ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՀ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
АКАДЕМИЯ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Էքսպեր. և կլինիկ. բժշկ. հանդես

XX, № 4, 1980

Журн. экспер. и клинич. медицины

УДК 612.82.014.42

А. С. КАЗАРЯН

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА $Л_1$ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

С целью выяснения механизма стимулирующего действия препарата $Л_1$ на центральную нервную систему было изучено его влияние на биоэлектрическую активность головного мозга в хронических экспериментах на кроликах с вживленными электродами в область коры и гипоталамуса.

Предполагается, что механизм действия препарата $Л_1$ заключается в основном в стимуляции неспецифической восходящей афферентной системы мозга.

Растительные стимуляторы адаптогенного действия (элеутерококк, женьшень, лимонник китайский) находят широкое применение для снятия утомления, ускорения выработки адаптивных механизмов, устранения последствий стресса на организм и общего тонизирующего действия. Подобные свойства обнаружены у препарата $Л_1$, выделенного в секторе природных соединений Института тонкой органической химии АН Арм. ССР из корней одного из представителей флоры Армении. Для выяснения механизма стимулирующего действия препарата $Л_1$ на центральную нервную систему было изучено его влияние на биоэлектрическую активность головного мозга в хронических экспериментах на кроликах.

Материал и методика

Опыты проводились на кроликах массой 3—3,5 *кг*. Электроды вживлялись под нембуталовым наркозом (10 *мг/кг* внутрибрюшинно). Подкорковые как раздражающие, так и отводящие электроды вводились в область заднего гипоталамуса по атласу Буреша [2]. Диаметр сечения электродов 0,2 *мм* с межэлектродным расстоянием 0,5—0,7 *мм*. Монополярные шариковые серебряные электроды помещались эпидурально в следующие зоны коры обоих полушарий: сенсомоторную, затылочную и височные области. Индифферентный серебряный электрод помещался в кости лобной пазухи. Все корковые и индифферентные электроды припаивались к специальной панельке, а подкорковые (раздражающие) электроды припаивались к штырькам и располагались как можно дальше от корковых электродов. Животные

брались в опыт спустя 10 дней после операции. Раздражение производилось с частотой 100 *гц*, длительность импульса 0,5 *мсек*, длительность раздражения 5 *сек*. Интенсивность варьировала в пределах от 16 до 18 вольт. По характеру экспериментов животные были разделены на 4 группы: 1—определение прямого действия препарата. После выявления порога реакции активации при высокочастотном раздражении заднего гипоталамуса вводили препарат $Л_1$ внутрибрюшинно в дозе 10 *мг/кг*. Запись повторяли через 20 минут. 2—выявление антинаркотического действия. На фоне препарата $Л_1$ вводили нембутал в дозе 30 *мг/кг*. 3—определение пробуждающего действия. После записи чистого фона с нембуталом на 25-й минуте вводили препарат $Л_1$ в дозе 10 *мг/кг*. 4—выявление отсутствия реакции активации при раздражении гипоталамуса. После записи чистого фона вводили нембутал в дозе 30 *мг/кг*.

Результаты и обсуждение

На основании полученных данных из первой серии экспериментов на чистом (без препарата) фоне пороговое раздражение области заднего гипоталамуса вызывало реакцию активации в коре и гипоталамусе только во время раздражения. На 20-й минуте после введения препарата реакция активации удлинялась в 28 раз (рис. 1б). Через 60 минут на электроэнцефалограмме наблюдалась сплошная длительная активация, сопровождающаяся двигательной реакцией подопытного животного. Реакция активации удлинялась в 36 раз по сравнению с чистым фоном (рис. 1в).

На гистограмме (рис. 2) приводятся усредненные данные всех опытов. Видна выраженная активация восходящей неспецифической системы гипоталамуса, которая находит отражение в длительной реакции «пробуждения» коры при высокочастотном раздражении задней области гипоталамуса.

Во второй группе записывался чистый фон в течение часа без препарата с установлением параметров порогового раздражения заднего гипоталамуса. На 20-й минуте после введения препарата $Л_1$ реакция активации удлинялась в 28 раз. На 25-й минуте после препарата вводили нембутал в дозе 30 *мг/кг*. На 30-й минуте реакция активации удлинялась в 18 раз, и на протяжении всего опыта животное не засыпало, несмотря на введение нембутала. Через один час после введения нембутала на электроэнцефалограмме наблюдалась сплошная длительная десинхронизация с двигательными реакциями животного при раздражении заднего гипоталамуса. В третьей группе после получения реакции активации вводили нембутал, и на 30-й минуте происходило полное блокирование реакции активации. На 35-й минуте после введения нембутала животному внутрибрюшинно вводили препарат $Л_1$. Через 20 минут после препарата реакция активации удлинялась в 2,5 раза по

сравнению с чистым фоном. Через 60 минут десинхронизация удлинялась в 18 раз и сопровождалась двигательной реакцией животного. Наступало полное его пробуждение (рис. 3 в, г).

В четвертой группе после установления параметров порогового раздражения заднего гипоталамуса животному вводился нембутал, и через 30 минут раздражение гипоталамуса не вызывало реакции активации.

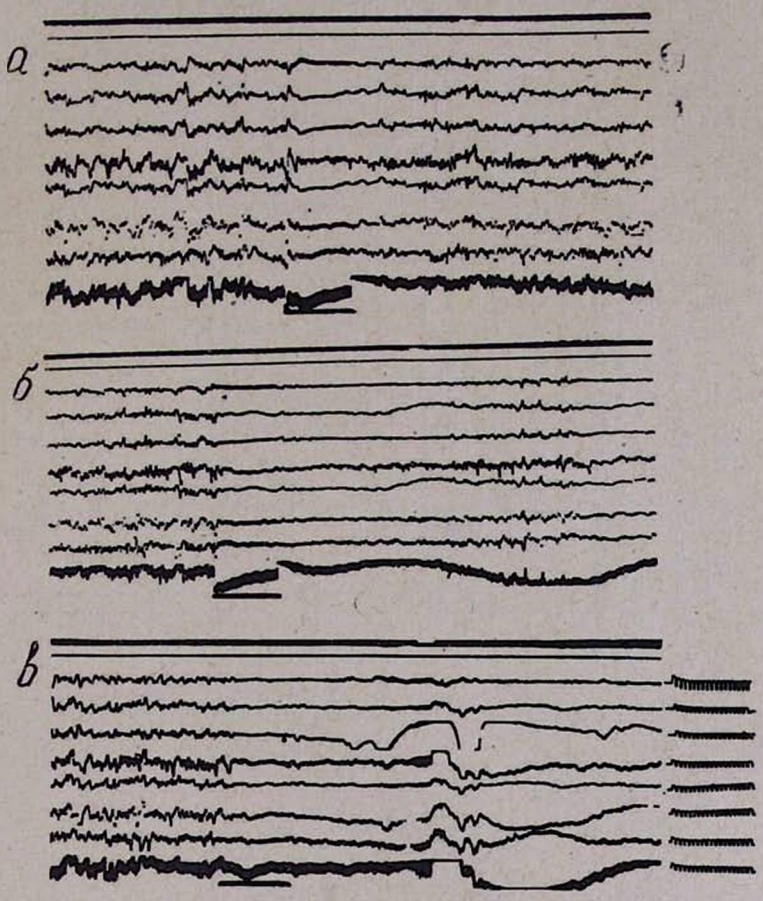

Рис. 1. Электроэнцефалограмма биопотенциалов головного мозга кролика. а—чистый фон, без препарата, б—ЭЭГ на фоне препарата $Л_1$ в дозе 10 *мг/кг* (через 20 *мин* после введения), в—ЭЭГ через 60 *мин* после препарата

То же самое наблюдалось через 60 минут после введения нембутала. Все данные приведены на гистограмме.

В наших опытах показано, что фармакологическая блокада реакции активации коры при раздражении гипоталамуса, вызванная нембуталом, снимается препаратом $Л_1$. Как известно, в классических исследованиях Моруцци и Мэгуна [9, 10] установлена роль ретику-

лярной формации ствола мозга, и открытие феномена диффузного «пробуждения» коры при возбуждении структур ретикулярной формации дало возможность разделить восходящие афферентные пути мозга на две принципиально различные системы: специфическую (лемнисковая, латеральная) и неспецифическую (экстралемнисковая, ретикулярная) медиальную или диффузную [3, 10, 21].

Установлено, что барбитураты, в частности нембутал, как и другие виды наркотиков, не оказывают заметного влияния на нервные ответы специфической афферентной системы мозга, регистрация кото-

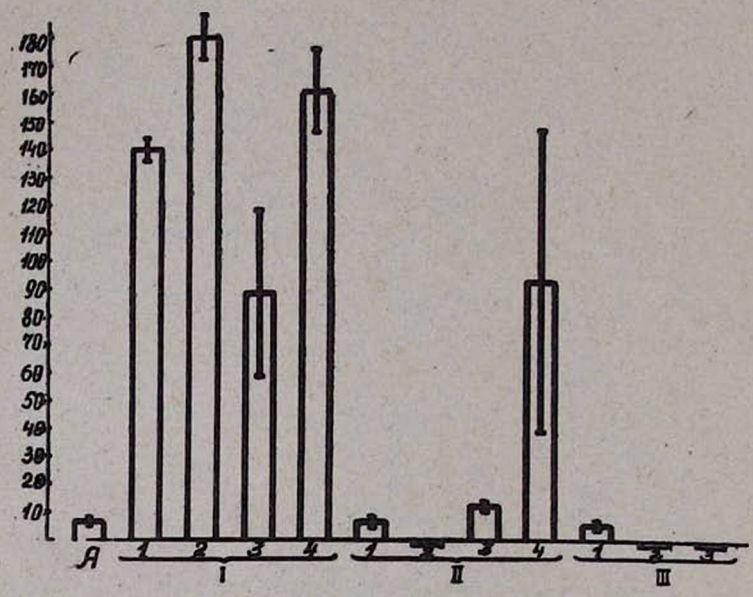

Рис. 2. Гистограмма электроэнцефалографических показателей. А—контроль реакции десинхронизации; I. 1—реакция десинхронизации на 20-й мин. после введения $Л_1$; 2—то же на 60-й мин; 3—десинхронизация на 30-й мин. после введения нембутала в дозе 30 *мг/кг* на фоне $Л_1$; 4—то же на 60-й мин; II. 1—контроль реакции десинхронизации; 2—десинхронизация на 30-й мин. после нембутала; 3—десинхронизация на 25-й мин. после препарата $Л_1$ на фоне нембутала; 4—то же на 60-й мин; III. 1—контроль; 2—нембутал на 30-й мин. после введения; 3—то же на 60-й мин.

рых при нембуталовом наркозе даже несколько облегчается из-за угнетения фоновой активности головного мозга [12]. Изменение параметров первичных ответов при нембуталовом наркозе подробно описано в работе А. В. Вальдмана [3]. Детальное изучение влияния барбитуратов на специфические и неспецифические афферентные системы проведено рядом других авторов [8, 17, 18]. Было показано, что даже незначительные дозы нембутала, не меняя рефрактерности (т. е. функционального состояния нейронных элементов в капсуле и медиальной петле) в специфических афферентных структурах мозга, значительно

ухудшают функциональное состояние нейронов ретикулярной формации.

Учитывая, что биоэлектрические реакции, осуществляющиеся в пределах неспецифической афферентной системы ретикулярной формации ствола мозга и гипоталамуса, угнетаются барбитуратами, в настоящее время механизм действия ряда наркотических веществ, в том чис-

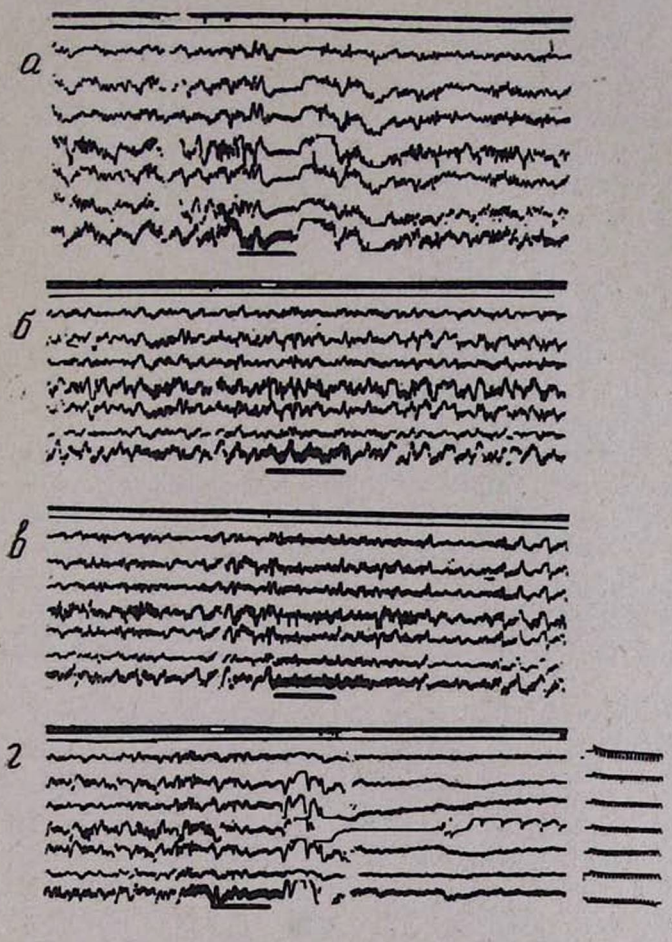

Рис. 3. Электроэнцефалограмма биопотенциалов головного мозга кролика. а—чистый фон без препарата, б—через 30 мин. после введения нембутала, в—через 25 мин. после введения препарата $Л_1$ (на фоне нембутала), г—через 60 минут.

ле и нембутала, связывают с блокадой неспецифической афферентной системы мозга. Следовательно, надо полагать, что и антагонизм эффекта прапарата $Л_1$ в отношении нембуталового наркоза реализуется, в основном, в структурах гипоталамуса и ретикулярной формации ствола мозга.

Хотя механизм активации ретикулярной формации коллатераля-

ми лемнисковых афферентов [22, 21] сейчас оспаривается рядом авторов [20], вопрос о существовании коллатералей медиального лемниска еще можно считать спорным, однако поступление соматических и висцеральных афферентных сигналов в ретикулярной формации по прямым спиноретикулярным и по коллатералям спиноталамического тракта не вызывает сомнений [6]. Следовательно, само представление о существовании двух структурно и функционально дифференцированных восходящих систем регуляции активности коры никем не оспаривается.

Активирующее влияние препарата $Л_1$ можно объяснить и механизмом блокады тормозящих, гипногенных структур мозга. Как известно, не только нисходящие функции ретикулярной формации осуществляются по реципрокному принципу и делятся на облегчающие и тормозящие [19]. Работами ряда авторов [9, 14] установлено, что раздражение некоторых структур подкорки вызывает у животных сон и вместо реакции десинхронизации возникает синхронизация биопотенциалов коры мозга, в результате животные переходят из состояния бодрствования в сонное. Синхронизирующие структуры обнаружены на уровне таламуса [16], гипоталамуса и приоптической области [1, 4, 7, 13] и продолговатого мозга [5, 9].

Ослабление наркотического эффекта нембутала на фоне препарата $Л_1$ может быть результатом снятия восходящего тормозящего влияния этих гипногенных структур, что может привести к выявлению активности восходящих облегчающих систем в условиях их неполной блокады нембуталом. Однако учитывая, что местом действия нембутала являются облегчающие структуры, мы склонны объяснить активирующее влияние препарата $Л_1$ стимуляцией этих облегчающих структур.

Представляет интерес сопоставить эффект препарата $Л_1$ и другого эффективного антидота барбитуратов—бемегрида (р-этил-β-метилглютаримид). По данным Wyke [23], внутривенное введение бемегрида снижает степень наркоза с четвертой в третью стадию (по данным электрической активности), через 25 секунд после второй инъекции—со второй в первую стадию. Следовательно, состояние кошки по характеристике электрической активности приближается к состоянию бодрствующего животного.

Hrebicek [15] при изучении динамики изменений вызванных потенциалов ретикулярной формации пришел к выводу, что бемегрид является активатором этих структур. Имеются данные о влиянии бемегрида на активность нейронов задней сигмовидной и прореальной извилин коры мозга кошки [11].

Вероятно, механизм действия препарата $Л_1$ сходен с механизмом действия бемегрида и заключается, в основном, в стимуляции неспецифической восходящей афферентной системы мозга.

Институт кардиологии
им. Л. А. Оганесяна

Поступила 19/II 1979 г.

Ա. Ս. ՂԱԶԱՐՅԱՆ

$Л_1$ ՊՐԵՊԱՐԱՏԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԲԻՈԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Պրեպարատ $Л_1$-ը անջատված է Հայաստանում աճող բույսերից մեկի արմատներից։ Կենտրոնական նյարդային համակարգի վրա պրեպարատի դրդիչ գործողության մեխանիզմը բացահայտելու համար ճագարների վրա կատարված խրոնիկական փորձերում գլխուղեղի կեղևի և հիպոթալամուսի շրջանում տեղադրված էլեկտրոդների օգնությամբ հետազոտված է նրա ազդեցությունը գլխուղեղի բիոէլեկտրական ակտիվության վրա։ Ենթադրվում է, որ $Л_1$ պրեպարատի ազդեցության մեխանիզմը հիմնականում պայմանավորված է ուղեղի ոչ սպեցիֆիկ վերընթաց, աֆերենտ համակարգի դրդումով։

A. S. GHAZARIAN

THE INFLUENCES OF L_1-SPECIMEN ON THE BRAIN BIOELECTRIC ACTIVITY

On purpose of L_1 specimen stimulating mechanism elucidation on the central nerve system the influence of the specimen on the bioelectric activity of the brain was studied in chronic experiments on the rabbits with implanted electrodes in the regions of cortex and hypothalamus.

It was supposed that the influence of L_1-specimen mechanism was the stimulation of non-specific ascending afferent system of the brain.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баклаваджян О. Г.* Вегетативная регуляция электрической активности мозга. Л., 1967.
2. *Буреш Я., Петрань М., Захар И.* Электрофизиологические методы исследования. М., 1962.
3. *Вальдман А. В.* Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961.
4. *Гельгорн Э., Луфбарроу Дж.* Эмоции и эмоциональные расстройства. М., 1966.
5. *Дел П.* Ретикулярная формация мозга. М., 1962.
6. *Дуринян Р. А.* Корковый контроль неспецифических систем мозга. М., 1975.
7. *Карамян А. И., Соллертинская Т. И.* Физиол. журн. СССР, 1964, 50, 8, стр. 962.
8. *Киллам К. Ф., Киллам Э. К.* Ретикулярная формация мозга. М., 1962.
9. *Моруцци Дж.* Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности. М., 1962.
10. *Мэгун Г.* Бодрствующий мозг. М., 1960.
11. *Таиров О. П., Александров А. А.* Нейрофизиология, 1974, 6, 1, стр. 11.
12. *Freuch J. D., Verreano M., Magoun H. W.* Arch. Neur. Psuchiat., 1953, 69, 519.
13. *Gellhorn A.* Automatic imbalance and hypothalamus, Minearol., 1957.
14. *Hess W. R.* Hypothalamus and Thalamus. Stuttgart, 1956.

15. *Hrebicek J.* Reitr. Acta, Univ. Polack. Olomonc. Fac. Med., 1966, 40, 103.
16. *Jasper H. H.* Handbook of physiol., 1960, 1, 2, 1307.
17. *King E. E., Naquet R., Magoun H. W.* J. Pharm. Exp. Ther., 1955, 113, 31.
18. *King E. E.* J. Pharmacol. Exp. Therap., 1956, 116, 404.
19. *Magoun H. W., Rhines R.* J. Neurophysiol., 1949, 9, 165.
20. *Mortilo A. M., Baylor B. A.* Clin Neurophysiol., 1963, 15, 455.
21. *Rossi G., Zanchetti A.* Arch. Ital. Biol. 1957.
22. *Starrl E. T., Taylor C. W., Magoun H. W.* J. Neurophysiol., 1951, 14, 479.
23. *Wyke B. D.* Anaesthesia, 1957, 12, 373.