

З. А. ВАГРАМЯН

О ХОЛИНЭРГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ ТАЛАМО-КОРКОВЫХ ПРОЕКЦИОННЫХ СИСТЕМ

(сообщение I)

Влияние системного введения Н- и М-холинолитических веществ на вызванные потенциалы коры и таламуса

Концепция о холинэргической природе неспецифического таламуса была высказана Бредли [10]. Однако в настоящее время неясно, какие холинэргические структуры имеются на диэнцефалическом уровне и являются ли они продолжением холинэргических структур мезенцефалической ретикулярной формации, которая, как известно, преимущественно М-холинэргична.

Согласно исследованиям Куртис и Девис [14], холинэргические рецепторы в пределах таламуса представляют промежуточный тип между Н- и М-холиночувствительными синапсами. Нейрофармакологические исследования С. В. Аничкова [1], О. Г. Баклаваджяна [4] и др. с изучением действия атропина на таламическую реакцию «вовлечения» показали наличие М-холинэргических синапсов в неспецифической системе таламуса.

Гистохимические наблюдения Фольберг и Вогт [15] показали, что специфический таламический нейрон восходящих путей не холинэргичен. Эта точка зрения была подтверждена нейрофармакологическими исследованиями С. В. Аничкова [1] при изучении действия центральных холинолитиков на корковые ответы со специфических ядер зрительного бугра, а также З. А. Ваграмяна [5] при исследовании действия атропина на реакцию последействия (afterdischarge), приписываемую специфическим таламо-корковым путям [11, 19, 21]. Андерсен и Куртис [9] при изучении таламического вентробазального комплекса электрофоретическим методом обнаружили, что атропин, понижающий чувствительность к ацетилхолину, не влиял на электрические разряды клеток. Их данные подтвердили, что медиальная петля (lemniscus) не холинэргична.

В. Б. Прозоровским методом вызванных потенциалов была изучена специфическая афферентная система коры [6], где исследовалось действие атропина, никотина и др. препаратов на первичный ответ коры. На основании этих исследований был сделан вывод, что в формировании первичного ответа коры головного мозга принимают участие М- и Н-холинореактивные нейроны коры. Ряд авторов [22, 23] также исследовал влияние эрготропных и трофотропных веществ на ЭЭГ и на потенциалы

коры мозга, вызванные раздражением ретикулярной и интраламинарной группы ядер таламуса. Таламический уровень специфических афферентов в этих работах не был исследован.

Таким образом, вопрос о наличии двух систем (холинэргическая и нехолинэргическая) на одном и том же диэнцефалическом уровне также требует в настоящее время детальных исследований и дальнейших доказательств. Выяснению этих вопросов посвящено настоящее исследование холинэргических структур корково-таламических уровней с помощью вызванных потенциалов, отводимых от коры головного мозга, специфического ядра таламуса (VPL) и неспецифического таламического ядра (СМ) при периферическом раздражении.

Опыты проводились на 20 кошках в остром опыте. Операция производилась под эфиром, по прохождении которого животное обездвигивалось α -тубокурарином при искусственном дыхании. Запись биопотенциалов производилась на 4-лучевом катодном осциллографе. Регистрировались ЭЭГ коры и подкорки (ядер таламуса), а также вызванный первичный 2-й соматосенсорной зоны коры мозга (S_2), вызванный ответ специфического таламического ядра *ventralis posterior lateralis* (VPL) и неспецифического таламического ядра *centrum medianus* (СМ). Потенциалы отводились с поверхности коры монополярно с помощью серебряных шариковых электродов. Из подкорки вызванный потенциал отводился также монополярно стальным изолированным электродом в 300 микрон с помощью стереотаксического прибора по координатам атласа Джаспера, Аймон-Марсана (VPL—F=9; L=6,5; v=2; СМ—F=7; L=3; v=1).

Для получения вызванных потенциалов раздражался седалищный нерв одиночными прямоугольными импульсами стимулятора напряжением в 3—4 в, длительностью 0,5—1 мсек. Для введения препаратов канюлировалась бедренная вена. Вводились М- и Н-холинолитические препараты: атропин (1—2 мг/кг) и ганглерон (4—6 мг/кг). В конце опытов, после электролитического разрушения ядер таламуса, гистологически определялась локализация электрода.

При раздражении седалищного нерва во второй соматосенсорной зоне коры мозга регистрируется двухфазный первичный ответ с латентным периодом 8—12 мсек. При этом в специфическом ядре таламуса (VPL) возникает двухфазный потенциал на 2—3 мсек раньше, чем в коре, а в неспецифическом ядре (СМ) афферентный импульс, проходящий через множество цепей короткоаксонных полисинаптических путей ретикулярной формации, вызывает ответ, имеющий более длительный латентный период (на 5—6 мсек больше, чем первичный корковый).

Наблюдения показали, что внутривенное введение атропина в дозе 1—2 мг/кг увеличивает первичный корковый ответ (как положительную фазу (рис. 1, 2б), так и отрицательную (рис. 2, 2а)), не меняя его латентного периода. Аналогичные результаты были получены В. Б. Прозоровским [6] при внутривенном введении и О. Г. Баклаваджяном [3] при местной аппликации на кору. Согласно нашим данным, увеличение вызван-

ного потенциала конечной инстанции специфического пути—коры на фоне действия атропина сопровождается увеличением амплитуды потенциала этого же пути на уровне таламического реле (VPL) (рис. 1, 2а). Очевидно, внешним выражением действия атропина на всем протяжении специфического пути является увеличение потенциалов, которое, однако, может иметь различное происхождение в зависимости от генеза потенциалов на различных уровнях. Скрытый период этого таламического ответа остается неизменным до и после введения препарата (8 мсек).

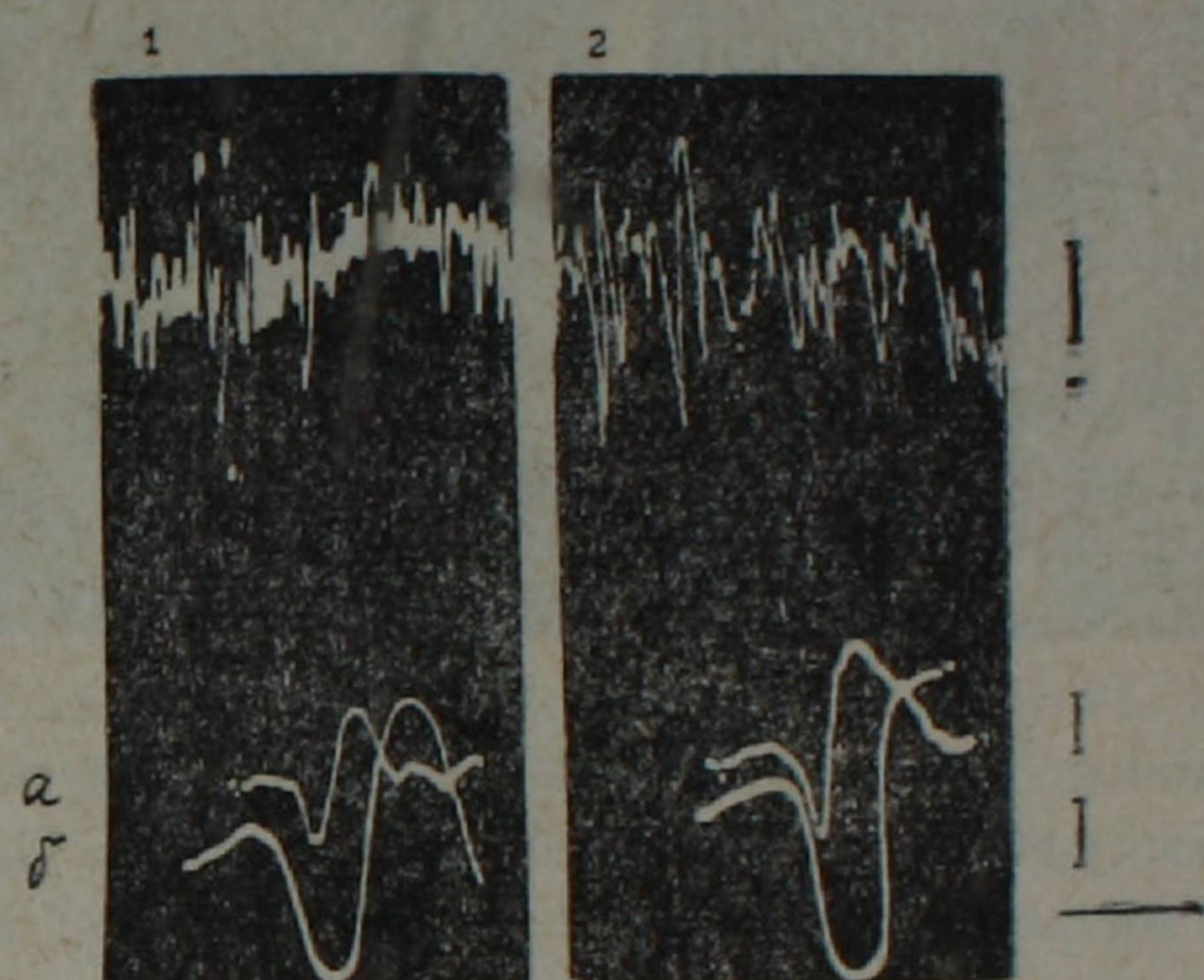


Рис. 1. Влияние атропина на вызванный потенциал из VPL (а) и первичный корковый ответ (б) при раздражении седалищного нерва. Контролем служит ЭЭГ коры. 1 — норма. 2 — спустя 15 мин. после введения атропина по 2 мг/кг в/в. Калибровка равна 50 мкв, отметка времени — 20 мсек.

В отличие от специфического пути изменения, связанные с неспецифическим таламусом (СМ), при введении атропина (в дозе 1—2 мг/кг) выявили противоположную картину: в течение одного часа положительная фаза вызванного потенциала уменьшается. В конце опыта имеется сильно угнетенный ответ в неспецифическом таламусе (рис. 2, 2б), в то время как в коре фигурирует четко выраженный двухфазный первичный потенциал (рис. 2, 2а). Этим самым специфический корковый ответ указывает, что угнетение неспецифического ответа не обусловливается ухудшением функционального состояния, а является специфическим атропиновым эффектом для неспецифической системы таламуса. Скрытый период неспецифического таламического ответа увеличивается на 1—2 мсек в отличие от специфического пути.

Противоположный эффект оказывает ганглерон на СМ (в дозе 4—5 мг/кг). Имеющийся в норме потенциал увеличивается.

При внутривенном введении ганглерона (4 мг/кг) первичный корковый ответ, не меняя скрытого периода, также увеличивается в положительной и отрицательной фазах (рис. 2, 3), сохраняя увеличенную конфигурацию в течение часа и более, несмотря на то, что согласно литературным данным [2, 3, 5], действие ганглерона на ЭЭГ коры сохраняется

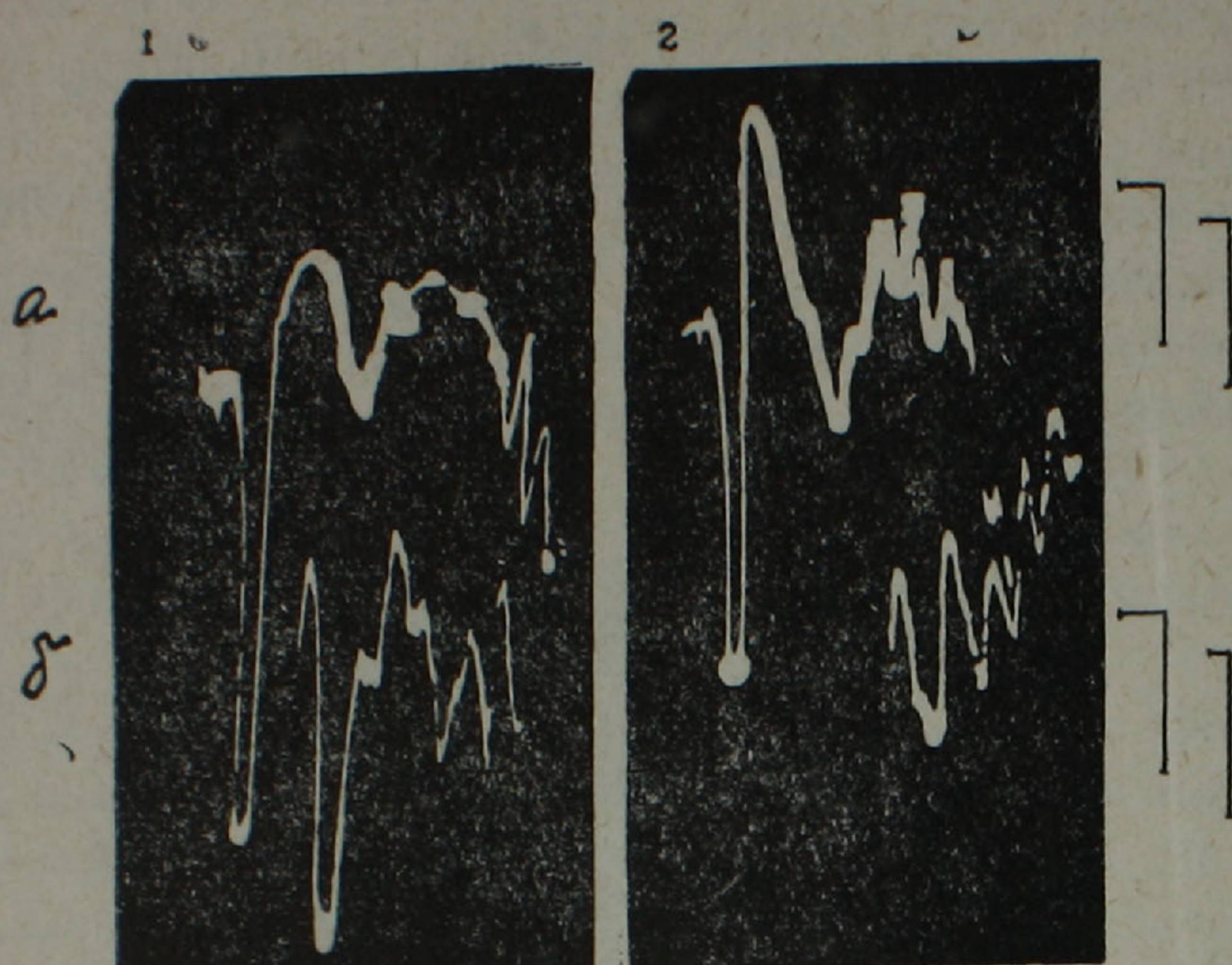


Рис. 2. Влияние атропина на вызванный потенциал из СМ (б). Контролем служит первичный корковый ответ (а). 1 — норма. 2 — спустя 40 мин. после введения атропина по 2 мг/кг в/в.

5—10 мин. Наши предыдущие электроэнцефалографические исследования не выявили различий между специфическим и неспецифическим таламусом в отношении действия холинолитических препаратов. Атропин в дозе 0,7—1,5 мг/кг одновременно и с одинаковой силой блокировал быструю активность обоих таламических ядер (рис. 4а, б).

Согласно общепринятому в настоящее время представлению, первичный корковый ответ является постсинаптическим потенциалом [8].

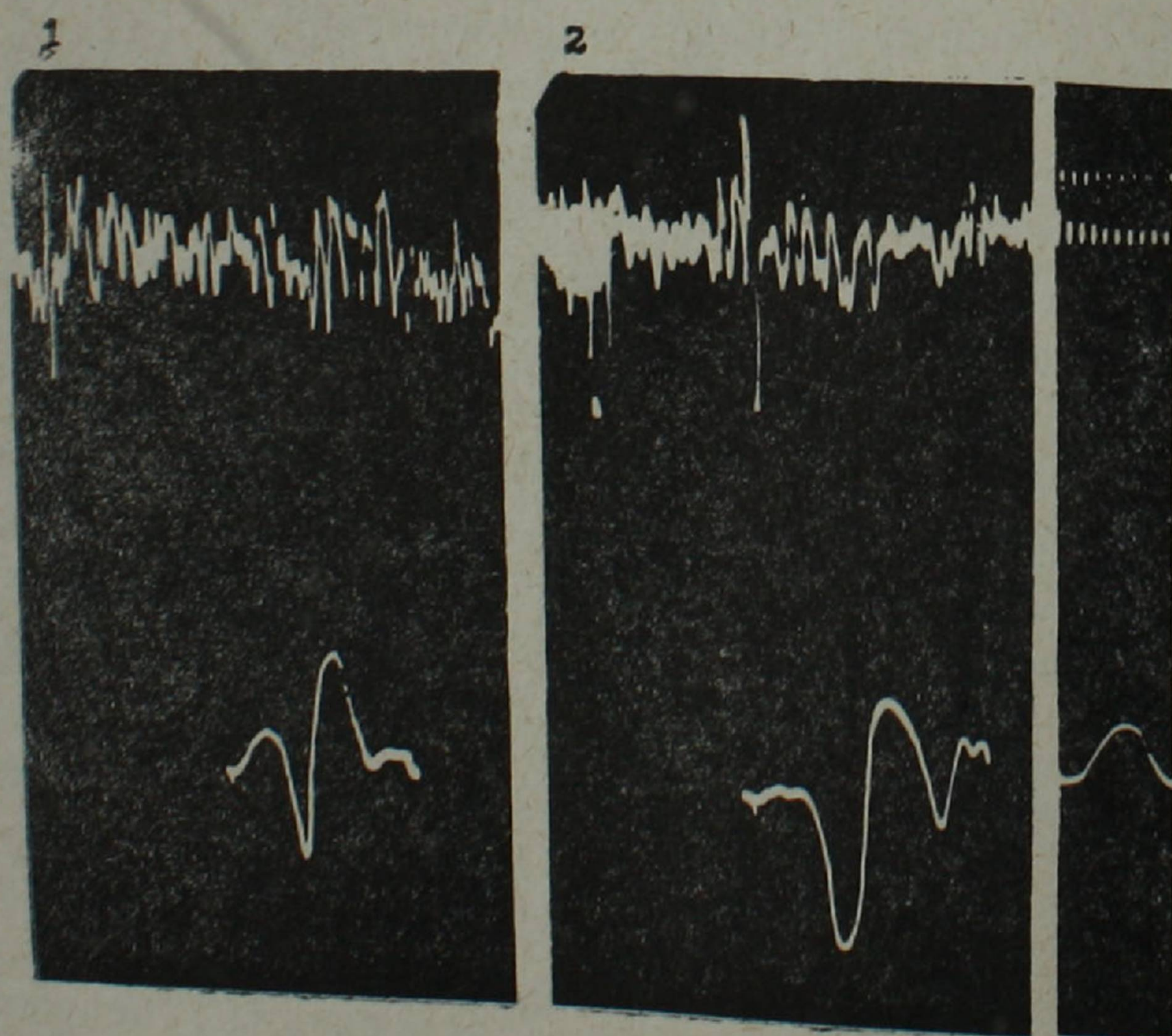


Рис. 3. Влияние ганглерона на первичный корковый ответ. 1 — норма. 2 — спустя 20 мин. после введения ганглерона по 4 мг/кг в/в.

Следовательно, амплитуда положительной и отрицательной фаз первичного ответа отражает изменения холинэргических структур специфических проекций исключительно на корковом уровне. Неизменность скрытого периода первичного коркового ответа до и после введения атропина свидетельствует о неизменности функционального состояния специфических таламических нейронов [7]. Это дает основание думать, что специфический путь на уровне таламуса не подвержен холинолитическому действию (рис. 5).

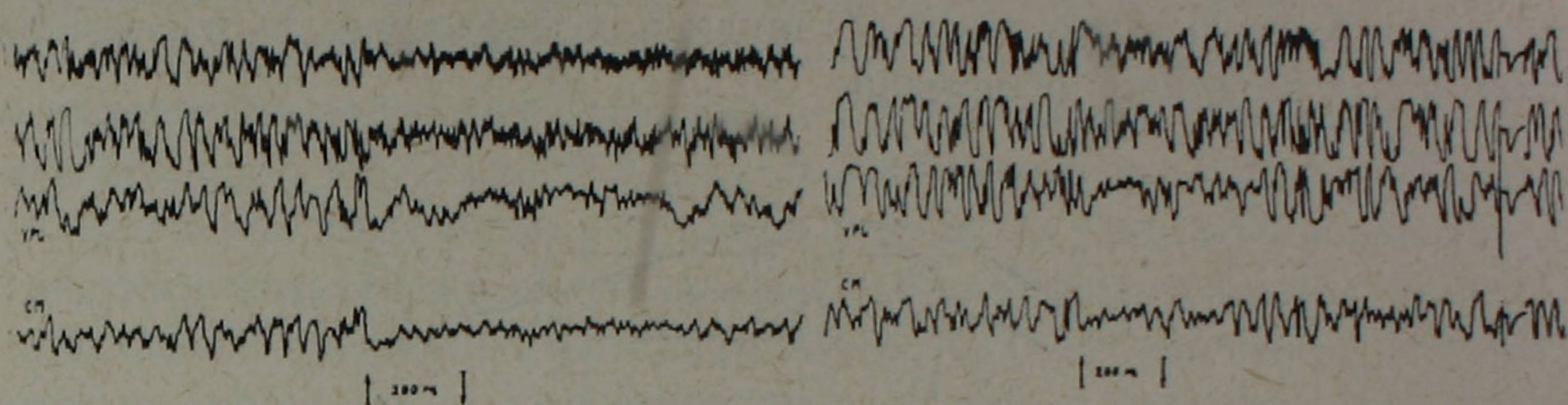


Рис. 4. Влияние атропина на ЭЭГ таламических ядер (VPL и CM). Сверху вниз: ЭЭГ соматосенсорной зоны коры, ЭЭГ зрительной коры, ЭЭГ VPL, ЭЭГ CM. а) на фоне действия атропина по 0,7 мг/кг, б) на фоне действия атропина по 1,5 мг/кг. Стрелками указано начало и конец раздражения седалищного нерва 200 в сек.

Анализ таламического вызванного ответа интересно рассмотреть в свете работ некоторых авторов [13, 17, 20], согласно которым таламический потенциал состоит из двух компонентов; положительная фаза — пресинаптического происхождения (суммарная активность быстрых положительных пиков окончаний аксонов лемнисковых путей (рис. 5, а), т. е. изменения положительной фазы этого потенциала должны говорить о холинэргической природе лемнисковых терминалий или, точнее, специфических путей каудальнее таламуса, но не о нейронах таламуса. А отрицательная фаза таламического ответа, имеющая постсинаптическое происхождение (рис. 5, б), представляет собой разряд таламических нейронов и отражает таламо-корковые взаимоотношения. Таким образом, если увеличение амплитуды положительной фазы ответа специфического таламуса (VPL) на фоне действия атропина говорит о холинэргической чувствительности субталамической части специфического пути, то увеличение отрицательной фазы, на наш взгляд, может быть приписано постсинаптическому таламо-корковому нейрону.

Легко поддается интерпретации угнетение ответа в неспецифическом таламусе (CM) и увеличение его скрытого периода. Эти изменения имеют место в результате блокады холинэргических синапсов мезодиэнцефалической ретикулярной формации при внутривенном введении атропина (рис. 5).

Может быть затронут и другой интересный факт, подлежащий обсуждению: почему атропиновый эффект проявляется в виде «облегчения» на синапсах специфических путей и в виде угнетения на синапсах неспецифических путей? При изучении «облегчающего» действия атропина (при

местной аппликации на кору) были основания предположить [12] о наличии двух видов холинэргических синапсов (возбуждающих и тормозящих) и приписать это «облегчение» блокаде атропином тормозных нейронов.

У нас сложилось впечатление, что «облегчение» при внутривенном введении не есть специфический атропиновый эффект. По данным ряда авторов [16, 18], известно, что ретикулярная формация осуществляет тормозное влияние на проведение возбуждений по «специфическим» сенсорным путям. По-видимому, когда снимается это «тормозное» влияние в результате блокады атропином ретикулярной формации, то в специфических путях наступает облегчение.

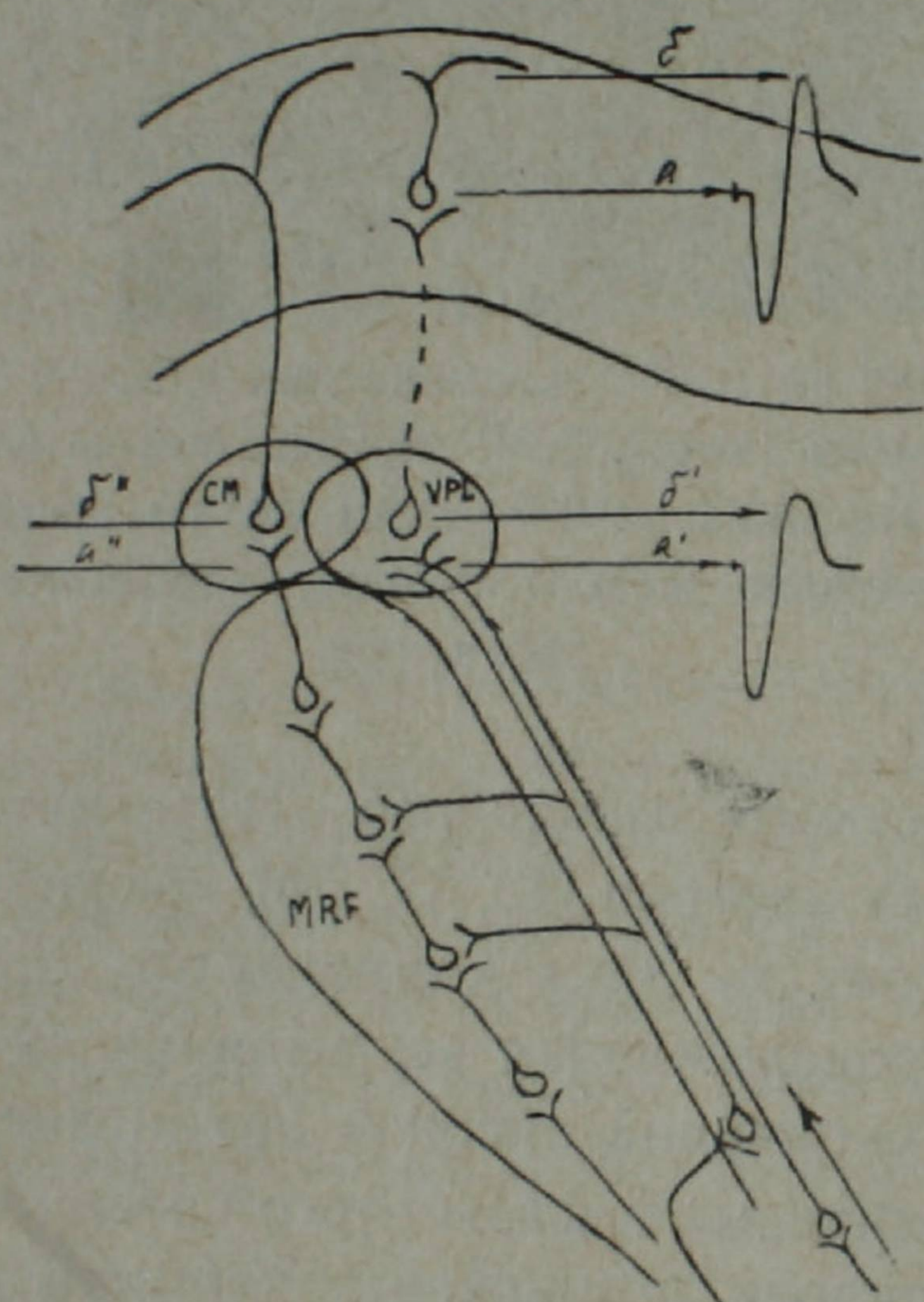


Рис. 5. Пути и происхождение коркового и таламического вызванного потенциала. а) положительная фаза первичного коркового потенциала, обусловленная электрической реакцией тел корковых нейронов; б) отрицательная фаза первичного коркового потенциала, обусловленная электрической активностью дендритов корковых клеток. Обе фазы коркового потенциала — постсинаптического происхождения. а' — положительная фаза таламического вызванного потенциала (специфическое ядро) пресинаптического происхождения; б' — отрицательная фаза таламического вызванного потенциала постсинаптического происхождения; а'' и б'' — положительная и отрицательная фазы таламического вызванного ответа в неспецифическом ядре. Пунктиром обозначен нехолинэргический специфический таламический нейрон.

Настоящее исследование показало, что метод вызванных потенциалов более тонок для качественной дифференцировки чувствительностей специфического и неспецифического ядер таламуса к холинолитикам по сравнению с ЭЭГ изучением, однако он также имеет свои трудности ана-

лиза, что не позволяет делать четкие заключения. Надо думать, что последующие внутримозговые локальные инъекции препаратов в исследуемые ядра внесут ясность в наши представления.

В ы в о д ы

1. Первичный корковый ответ увеличивается при внутривенном введении атропина (1—2 мг/кг) и ганглерона (4—5 мг/кг), не меняя латентного периода, что подтверждают данные, говорящие об участии М- и Н-холинэргических корковых структур в этих изменениях.

2. Специфический таламический ответ (VPL) также увеличивается в положительной и незначительно в отрицательной фазе на фоне действия атропина (1—2 мг/кг) без изменений латентного периода. Имеющиеся изменения амплитуды фаз потенциала могут быть приписаны холинэргическим изменениям не самих нейронов таламуса, а выше и ниже лежащих частей специфического пути. На основании неизменности скрытого периода первичного коркового ответа можно думать, что таламический нейрон специфического пути не холинэргичен.

3. Неспецифический таламический ответ (СМ) угнетается на фоне действия атропина (1—2 мг/кг) с удлинением скрытого периода на 1—2 мсек, что говорит о наличии М-холинэргических синапсов в ретикулярной формации таламуса.

Институт физиологии
АН АрмССР

Поступило 19/VI 1965 г.

Զ. Ա. ՎԱՀՐԱՄՅԱՆ

ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԹԱԼԱՄՈ-ԿԵՂԵՎԱՅԻՆ ՊՐՈՅԵԿՏԻՈՆ ՍԻՍՏԵՄՆԵՐԻ ԽՈՒՆԵՐԳԻԿ ԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԻ ՄԱՍԻՆ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ներկա ուսումնասիրությունը մեզ հանգեցրեց հետևյալ եզրակացություններին՝

1. Առաջնային կեղևային պատասխանը, հարուցված իշիատիկ ներվի զրգոումից, մեծացնում է իր ամպլիտուդան ատրոպինի (1—2 մգ/կգ) և գանգլերոնի (4—5 մգ/կգ) ներերակային ներարկման ժամանակ՝ անփոփոխ թողնելով թաքնված շրջանը:

2. Ատրոպինի ներարկման ժամանակ (1—2 մգ/կգ) թալամուսի «սպեցիֆիկ» կորիզի (VPL) պատասխանի աննշան մեծացումը և թաքնված շրջանի անփոփոխ մնալը թույլ են տալիս ենթադրել, որ «սպեցիֆիկ» ուղու թալամուսի նեյրոնը խոլիներգիկ չէ:

3. Դրան հակառակ, թալամուսի «ոչ սպեցիֆիկ» կորիզի (СМ) պատասխանը զգալի նվազում է ատրոպինի ներերակային ներարկման հետևանքով (1—2 մգ/կգ), որը անկասկած վկայում է «մ»-խոլիներգիկ սինապսների առկայության մասին՝ թալամուսի ռետիկուլյար ֆորմացիայի մեջ:

ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков С. В. Тезисы докладов XX съезда физиологов, т. I. Ереван, 1964, стр. 31.
2. Асратян С. Н., Баклаваджян О. Г., Ваграмян З. А., Гаспарян Н. А. Известия АН Арм. ССР (мед. н.), 1961, 5, стр. 3
3. Баклаваджян О. Г. ДАН Арм. ССР, 1962, т. XXXV, 4, стр. 185.
4. Баклаваджян О. Г. Журнал экспериментальной и клинической медицины, 1964, 1, стр. 9.
5. Ваграмян З. А. Тезисы докладов XX съезда физиологов, т. 2. Ереван, 1964, стр. 135.
6. Прозоровский В. Б. Материалы X Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, стр. 61.
7. Ройтбак А. И. Труды Грузинского института физиологии. Тбилиси, 1956, стр. 71.
8. Ройтбак А. И. Основные вопросы электрофизиологии центральной нервной системы. Киев, 1962.
9. Andersen P. and Curtis D. R. Acta Physiol., Scand., 61, 101, 1964.
10. Bradley P. B. Reticular Formation of the Brain, Boston, 1958.
11. Chang H. T. Journal Neurophysiol., 13, 235, 1950.
12. Chatfield P. O., Purpura D. P. EEG and Clin. Neurophysiol., 6, 287, 1954.
13. Cohen M., Grundfest H. J. Neurophysiol., 17, 193, 1954.
14. Curtis D. R. and Davis R. J. Physiol. (London), 165, 62, 1963.
15. Feldberg W. and Vogt M. J. Physiol. (London), 107, 372, 1948.
16. Hagbarth K. E. and Kerr D. J. R. J. Neurophysiol., 17, 295, 1954.
17. Hunt W. S. and O'Leary J. Z. J. Comp. Neurol., 97, 491, 1952.
18. Kerr D. J. R. and Hagbarth K. E. J. Neurophysiol., 18, 362, 1955.
19. Krnjevic K. and Phyllis J. W. J. Physiol. (London), 166, 276, 1963b.
20. Marshall W., Woolsey C. N. and Bard P. J. Neurophysiol., 4, 1, 1941.
21. Morison R. S., Dempsey E. W. Am. J. Physiol., 138, 297, 1943.
22. Monnier M., Kalberer M. and Krupp P. Exper. Neurol., 2, 271, 1960.
23. Tissot R. and Monnier M. EEG and Clin. Neurophysiol., 11, 675, 1959.