

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

С. Н. АСРАТЯН, О. Г. БАКЛАВАДЖЯН, З. А. ВАГРАМЯН, Н. А. ГАСПАРЯН

ВЛИЯНИЕ ГАНГЛЕРОНА НА БИОПОТЕНЦИАЛЫ МОЗГА

В последние годы получены веские доказательства о наличии холинэргических структур в коре головного мозга (Chatfield and Purpura [5], Михельсон, Рожкова и Саватеев и др. [2]). Работы Ротбаллера (Rothballe [13]), Лонго (Longo [9]), Ринальди и Химвич (Rinaldi and Himwich [12]) и др. доказали наличие холинэргического компонента также в восходящей ретикулярной системе. Для выявления роли холинэргических и адренэргических структур в специфических и неспецифических механизмах деятельности центральной нервной системы, большой интерес представляет изучение холинолитического и адренолитического действия ганглиоблокирующих веществ с выраженным центральным действием. По данным Киллама (Killam and Killam [6, 7]), Лонго, Бергера и Бовэ (Longo, Berger and Bovet [8]) и др. действие нейроплегических веществ «ganglioplegiques centraux» — аминазин (хлорпромазин, ларгактил), парпанит, артан и парсидол — интерпретируется в плане влияния на восходящую ретикулярную формацию ствола мозга. Под влиянием этих веществ в ЭЭГ появляются медленные колебания в результате угнетения ретикулярной формации.

В данной работе изучено влияние нового ганглиоблокирующего вещества — ганглерона (хлоргидрат α , β -диметил- γ -диэтил аминопропилового эфира п-изобутоксидной бензойной кислоты), синтезированного в Институте тонкой органической химии АН АрмССР (А. Л. Мнджоян, В. Г. Африкян, М. Т. Григорян [4]) на спонтанную эл. активность коры головного мозга, на реакцию пробуждения при электрическом раздражении ретикулярной формации, на усвоение ритма световых мерцаний при ритмическом раздражении зрительного анализатора и на вызванные потенциалы коры. Из литературных данных известно (Н. Е. Акопян [1], Михельсон [3]), что ганглерон избирательно блокирует никотиночувствительные холинэргические синапсы вегетативных ганглиев и центральной нервной системы. В опытах по предупреждению никотиновых и ареколиновых судорог показано, что ганглерон обладает Н-холинолитической активностью и не влияет на М-холинореактивные структуры центральной нервной системы. Это исследование нами проведено не только для изучения механизма действия ганглерона на центральную нервную систему. Мы надеялись, что применение ганглиоблокирующего вещества с избирательным Н-холинонегативным действием могло бы способ-

ствовать более глубокому исследованию и пониманию специфических механизмов активирующего влияния ретикулярной формации на кору головного мозга, так как, как отмечает Мэгоун (Magoun [11]), все еще не доказано участие холинэргического звена в механизме пробуждения при активирующем восходящем влиянии ретикулярной формации (Magoun [10]).

Методика. Опыты были поставлены на 27 кошках. Под эфирным наркозом обнажали черепную кость и через отверстия, сделанные при помощи бормашины, вводили в кору мозга и укрепляли на черепе при помощи зубоорачебного цемента игольчатые биполярные электроды с межэлектродным расстоянием 0,8—1 см. Вслед за трахеотомией и вставлением канюль в бедренную вену и в сонную артерию кошка фиксировалась на стереотаксическом приборе. Для определения порога десинхронизации при электрическом раздражении ретикулярной формации биполярный электрод вводили в мезенцефалическую часть ретикулярной формации по координатам атласа Джаспера и Ажмон-Морсана. В некоторых опытах точность попадания электрода контролировалась гистологически. Опыты ставились спустя два часа по прекращении эфирного наркоза на бодрствующем животном. За полчаса до опыта края операционной раны инфильтрировались 0,5% р-ром новокаина. В опытах с электрическим раздражением ретикулярной формации животные обездвигивались дитилином и переводились на искусственное дыхание. Биотоки регистрировались при помощи чернильнопишущего энцефалографа фирмы «Кайзер». Во всех опытах, наряду с регистрацией ЭЭГ, регистрировалась и ЭКГ. Исследование усвоения ритма световых мельканий было проведено при помощи фотостимулятора «Кайзер», подающего ритмические световые раздражения частотой от 1 до 26 мерцаний в 1 сек.

В другой серии опытов было изучено влияние ганглерона на вызванные потенциалы при электрическом раздражении *n. radialis*. Потенциалы отводились монополярно при помощи пуговчатых серебряных электродов и регистрировались на фотопленке с экрана катодного осциллографа.

Спонтанная активность

Результаты. В фоновой электрокортикограмме бодрствующей кошки спустя 2 ч. после эфирного наркоза в лобном, теменном, височном и затылочном отведениях регистрируется спонтанная электрическая активность одного и того же характера. Она состоит из быстрых биотоков с частотой 15—30 в 1 сек., низкой амплитуды 20—25 мкв и медленных альфа-подобных волн нерегулярного ритма 5—12 в 1 сек. с амплитудой 80—150 мкв. Амплитуда обычно больше в теменной доле.

При внутривенном введении ганглерона выраженные изменения в ЭЭГ наблюдаются при применении в дозах 2 мг/кг и выше.

Действие ганглерона выражается в резком угнетении быстрой активности во всех отведениях и в появлении нерегулярных медленных волн большой амплитуды. Длительность отдельных волн иногда доходит до 0,5—1 сек. с амплитудой 200—300 мкв. Иногда появляются ритмические медленные волны в виде веретена на фоне резкого подавления электрической активности (рис. 1). Эти изменения хорошо выражены в первые 2—3 мин. после введения ганглерона. Обычно на 5—10 мин., а иногда и раньше картина ЭЭГ восстанавливается до нормы (рис. 1). При сопоставлении действия ганглерона на ЭЭГ и на ЭКГ видно, что нормальная ЭКГ обычно восстанавливается позже ЭЭГ; изменения в ЭКГ более выражены и длятся дольше (рис. 1). В некоторых опытах

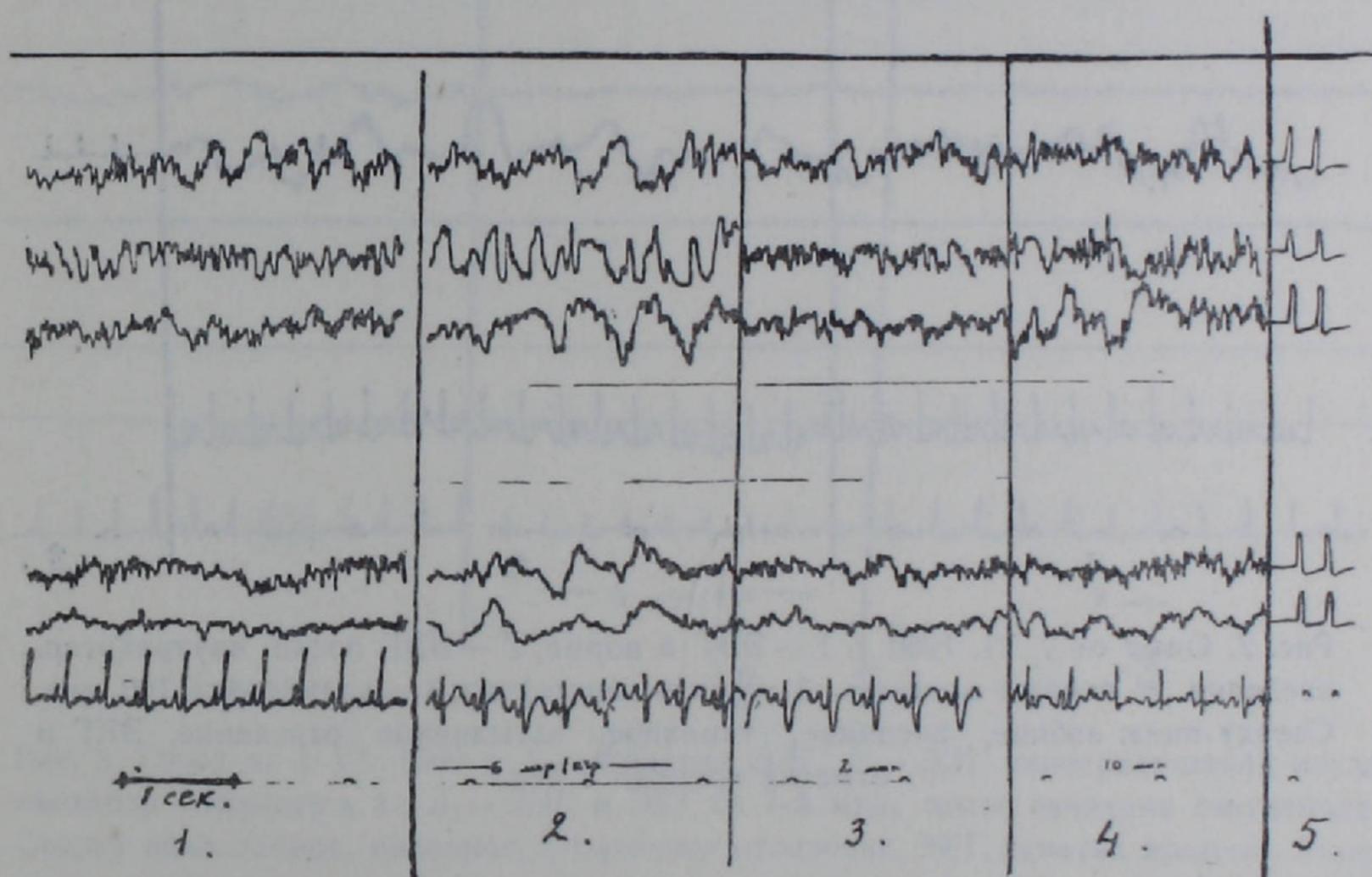


Рис. 1. Опыт от 2.III 1960 г. 1 — Фоновая ЭЭГ до введения ганглерона; 2 — ЭЭГ непосредственно после в/в введения 6 мг/кг ганглерона; 3 — на 2-й мин. после введения; 4 — на 10-й мин. после введения; 5 — калибровка 100 мкв. Сверху вниз: лобное, височное, теменное; два затылочных отведения; ЭКГ и отметка времени 1 сек.

наблюдали изменения в ЭКГ без явных изменений в ЭЭГ. Таким образом, было установлено, что при внутривенном введении ганглерона порог изменения ЭКГ более низкий по сравнению с порогом изменения ЭЭГ. Ганглерон меняет картину ЭЭГ вторично в результате изменения ЭКГ и нарушения мозгового кровообращения, тем более что ганглерон в дозе 3—5 мг/кг вызывает резкое падение кровяного давления (Акопян [1]).

Естественно, возникает вопрос, помимо вторичного влияния, оказывает ли ганглерон и первичное влияние на электрическую активность мозга. Для выяснения этого вопроса в серии опытов ганглерон вводили в сонную артерию. При внутриартериальном введении ганглерона наблюда-

лись случаи изменения ЭЭГ без явных изменений ЭКГ (рис. 2). В некоторых опытах нормальная ЭКГ восстанавливалась раньше ЭЭГ (рис. 3). Результаты этих опытов показывают, что электрическая активность мозга при действии ганглерона меняется не только вторично в резуль-

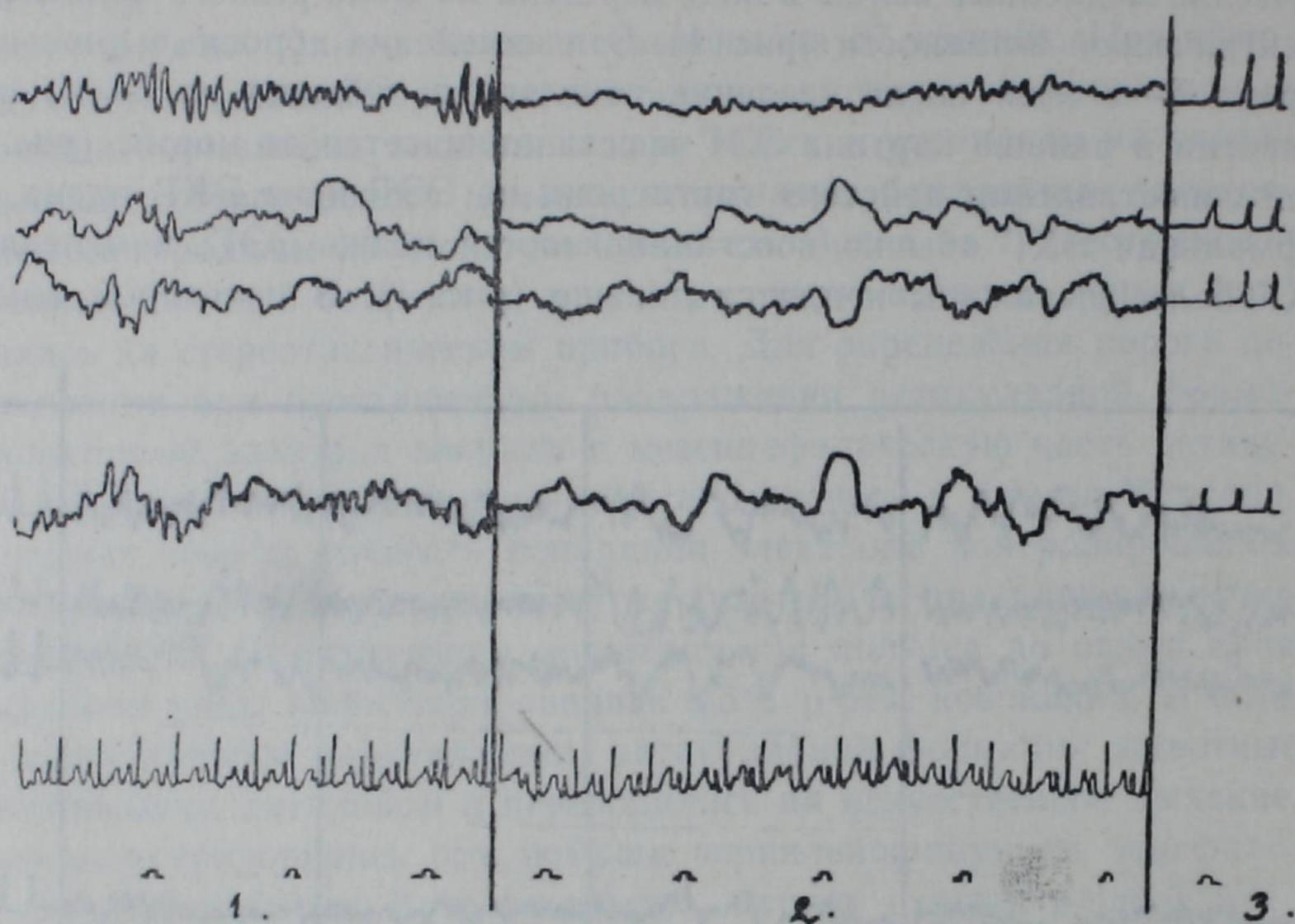


Рис. 2. Опыт от 7 VI. 1960 г. 1 — ЭЭГ в норме; 2 — ЭЭГ после внутриартер. введения в сонную артерию 3 мг/кг ганглерона; 3 — калибровка 100 мкв. Сверху вниз: лобное, височное, теменное, затылочное отведение, ЭКГ и отметка времени 1 сек.

тате периферического ганглиоблокирующего действия препарата и нарушения функции сердечно-сосудистой системы, но и первично в результате прямого и непосредственного действия ганглерона на центральную нервную систему.

Реакция пробуждения ЭЭГ. Установив первичное действие ганглерона на электрическую активность мозга и на функциональное состояние центральной нервной системы, мы решили выяснить, на какие ее структуры оказывает свое избирательное действие ганглерон. В настоящее время доказано (Moguzzi and Magoun [11]), что реакция пробуждения как в ЭЭГ, так и в поведении осуществляется активирующей ретикулярной формацией среднего мозга. Детальное изучение этой системы показало, что раздражение ретикулярной формации или ее продолжения в суб- и гипоталамусе заменяет медленные волны или веретена в ЭЭГ животного, находящегося в состоянии покоя, быстрой низковольтной активностью, названной десинхронизацией, или реакцией пробуждения, так как такие же изменения в ЭЭГ наблюдаются при пробуждении животного от сна. Известно также, что восходящая активирующая ретикулярная система состоит из адренэргического и холинэргического.

гического компонентов. Так как ганглерон блокирует избирательно Н-холинэргические синапсы центральной нервной системы, было важно выяснить его действие на реакцию пробуждения в ЭЭГ при электрическом раздражении ретикулярной формации среднего мозга. У каждого животного до введения ганглера определяли порог десинхронизации,

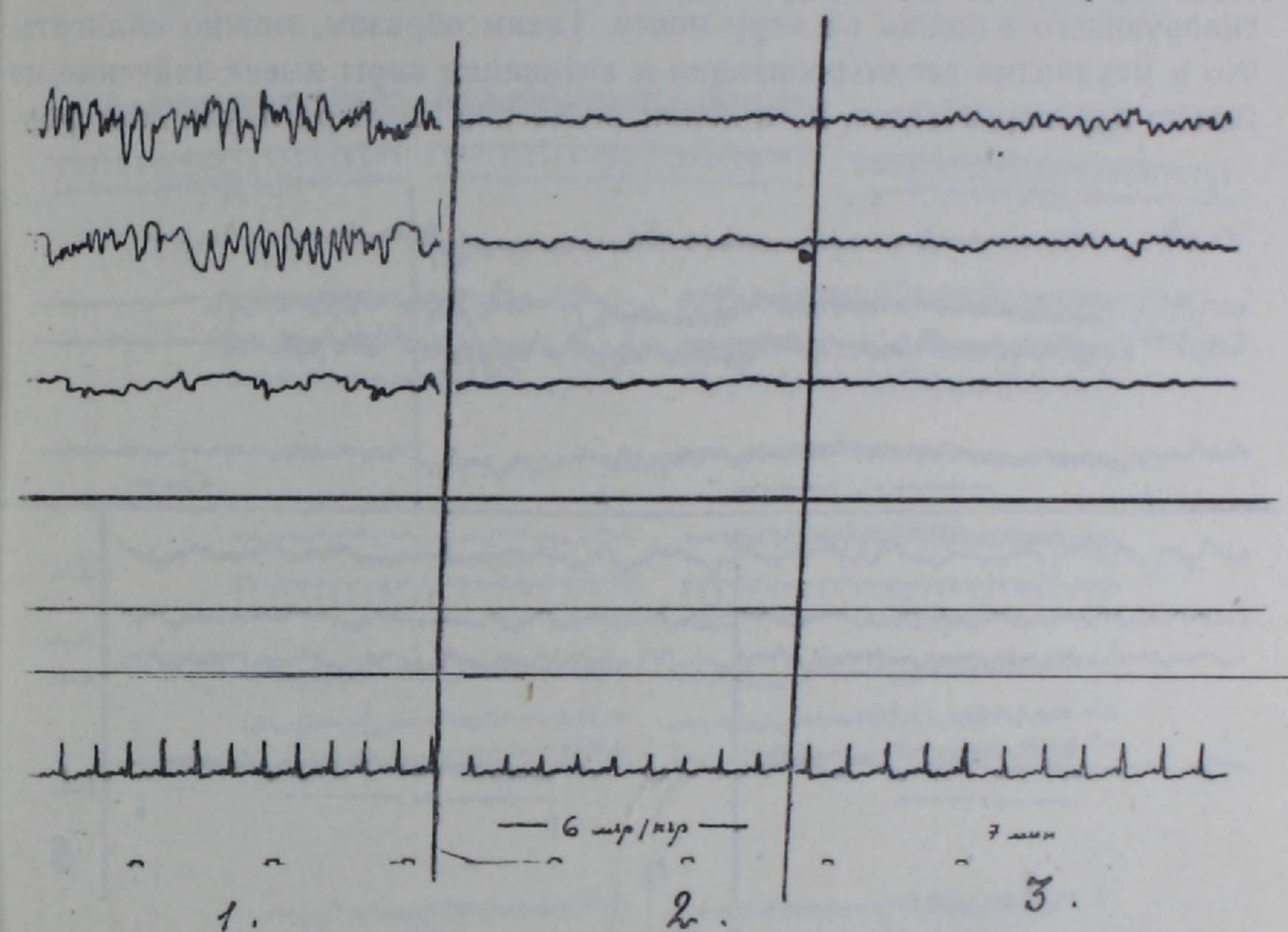


Рис. 3. Опыт от 1 VI. 1960 г. 1 — Фоновая ЭЭГ; 2 — ЭЭГ непосредственно после введения 6 мг/кг в. а.; 3 — ЭЭГ и ЭКГ на 7-й мин. после введения ганглера. Сверху вниз: лобное, височное, затылочное отведение, ЭКГ, отметка времени 1 сек.

т. е. порог, при котором раздражение ретикулярной формации заменяет медленные волны в ЭЭГ быстрой активностью. Потенциалы отводились из тех же корковых зон, как и при регистрации спонтанной активности. Ретикулярная формация среднего мозга раздражалась частотой 200 в 1 сек. в течение 3—5 сек. подпороговой, пороговой и надпороговой силой тока. Результаты опытов этой серии показали, что при внутриартериальном введении ганглера на фоне выраженной медленной активности в ЭЭГ порог десинхронизации повышается. Так, на рис. 4 показано, что если до ганглера раздражение ретикулярной формации силой тока 5 в. вызывает подавление медленных волн и появление быстрой активности, то после внутриартериального введения ганглера в дозе 3 мг/кг, 5 в. не оказывает никакого эффекта на ЭЭГ. Слабый эффект десинхронизации получается при силе тока 10 в.

В опытах с внутренним введением препарата, когда картина ЭЭГ быстро восстанавливается до нормы, изучение порога десинхронизации на 2—3 мин. после введения ганглера, когда фоновая электрическая активность мозга восстановлена до нормы, показывает, что реакция

пробуждения появляется с такой же отчетливостью, как и до введения ганглерона.

Результаты этих опытов показывают, что появление медленных волн от ганглерона отчасти связано с блокадой Н-холинореактивных структур ретикулярной формации и с подавлением ее восходящего активирующего влияния на кору мозга. Таким образом, можно полагать, что в механизме десинхронизации и активации коры имеет значение не только адренэргическое, но и холинэргическое звено ретикулярной фор-

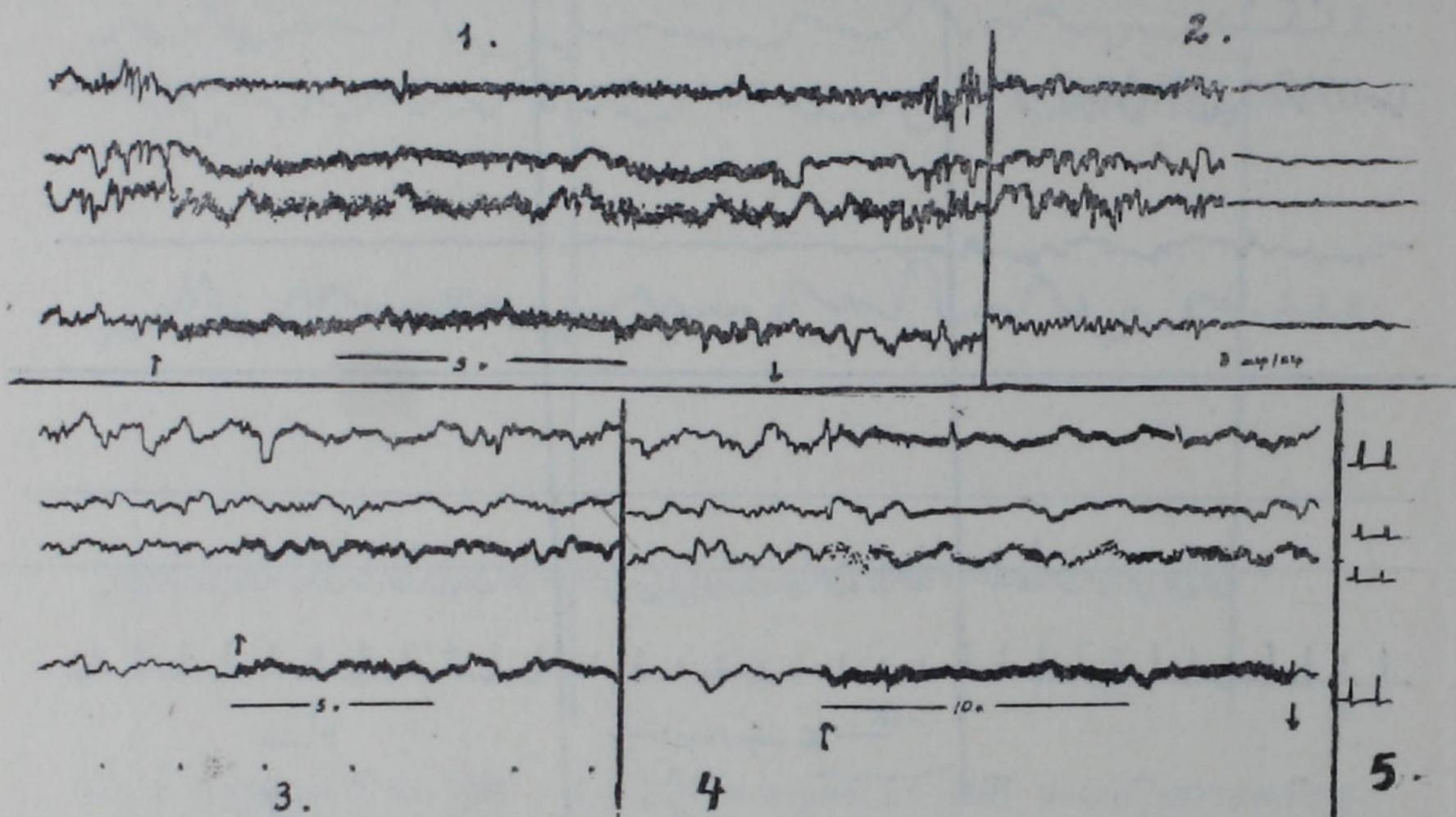


Рис. 4. Опыт от 3 VI. 1960 г. 1 — Десинхронизация ЭЭГ при раздражении ретикулярной формации (RF) среднего мозга силой тока 5 в. до введения ганглерона; 2 — ЭЭГ до и непосредственно после внутриартериального введения 3 мг/кг ганглерона; 3 — раздражение RF на 5-й мин. после введения ганглерона. Десинхронизация отсутствует; 4 — десинхронизация ЭЭГ при раздражении RF силой тока 10 в. на 7-й мин. после ганглерона; 5 — калибровка 100 рУ. Сверху вниз: лобное, височное, теменное и затылочное отведения.

мации. Видимо, полноценное кортико-ретикулярное взаимодействие осуществляется при наличии этих двух компонентов диффузной системы ретикулярного комплекса.

Корковая активность. Действие ганглерона на функциональное состояние корковых нейронов было изучено при помощи метода усвоения ритма световых мельканий и метода вызванных потенциалов коры при раздражении периферических нервов. В норме наибольшее по амплитуде усвоение ритма отмечалось у большинства животных в области 6—10 колебаний в 1 сек. и наилучшее—15—20. При применении ганглерона в случаях небольших изменений в ЭЭГ и быстрого ее восстановления функциональная лабильность корковых нейронов также быстро восстанавливается до исходного фона. Так как в этих случаях во время применения функциональной пробы ритмического светового раздражения ЭЭГ уже восстанавливается до нормы, то ритмическое световое раздра-

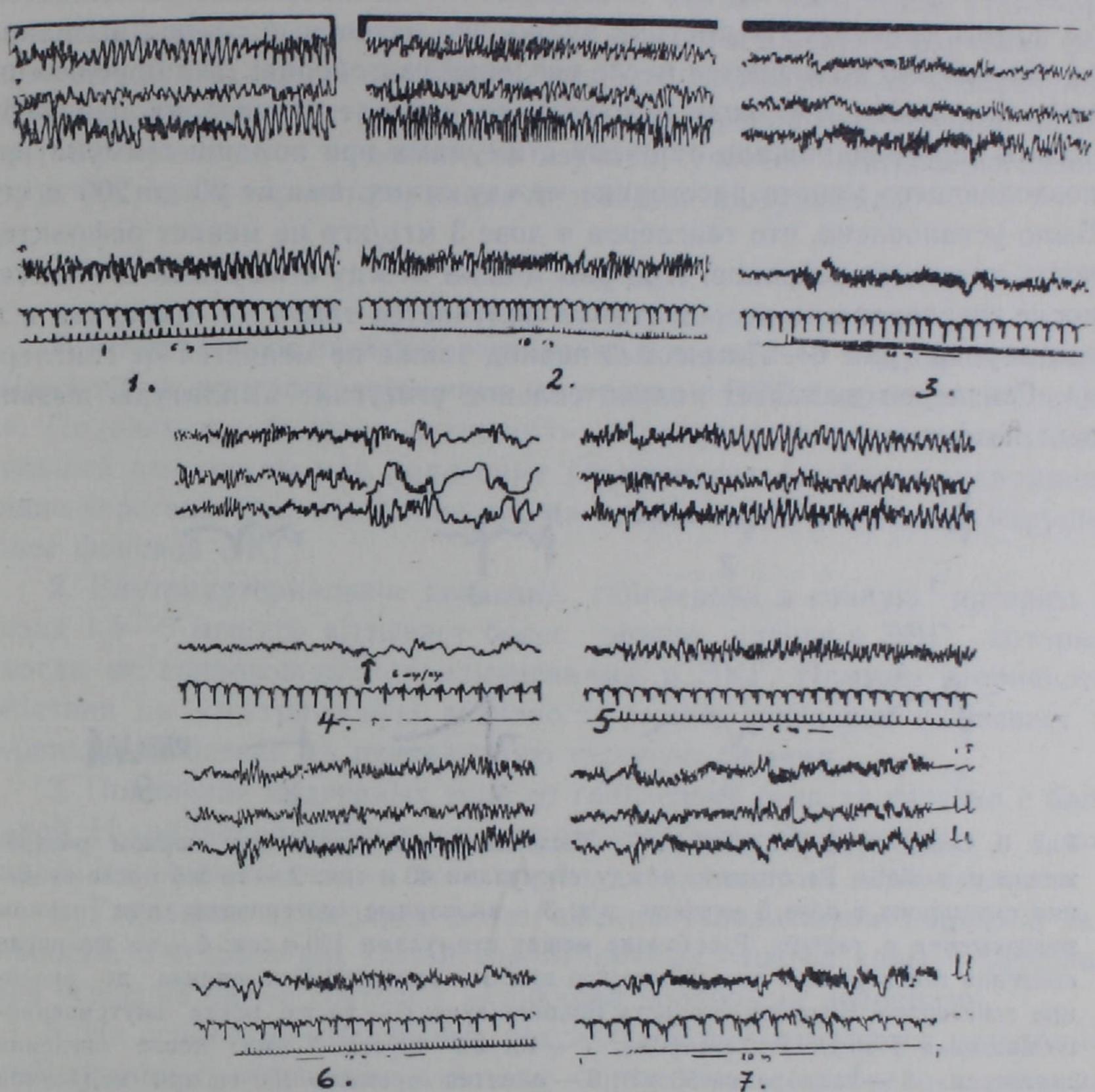


Рис. 5. Опыт от 25.II 1960 г. 1, 2, 3 — Усвоение ритма световых мельканий при частоте раздражения 6, 10 и 20 гц в норме; 4 — ЭЭГ до и непосредственно после внутриартериального введения 6 мг/кг ганглерона; 5, 6, 7 — усвоение ритма световых мельканий при частоте раздражения 6, 10 и 20 гц после введения ганглерона.

жение с частотой 6, 10 и 20 гц также хорошо усваивается корковыми нейронами, как и до введения ганглерона. При применении более высоких концентраций препарата на фоне патологических сдвигов в фоновой ЭЭГ ухудшается усвоение ритма световых мельканий. На рис. 5 приводится ЭЭГ после введения ганглерона в дозе 6 мг/кг. Во всех отведениях кора усваивает задаваемые ритмы световых раздражений хуже, чем в норме. Уменьшается амплитуда усвоения ритма, и нарушается соответствие частоты колебаний потенциалов мозга частоте световых мельканий.

В серии опытов было изучено влияние ганглерона на вызванные потенциалы коры при раздражении п. radialis. Внутривенное введение ганглерона в дозах 3—6 мг/кг вызывает выраженное угнетение амплитуды первичных ответов в проекционной зоне п. radialis. Спустя 5 мин.

после введения ганглерона амплитуда потенциала восстанавливается до нормы (рис. 6). Из рисунка видно, что латентный период вызванного потенциала не меняется после введения ганглерона. Для определения рефрактерности корковых нейронов до и после ганглерона периферический нерв раздражали парными стимулами при помощи стимулятора, позволяющего менять расстояние между стимулами от 20 до 200 м сек. Было установлено, что ганглерон в дозе 3 мгр/кгр не меняет рефрактерность корковых нейронов. При расстоянии между стимулами в 40 м сек. после ганглерона на второй стимул получается такой же ответ, как и до ганглерона (рис. 6). Латентный период также не меняется от ганглерона. Ганглерон вызывает только сильное угнетение амплитуды вызванных потенциалов.

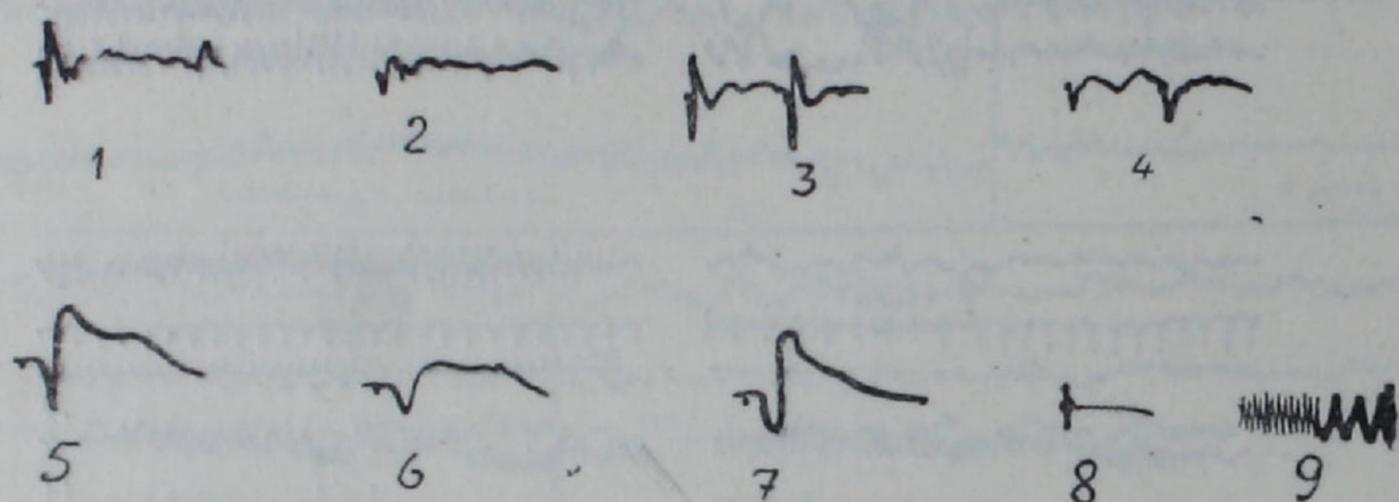


Рис. 6. Опыт от 9 VI. 1960 г. 1 — Вызванные потенциалы при парном раздражении п. *radialis*. Расстояние между стимулами 40 м сек; 2 — то же после введения ганглерона в дозе 6 мгр/кгр в/в; 3 — вызванные потенциалы при парном раздражении п. *radialis*. Расстояние между стимулами 120 м сек; 4 — то же после введения ганглерона в дозе 6 мгр/кгр в/в; 5 — вызванный потенциал до введения ганглерона. Большая скорость пробега луча; 6 — то же после внутривенного введения 6 мгр/кгр ганглерона; 7 — то же спустя 7 мин. после введения ганглерона; 8 — калибровка 50 рУ; 9 — отметка времени 100 гц при медленной развертке и 100 гц при быстрой развертке.

Таким образом, изучение вызванных потенциалов коры и усвоения ритма световых мелканий показало, что ганглерон меняет функциональное состояние коры и в больших дозах подавляет корковую активность. Ухудшается лабильность корковых нейронов и в результате задаваемые ритмы световых раздражений усваиваются хуже, чем в норме. Угнетаются первичные корковые ответы при раздражении периферических нервов. Все это доказывает, что ганглерон подавляет корковую активность, вероятно, в результате блокирования холинэргических структур коры головного мозга.

Результаты наших исследований дают возможность выяснить некоторые стороны механизма действия ганглерона. Терапевтическая активность ганглерона при стенокардии обусловлена не только его периферическим ганглиоблокирующим действием, но и влиянием его на центральную нервную систему. Подавляя повышенную возбудимость холинэргических структур высших вегетативных центров в коре и в подкорке и тем самым восстанавливая нормальный баланс возбуждательного и тормозного процессов, ганглерон, видимо, снимает патологическую

центробежную импульсацию, лежащую в основе патогенеза стенокардии. Наши исследования представляют интерес и в аспекте изучения физиологии ретикулярной формации, так как избирательное выключение Н-холинореактивных структур центральной нервной системы при помощи ганглерона дало возможность изучить участие холиноэргических структур ретикулярной формации в реакции пробуждения.

В ы в о д ы

1. Внутривенное введение ганглерона в дозах 2—6 мг/кг вызывает выраженные, но кратковременные изменения в ЭЭГ бодрствующей кошки. Подавляется быстрая активность, и появляются медленные волны большой амплитуды или медленные ритмические колебания, напоминающие веретена. Эти изменения всегда сопровождаются резким нарушением фоновой ЭКГ.

2. Внутриаартериальное введение ганглерона в сонную артерию в дозах 1,5—6 мг/кг вызывает более резкие сдвиги в ЭЭГ, которые иногда не сопровождаются изменениями в ЭКГ. Помимо вторичного действия на электрическую активность мозга, ганглерон оказывает и первичное действие на центральную нервную систему.

3. Появление медленных волн от ганглерона отчасти связано с блокадой Н-холинореактивных структур ретикулярной формации и с подавлением ее восходящего активирующего влияния на кору мозга.

4. Ганглерон в больших дозах вызывает подавление корковой активности. Уменьшается амплитуда первичных ответов коры и ухудшается усвоение ритма световых мельканий корковыми нейронами.

5. На основании полученных результатов высказываются некоторые соображения о механизме действия ганглерона, а также о структуре восходящей активирующей системы ретикулярной формации.

Институт физиологии

им. акад. Л. А. Орбели,

Институт тонкой

органической химии АН АрмССР

Поступило 28.11 1961 г.

Ս. Ն. ՀԱՍՐԱԹՅԱՆ, Հ. Գ. ԲԱՎԱՎԱԶՅԱՆ, Զ. Ա. ՎԱՀՐԱՄՅԱՆ, Ն. Ա. ԳԱՍՊԱՐՅԱՆ

ԳԱՆԳԼԵՐՈՆԻ ԱԶԳԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ՈՒՂԵՂԻ ԲԻՈՊՈՏԵՆՑԻԱԼՆԵՐԻ ՎՐԱ

Ա մ փ ո փ ու մ

Առույգ կատվի մոտ գանգլերոնի 2—6 մգ/կգ ներերակային սրսկումը առաջ է բերում էէԳ-ի արտահայտված, սակայն կարճատև փոփոխություն: Ճնշվում է արագ ակտիվությունը և առաջանում են մեծ ամպլիտուդայի դանդաղ ալիքներ, կամ իլիկը հիշեցնող ռիթմիկ տատանումներ: Այդ փոփոխությունները միշտ ուղեկցվում են ֆոնային խիստ խանգարումներով:

Գանգլերոնի ներզարկերակային սրսկումը (1,5—6 մգ/կգ) առաջացնում է էէԳ-ի ավելի արտահայտված փոփոխություն, որը երբեմն չի ուղեկցվում էէԳ փոփոխությամբ: Գանգլերոնը, ուղեղի էլեկտրական ակտիվության վրա երկրոր-

դային ազդեցության հետ միասին, ունի նաև առաջնային ազդեցություն կենտրոնական նյարդային համակարգության վրա:

Գանգլերոնից դանդաղ ալիքների առաջացումը մասնակիորեն կապված է ցանցանման գոյացության ն-խոլինորեակտիվ կառուցվածքների և ուղեղի կեղևի վրա նրա վերընթաց ակտիվության ճնշման հետ:

Գանգլերոնի մեծ դոզաները առաջացնում են կեղևային ակտիվության ճնշում, փոքրանում է կեղևի առաջնային պատասխանների ամպլիտուդան և վատանում է կեղևային նեյրոնների լուսային ռիթմի յուրացումը:

Ստացված տվյալների հիման վրա արտահայտվում է որոշ տեսակետ գանգլերոնի գործունեության մեխանիզմի և ցանցանման գոյացության ակտիվացնող վերընթաց համակարգության կառուցվածքի մասին:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Акопян Н. Е. См. кн. Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1959, стр. 51.
2. Михельсон М. Я., Рожкова Е. К., Саватеев Н. В. Бюллетень exper. биол. и мед., 1954, 37 (2), 7.
3. Михельсон М. Я. См. кн. Ганглерон и опыт его клинического применения. Ереван, 1959, стр. 128.
4. Мнджоян А. Л., Африкян В. Г., Григорян М. Т. ДАН АрмССР, 1954, 18, 75.
5. Chatfield P. O. and Purpura D. P. EEG and Clin. Neurophysiology, 1954, v. VI, № 2.
6. Killam E. K. and Killam K. F. Brain mechanisms and drug action. Illinois, 1957, p. 71.
7. Killam E. K. and Killam K. F. J. Pharm. and exp. therap., 1956, v. 116, № 1, p. 35.
8. Longo V. G., Berger G. P. and Bovet D. J. Pharm. and. exp. therap., 1954, v. III, № 3.
9. Longo V. G. Experientia, 1955, 11, p. 76.
10. Magoun H. W. The Waking Brain, Illinois, 1958.
11. Moruzzi G. and Magoun H. W. EEG and Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 455—473.
12. Himwich H. E. and Rinaldi F. Brain mechanisms and drug action. Illinois, 1957, p. 15.
13. Rothballer A. B. EEG and Clin. Neurophysiol., 1956, v. VIII, № 4.