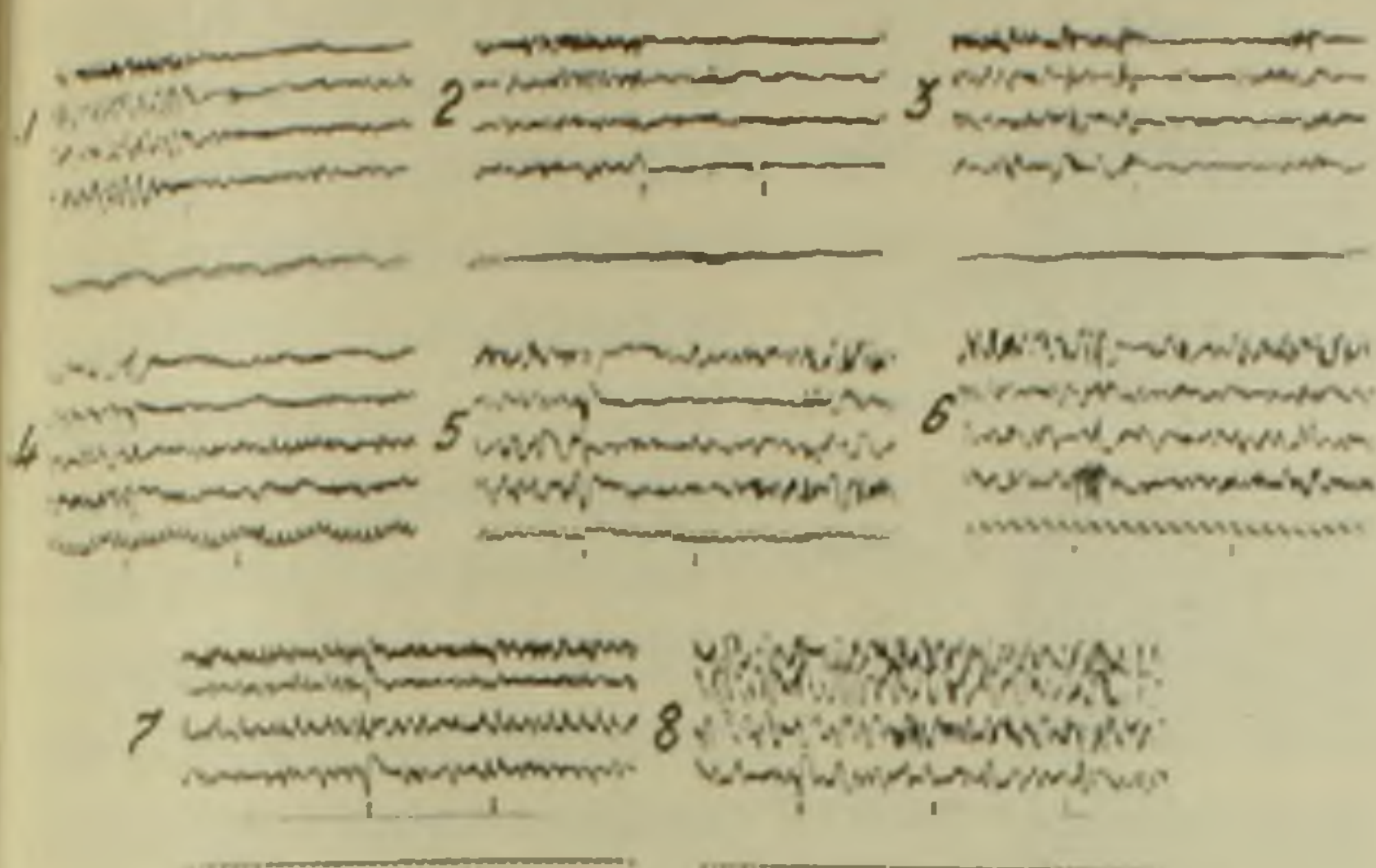
Опыты проведены на 45 неанестезированных кошках, обезвреженных прокураном. Изучено влияние в/в введения Н- и М-холинолитиков на ЭЭГ коры и РФ и на реакцию „вовлечения“, вызванную низкочастотным (6 гц) раздражением неспецифического ядра таламуса *n. ventralis anterior*. Влияние препаратов на ЭЭГ изучено и на бодрствующих кошках при помощи хронически вживленных множественных электродов. В серии опытов изучено влияние местной аппликации препаратов на первичные и вторичные ответы коры, вызванные раздражением седалищного нерва.

У кураризированных кошек в условиях острого опыта без наркоза в фоновой ЭЭГ преобладают волны средней амплитуды (30—100 мкв) с частотой 4—10 в 1 сек. Иногда такая исходная активность чередуется периодами активации в виде спонтанной десинхронизации с появлением низкоамплитудных, высокочастотных колебаний потенциалов. В ряде случаев наблюдается постоянная десинхронизация в исходной ЭЭГ коры и РФ. Электрическое раздражение седалищного нерва, а также раздражение РФ среднего мозга импульсами частотой 200 гц вызывает длительную активацию мозга типа реакции десинхронизации (фиг. 1, 1).

Внутривенное введение ганглера в дозе 4 мг/кг вызывает иногда появление медленных волн в ЭЭГ в течение первых 3—5 минут. Поскольку эти изменения ЭЭГ происходят на фоне значительного падения артериального давления, они являются, вероятно, отражением нарушения мозгового кровообращения. По нормализации кровяного давления медленные волны исчезают, восстанавливается исходная ЭЭГ и афферентное раздражение вызывает такую же десинхронизацию как и до введения препарата (фиг. 1, 2). Дополнительное введение ганглера в дозе 5 мг/кг вызывает такой же эффект. Иногда отмечается незначительное ухудшение реакции пробуждения—пороговое раздражение седалищного нерва вызывает в этих случаях десинхронизацию менее выраженную и менее продолжительную по сравнению с нормой (фиг. 1, 3). Несмотря на то, что в течение опыта общая доза ганглера доводится до 9—10 мг/кг внутривенно, восходящая активирующая система РФ не блокируется Н-холинолитиком. Это же наблюдается в хронических опытах при внутримышечном введении ганглера в дозе 10 мг/кг.

Н- М-холинолитическое вещество арпенал в тех же дозах вызывает более выраженные изменения в биоэлектрической активности коры и РФ. Внутривенное введение арпенала в дозе 4 мг/кг вызы-

яет появление медленных волн высокой амплитуды как в коре, так и в РФ (фиг. 1, 5). При электрическом раздражении седалищного нерва или РФ среднего мозга возникает отчетливая реакция десинхронизации, которая, однако, имеет место лишь в момент действия раздражения.



фиг. 1. Влияние Н- и М-холинолитиков на активацию ЭЭГ коры и РФ среднего мозга, вызванную электрическим раздражением седалищного нерва. Приведены результаты трех острых опытов (1—3, 4—6, 7—8). Значение кривых (сверху вниз): ЭЭГ лобной, теменной, затылочной областей коры мозга и РФ среднего мозга, ЭКГ.

1—контрольная запись; 2—через 10 минут после введения 4 мг/кг ганглерона в вену; 3—через 10 минут после дополнительного введения 5 мг/кг ганглерона в вену (общая доза 9 мг/кг); 4—контрольная запись другого опыта; 5—через 12 минут после введения 4 мг/кг арпенала в вену; 6—через 15 минут после дополнительного введения 5 мг/кг арпенала в вену (общая доза 9 мг/кг); 7—контрольная запись другого опыта; 8—через 10 минут после введения 1,5 мг/кг атропина в вену.

При электрическом раздражении периферических нервов (фиг. 1, 8) и РФ среднего мозга.

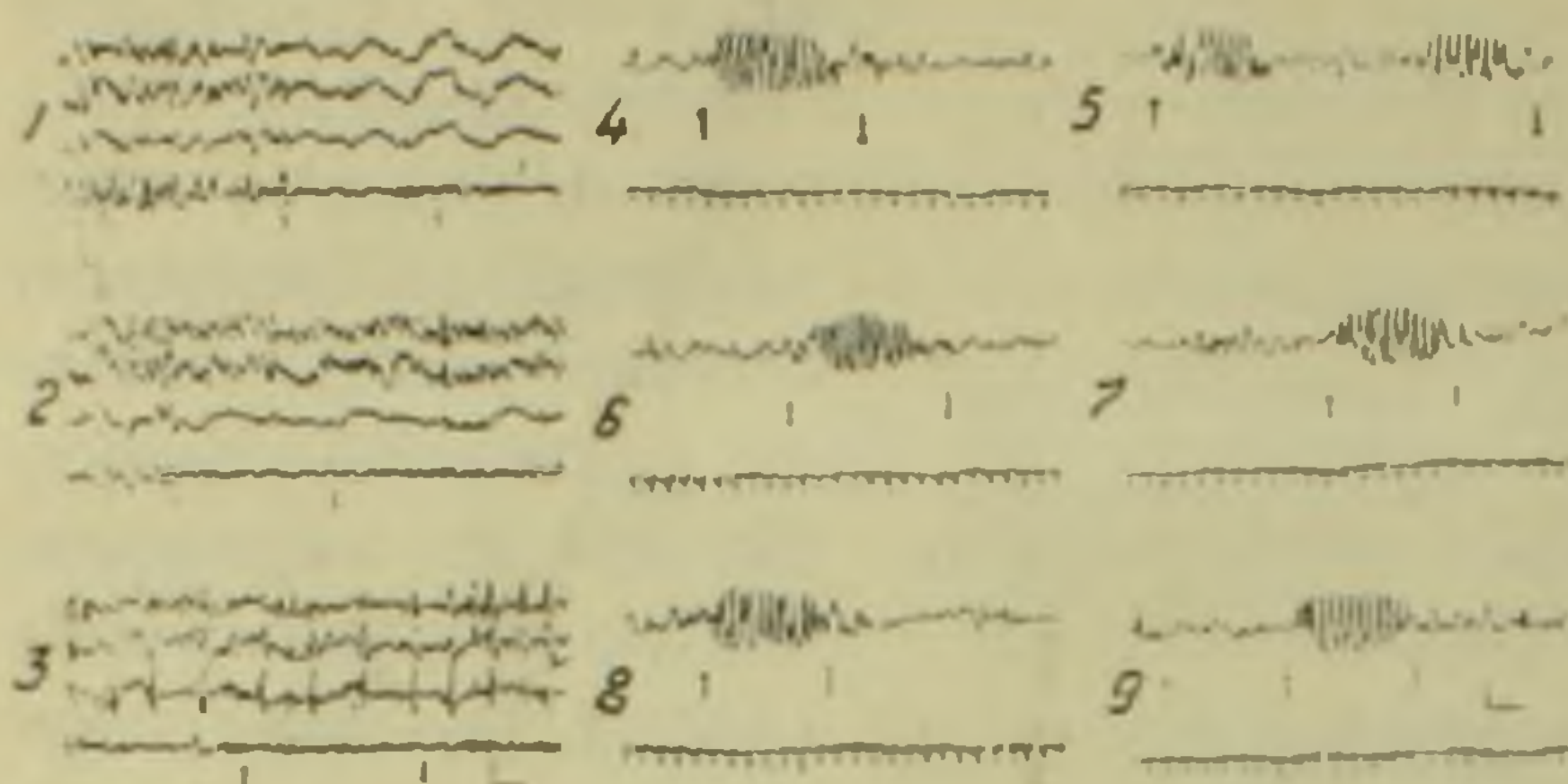
Таким образом применение холинолитических препаратов с избирательным Н- и М-холинолитическим действием дало возможность выявить качественное различие в их действии на электрическую активность мозга. В ряде ганглерон-арпенал-атропин действие на ЭЭГ усиливается по мере усиления мускаринолитического действия препарата. Следовательно, можно полагать, что в активирующей системе РФ среднего мозга преобладают М-холинореактивные структуры.

Существует ли качественное различие в действии Н- и М-холинолитиков на диффузные неспецифические структуры таламуса, которые осуществляют преимущественное влияние на ассоциативную кору? Из литературных данных (11) известно, что атропин не подавляет реакции вовлечения, вызванной низкочастотным раздражением неспецифических ядер таламуса. Эти данные были подтверждены нами при

Дополнительное введение арпенала в дозе 5 мг/кг внутривенно вызывает обычно полную блокаду реакции десинхронизации на периферическое раздражение (фиг. 1, 6) и даже электрическое раздражение РФ иногда не вызывает активации ЭЭГ. Такой же эффект оказывает арпенал в хронических опытах.

Атропин вызывает еще более выраженные изменения в ЭЭГ. При внутривенном введении атропина в дозе 1—2 мг/кг в ЭЭГ коры и РФ появляются медленные волны (1—3 в 1 сек.) большой амплитуды (100—500 мкВ), которые не подавляются при надпороговом элек-

внутримышечном введении атропина (фиг. 2, 9). Внутривенное введение атропина в дозе—1,5—3 мг/кг вызывает заметное подавление реакции „вовлечения“. Неспецифические структуры фазовой активации мозга мало чувствительны к действию Н-холинолитиков. Ганглерон и арпенал в дозе 10 мг/кг



Фиг. 2. 1—3—влияние местной аппликации холинолитиков на электрокортикограмму. Значение кривых (сверху вниз): ЭЭГ лобной левой, теменной левой, затылочной левой, теменной правой областей коры.

1—контрольная запись ЭЭГ и реакция „пробуждения“ при раздражении седлищного нерва; 2—через 2 минуты после 4-минутной местной аппликации ганглерона (лобная область); арпенала (теменная область) и атропина (затылочная область); 3—через 10 минут после вторичной аппликации препаратов; 4—9—влияние Н- и М-холинолитиков на реакцию „вовлечения“; 4—контрольная запись; 5—через 20 минут после внутримышечного введения 10 мг/кг ганглерона; 6—контрольная запись; 7—через 25 минут после внутримышечного введения 10 мг/кг арпенала; 8—контрольная запись; 9—через 30 минут после внутримышечного введения 10 мг/кг атропина.

действию М- и Н-холинолитических веществ по сравнению с неспецифической системой восходящей активирующей РР и в определенных условиях подавляется только веществами М-холинолитического типа.

Для выяснения чувствительности корковых синапсов к действию антихолинергических препаратов Н- и М-холинолитического типа в серии опытов изучено влияние местной аппликации ганглерона, арпенала и атропина на электрокортикограмму и на вызванные потенциалы коры. Установлено, что аппликация этих препаратов на поверхности коры вызывает появление медленных волн в ЭЭГ только в участке аппликации, в то время как в соседнем контрольном участке продолжает отводиться такая же активность, как в норме. Медленные волны наиболее выражены в зонах приложения ганглерона и арпенала (фиг. 2, 2). В этих участках наблюдается значительное подавление реакции десинхронизации. Повторное применение препаратов подавляет реакцию десинхронизации и в зоне аппликации атропина. В этом участке на 10—15 минуте после аппликации регистрируются

арпенал в дозе 10 мг/кг внутримышечно не вызывают заметных изменений в реакции вовлечения как при их самостоятельном применении в отдельных опытах, так и при их комбинированном применении в одном и том же опыте (фиг. 2, 5, 7). На бодрствующих кошках, обездвиженных прокураном или дитилином, внутривенное введение ганглерона в дозе 3—6 мг/кг также не вызывает заметных изменений в реакции „вовлечения“. Следовательно, нужно полагать, что неспецифическая таламокортикальная афферентация менее чувствительна к

спонтанные высокоамплитудные стрихниноподобные спайки, возникающие регулярно в 1,5–2 сек раз (фиг. 2, 3).

Данные этих опытов дают основание полагать, что поверхностные структуры коры чувствительны к действию Н- и М-холинолитических веществ и имеется качественное различие в действии Н- М-холино-

гиков на корковые синапсы.

Эти данные были подтверж-

дены в опытах с регистрацией

вызванных потенциалов. Изу-

чено влияние местной аппли-

кации ганглера, арпенала и

атропина как при их самостоя-

тельном применении в различ-

ных опытах, так и при их

последовательном применении

в одном и том же опыте. Ре-

зультаты однотипны во всех

случаях. Местная аппликация

1,5% раствора ганглера в

зоне первичных ответов вызы-

вает подавление отрицатель-

ной фазы первичного ответа и

некоторое увеличение поло-

жительной (фиг. 3, 2). Эффект

ганглера напоминает не-

сколько эффект гамма-амино-

масляной кислоты, которая,

согласно некоторым авторам,

блокирует избирательно аксо-

дендритические возбуждаю-

щие синапсы коры мозга (12).

Рисунок 3 иллюстрирует так-

же результаты другого опыта

с арпеналом. В серии экспери-

ментов с изучением эффекта

местной аппликации арпенала

установлено, что подавление отрицательной фазы вызванного потен-

циала под влиянием арпенала менее выраженное по сравнению с ганг-

лероном (фиг. 3, 5). Эффект атропина диаметрально противоположен

эффекту ганглера. Под действием атропина происходит постепенное

увеличение отрицательного потенциала и „атропиновый“ потенциал со

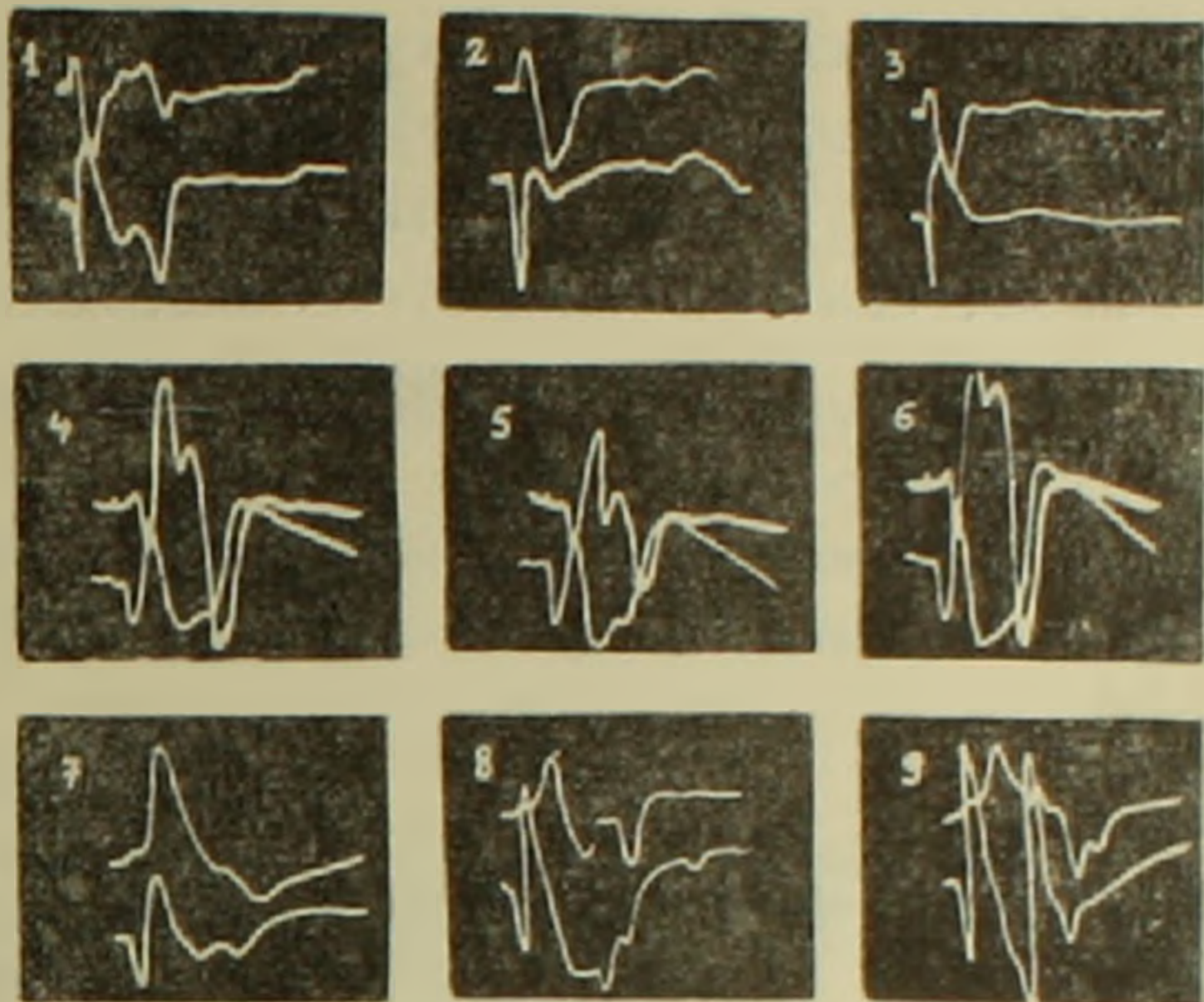
своим выраженным отрицательным пиком, иногда выходящим за эк-

ран осциллографа, напоминает стрихниновый потенциал (фиг. 3, 8, 9).

Усиление отрицательной фазы первичного ответа под влиянием атро-

пина Чатфильд и Пурпура (13) объясняют наличием в коре ингиби-

рующих, гиперполяризующих синапсов, чувствительных к атропину.



Фиг. 3. Влияние местной аппликации Н- и М-холинолитиков на первичные ответы второй соматосензорной зоны коры, вызванные одинарным электрическим раздражением седалищного нерва. Во всех осциллограммах: верхняя кривая—вторичный ответ в *gyr. lateralis anterior*; нижняя кривая—первичный ответ в *gyr. ectosylv. anter.* Аппликация препаратов произведена в зоне первичных опытов. Приведены результаты трех опытов. 1—контрольная запись; 2—после ганглера; 3—восстановление после промывания коры физиологическим раствором; 4—контрольная запись; 5—после арпенала; 6—восстановление; 7—контрольная запись; 8—после атропина; 9—после промывания физиологическим раствором. Отклонение луча вверх—отрицательное колебание. Отметка времени—10 м сек. Масштаб усиления—100 мкв.

При интерпретации действия ганглерона и атропина на вызванные потенциалы мы исходим из положения, что поверхностно-отрицательная волна первичного ответа представляет постсинаптический дендритический потенциал (¹⁴) и действие применяемых холинолитических препаратов на него рассматривается нами как действие на возбуждающие, деполяризующие и тормозящие, гиперполяризующие аксодендритические синапсы. Видимо корковые синапсы различного электрогенеза (возбуждающие и ингибирующие) проявляют различную чувствительность к Н- и М-холинолитическим веществам. В коре мозга имеются, вероятно, как Н-, так и М-холинореактивные структуры с преобладанием видимо Н-холинорецепторов в возбуждающих аксодендритических синапсах коры.

Институт физиологии им. академика Л. А. Орбели
Академии наук Армянской ССР

Հ. Գ. ԲԱՎԼԱԴԱՆՅԱՆ

Պիրազեդի բիոէլեկտրական ակտիվության վրա Н- և М- խորինովիտիկ հյուսքերի ազդեցության մեխանիզմի մասին

Н- և М- ընտրողական հատկությամբ խորինովիտիկ ազդեցությամբ (զանգվերոն, արփենա, և ատրոպին) ֆարմակոլոգիական պրեպարատների օգտագործմամբ հաստատվեց միջին ուղեղի ինքնաշնչական գոյացությունում գլխավորապես М- խորիններդիկ կառուցվածքի կոնցիպիան:

Թալամուսի ոչ սպեցիֆիկ կորիզները, որի ցածր հաճախականության էլեկտրական գրգռումը առաջացնում է «ներգրավման» («вовлечения») ուղեկցիան, քիչ է զգայուն խորինովիտիկ պրեպարատների ազդեցության: Ատրոպինի 1,5—3 մգ/կգ դոզայով ներվենային ներարկումը առաջացնում է «ներգրավման» ուղեկցիայի նկատելի ճնշում: Ուսումնասիրելով խորինովիտիկների ազդեցությունը հրահրված պոտենցիալների և էլեկտրոկեղևադրի վրա պարզվել է, որ ուղեղի կեղևում գոյություն ունեն ինչպես Н, այնպես և М խորինոռեակտիվ կառուցվածքներ, որոնցից ըստ երևույթին կեղևի գրգռող շրեկոացող արուղենտրիկ սինապսներում գերակշռում են Н խորինոռեակտորները:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ С. В. Аничков, М. А. Гребенкина, Бюлл. эксперим. биол. и мед. № 9, стр. 28, 1947. ² П. П. Денисенко, «Фармакол. и токсикология», № 1, стр. 15, 1962. ³ П. П. Денисенко, В кн. Фармакология новых седативных средств и их клинич. применение. Медгиз, 1962. ⁴ П. П. Денисенко, Физиолог. журн. СССР, № 2, стр. 160, 1961. ⁵ Р. Ю. Ильюченко, Р. У. Островская, Бюлл. эксперим. биол. и мед. № 7, стр. 43, 1962. ⁶ Р. Ю. Ильюченко, Г. Д. Смирнов, Физиолог. журн. СССР, № 10, стр. 1141, 1962. ⁷ Н. Е. Акопян, В кн. Ганглерион и опыт его клинического применения, стр. 51, Ереван, 1959. ⁸ С. А. Мирзоян, Э. С. Габриелян, Труды III объедин. научн. сессии Тбилисского, Азербайджанского и Ереванского гос. мед. ин-тов. Тбилиси, 1962. ⁹ С. А. Мирзоян, С. В. Довлетьян, «Фармакол. и токсикология», № 2, 1955. ¹⁰ М. Я. Михельсон и соавт. В сборнике совещания, посвященного препарату арпенал и опыт его клинического применения, Ереван, 1963. ¹¹ V. G. Longo, Electroencephalographic atlas for Pharmacol. Research, Amsterdam, 1962. ¹² D. P. Purpura, M. Girado and H. Grundfest, Science, 125, 1200, 1957. ¹³ P. Chatfield and D. Purpura, EEG & Clin. Neurophysiol., 6, 1954. ¹⁴ А. И. Ройтбак, Биоэлектрические явления в коре больших полушарий, Тбилиси, 1955.

