1980,40,9, с. 299. 7. *Мирзоян С. А., Татевосян А. Т.* Тез. докл. Всес. конф. по нейрофармакологии. Л., 1980, с. 119. 8. *Назаретян Р. А.* Ж. экспер. и клин. мед. АН АрмССР, 1968, 3, с. 21. 9. *Bhargava K. P.* Br. J. Pharmac., 1985, 84, 619. 10. *Bhargava K. P., Dass M., Gupta G. P., Gupta M. B.* Br. J. Pharmac., 1980, 68, 768. 11. *Banim N., Gupta G. P., Chansouria P. N., Udupa K. N.* МРЖ, 1981, 2, с. 5. 12. *Scatton B., Bartholini G.* J. Pharmac. Exp., 1982, 220, 689. 13. *Scatton B., Zivkovic B., Dede K., Lloud K.* J. Pharmac. Exp., 1982, 220, 678. 14. *Hestrin S.* J. Biol. chem., 1949, 180, 249.

УД К616.831.31—073.178

С. М. Минасян, С. Г. Саакян, Ц. И. Адамян

УЧАСТИЕ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ В МЕХАНИЗМЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ОБЩЕЙ ВИБРАЦИИ

Холинергическая система является одной из основных нейротрансмиттерных структур головного мозга, которые обуславливают поведенческие и приспособительные реакции организма к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней среды. Она играет важную роль в регуляции электрической активности мозга, в деятельности ретикулярной формации среднего мозга и принимает участие в активирующем влиянии на кору мозга [1, 2, 4—6].

До настоящего времени остается открытым вопрос о роли холинергической системы в механизме изменений электрической активности мозга и , в первую очередь, восходящей активирующей системы при влиянии вибрации. С этой целью изучено влияние центрального М-холинолитика амизила на ЭКоГ, реакцию активации, вызванную раздражением мезэнцефалической ретикулярной формации (МРФ), специфические (таламокорковые—ТК) и неспецифические (гипоталамокорковые—ГК) вызванные потенциалы (ВП).

Материал и методы

Опыты проводились на кроликах в условиях хронического эксперимента. Раздражение и отведение биопотенциалов ретикулярного ядра покрышки среднего мозга, вентрального постериолатерального (ВПЛ) ядра таламуса, заднего гипоталамического ядра производились биполярными константановыми электродами диаметром 100 *мк* с межэлектродным расстоянием 0,5—1 *мм* и сопротивлением 10—20 кОМ. Электрическая активность фронтальной, лимбической, сенсомоторной, височной, затылочной областей коры регистрировалась при помощи серебряных шариковых электродов. Стереотаксическая ориентация электродов осуществлялась по координатам Фифковой и Маршала (по [3]). Для регистрации гипоталамо-, таламокорковых ВП применялись прямоугольные импульсы длительностью 0,1 *мс*, силой тока 0,8—0,12 *мА*, напряжением 0,3—10 *В* в течение 10 с, подаваемые от стимулятора «Физиовар». ВП усиливались и фотографировались с катодной трубки осциллографа СІ-19. Биопотенциалы регистрировались на 8-канальном энцефалографе «Альвар». Анализ спектра частот ЭЭГ производился при помощи двухканального анализатора «Лизограф» с раздельной интеграцией биопотенциалов 16 частот группы Д, θ, α и β с эпохой анализа 10 *с*. Для определения порога восходящей активации при электрическом раздражении МРФ применялись прямоугольные импульсы длительностью 0,5 *мс* и частотой 100 *Гц* в течение 10 *с*. По окончании

опытов производилась электролитическая маркировка точек отведения с последующим гистологическим контролем. В качестве М-холинолитика был применен амизил (бенактизин, диэтиламиноэтиловый эфир бензиловой кислоты). Использовалось внутривенное (0,4 *мг/кг*) и внутримозговое (20—25 *мкг*) введения в МРФ. Животные подвергались вибрации на вибростенде ЭВ-1 (частота—60 *Гц*, амплитуда—0,4 *мм*) ежедневно по 3 часа в течение 3 месяцев. Регистрация исследуемых показателей проводилась до, после введения препарата и на фоне 30-й, 180-й минуты, а также на 30-, 90-й день воздействия вибрации. В эти дни для функциональной пробы животные подвергались тестирующей вибрации (30 *мин*).

Результаты и обсуждение

У интактных кроликов, адаптированных к условиям опыта, в ЭЭГ доминируют высокоамплитудные дельта- и тета-ритмы. Высокочастотное раздражение МРФ вызывало реакцию активации, что в частотном спектре ЭКоГ выражалось преобладанием тета-, альфа-волн (рис. 1-А). Порог восходящей активации составлял 1,31±0,08 (по шкале Физиовара). При одиночной стимуляции ВПЛ в сенсомоторной области коры вызванные ответы характеризовались началь-

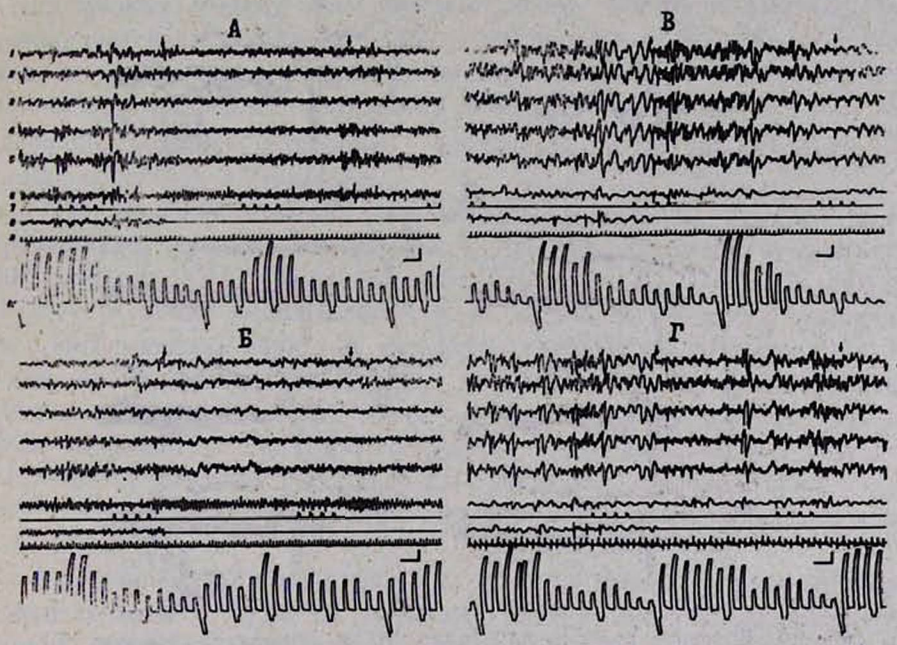

Рис. 1. Влияние амизила на ЭЭГ кролика при воздействии вибрации. А—контроль; Б—при воздействии 30-минутной вибрации; В—при введении амизила; Г—влияние вибрации на фоне амизила. Сверху вниз: фронтальная, лимбическая, затылочная, сенсомоторная, височная области коры, заднее гипоталамическое ядро, отметка канала частотного анализа, ретикулярное ядро покрышки среднего мозга, ЭКГ, кривая частотного анализа электрической активности сенсомоторной области коры. Эпоха частотного анализа—10 *с*. Стрелки—период раздражения. Калибровка: 300 *мкВ*, время—1 *с*.

ной положительно-отрицательной и вторично-отрицательной волнами (рис. 2, А-1). Амплитуда положительной волны составляла 240±13,43, отрицательной—116±12,56 *мкВ*. ГК ВП имели двухфазный характер

с амплитудой начальной положительной фазы 162±9,44, отрицательной—80±4,83 *мкВ*.

В условиях воздействия вибрации отмечались фазовые изменения электрической активности головного мозга. В начальной фазе (30 *мин*) наблюдалось повышение электрической активности исследуемых зон головного мозга, что выражалось реакцией десинхронизации в корковых зонах, активацией в заднем гипоталамусе и мезэнцефалической ретикулярной формации. В частотном спектре исследуемых кор-

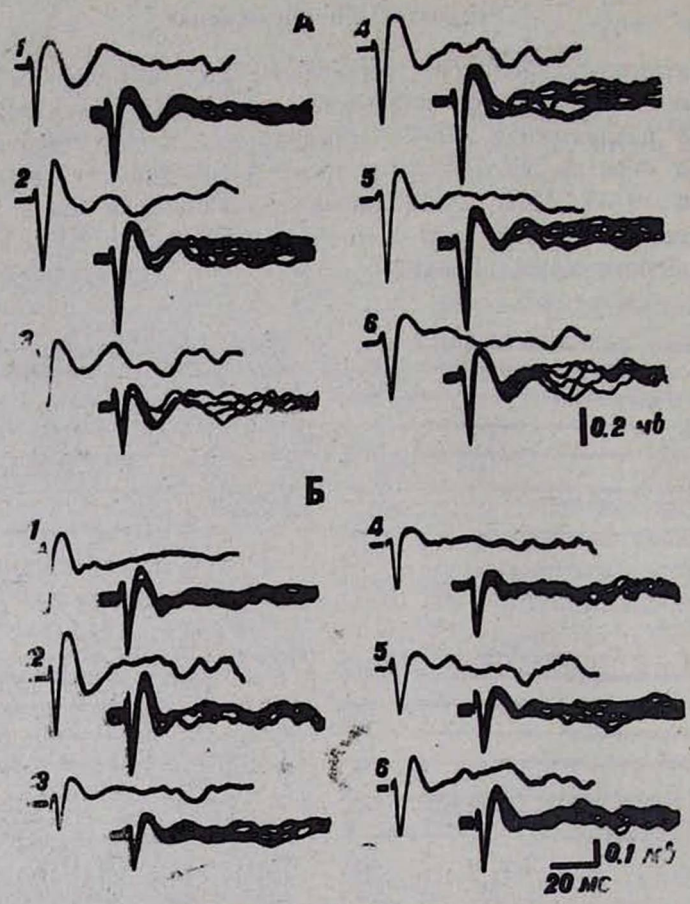

Рис. 2. Влияние амизила на таламо- (А) и гипоталамо-корковые (Б) вызванные потенциалы при воздействии вибрации. 1—контроль; 2—при 30-минутной, 3—при 180-минутной вибрации; 4—на фоне амизила; 5—при 30-минутной вибрации на фоне амизила; 6—при 180-минутной вибрации на фоне амизила.

ковых областей наблюдалось снижение процентного соотношения дельта- и увеличение альфа- и бета-волн. О повышении возбудимости МРФ свидетельствует снижение пороговой величины электрического тока, вызывающего реакцию активации в коре головного мозга (на 23%). При этом отмечалось увеличение амплитуд ТК и ГК ВП (рис. 2, А, Б-2). При продолжительном действии вибрации (3 часа) на ЭКоГ доминировали медленные волны с постепенным восстановлением исходного фона через 30—40 минут после прекращения динами-

ческого фактора. Отмечалось также увеличение порога восходящей активации при раздражении МРФ. После трехчасовой вибрации в сенсомоторной области коры ВП регистрировались со значительно уменьшенной амплитудой обеих фаз, особенно отрицательной (рис. 2. А, Б-3).

При внутривенном введении амизила через 5—7 минут на ЭЭГ появлялись медленные волны с большим количеством веретен, и эффект продолжался около трех часов. М-холинолитик полностью блокировал восходящее активирующее влияние МРФ. На фоне амизила раздражение МРФ той же и более высокой силой тока не вызывало реакции активации (рис. 1—В). Сходные данные на кроликах получены и другими авторами [5, 8].

На фоне медленных «амизиловых» волн наблюдались также изменения временно-амплитудных параметров вызванных ответов коры на стимуляцию релейного ядра таламуса и заднего гипоталамуса. При этом латентные периоды, длительность позитивных и негативных фаз ТК ВП достоверно не изменялись, амплитуда первичных компонентов ответа возрастала (рис. 2, А—4). Облегчение первичных таламокорковых ответов при внутримозговом введении амизила, возможно, не связано с прямым действием препарата на корковое звено специфического пути, так как оно наблюдалось на фоне синхронизированной медленной активности ЭКоГ. Рост амплитуды ТК ВП, очевидно, является вторичным результатом фармакологической блокады ретикулярной формации.

При введении амизила амплитуда позитивной волны ГК ВП уменьшалась на 23%, отрицательной—на 34%. Суммарная амплитуда снижалась с 242±7,12 до 178±7,61 *мкВ* (рис. 2, Б—4). Подавление ГК ВП, особенно отрицательной фазы, очевидно, связано с различной чувствительностью корковых структур, генерирующих вызванные потенциалы на приход восходящей специфической и неспецифической импульсации. Сходные, но менее выраженные изменения ЭЭГ и ВП были отмечены и при внутримозговом введении амизила. Однонаправленность сдвигов при различных способах введения свидетельствует о свободном прохождении амизила через гематоэнцефалический барьер мозга.

Кратковременная вибрация (30 *мин)* на фоне медленных «амизиловых» волн в ЭКоГ не вызывала реакции десинхронизации. При этом стимуляция МРФ только при надпороговой силе раздражения вызывала кратковременную реакцию активации в коре. Та же закономерность выявлялась и на 30-й день исследования после тестирующей вибрации. В результате продолжительной вибрации (3 часа) в ЭЭГ регистрировалась более выраженная синхронизация ритмов по сравнению с изолированным действием амизила и вибрации. Если у интактных животных после 3-часовой вибрации раздражение МРФ надпороговой силой вызывало реакцию активации, то на фоне амизила, блокировавшего ее восходящее активирующее влияние, реакции активации не выявлялось. Тот же эффект наблюдался на 90-й день исследования.

На фоне увеличенной амплитуды ТК ВП, вызванной амизилом, кратковременная вибрация не оказывала существенного влияния на амплитудно-временные параметры вызванных ответов. После трехчасовой вибрации на фоне амизила наблюдалось некоторое увеличение амплитуды ГК ВП по сравнению с изолированным действием вибрации (рис. 2, Б-6).

Сопоставление фазных изменений электрической активности мозга при вибрации с фармакологическим действием амизила на фоне вибрации позволяет заключить, что характер изменения ЭЭГ и ВП предопределяется сложным взаимодействием активирующих и тормозящих систем мозга. Согласно полученным данным, в деятельности активирующей системы особое место занимают М-холинергические структуры. Блокада десинхронизации и развитие медленного ритма ЭЭГ, отсутствие реакции активации, а также изменение амплитуды ВП при введении амизила в различные фазы вибрации свидетельствуют о преобладании М-холинореактивной системы в механизме изменений электрической активности коры в условиях воздействия вибрации.

Полученные данные свидетельствуют, что холинореактивные нейроны принимают участие в активирующем влиянии МРФ на кору мозга в начальной фазе однократного (30 *мин*) и многократного (первый месяц) воздействия вибрации. Подтверждением наших результатов являются исследования [10], которые обнаружили увеличение содержания ацетилхолина в мозге белых крыс при 4-часовой общей вибрации частотой 50—70 *Гц* ежедневно в течение 6 дней. По мнению авторов, увеличение содержания ацетилхолина в ткани мозга даже после однократной вибрации может происходить в результате активации холинергических синапсов в различных структурах мозга, в том числе в коре и гипоталамусе. Последнее обстоятельство может стать причиной повышения возбудимости активирующей системы мозга и функциональной активности коры. Эксперименты с применением амизила являются также моделью для объяснения синхронизирующего эффекта вибрации при длительном ее действии. О нарушении холинергической медиации у больных вибрационной болезнью свидетельствуют данные литературы [7].

Известно, что при введении антихолинергических веществ на уровне молекулярного слоя коры угнетается синаптическое возбуждение как апикальных дендритов глубинных клеток, так и тормозных вставочных нейронов, причем последних наиболее сильно. Устранение тонического тормозящего влияния со стороны МРФ на часть корковых клеток при действии антихолинергических веществ будет способствовать «растеканию» афферентных сигналов на значительно большие расстояния и, таким образом, вовлечению в реакцию большого числа корковых клеток. Это неизбежно отразится в группировке спонтанных нейронных разрядов и синхронизации ритмов как клеточной, так и поверхностной суммарной активности коры [9]. Эффекты амизила в области мезэнцефалической ретикулярной формации могут быть обусловлены не только блокадой синаптического проведения

нервных импульсов, но и изменением возбудимости ретикулярных нейронов, что в конечном итоге может сказаться на восходящем к коре потоке ретикулярной импульсации в условиях длительного воздействия вибрации.

Кафедра физиологии человека
и животных Ереванского государственного
университета

Поступила 25/IV 1989 г.

Ս. Մ. Մինասյան, Ս. Գ. Սահակյան, Ց. Ի. Ադամյան

ԽՈԼԻՆՈՌԵԱԿՏԻՎ ՀԱՄԱԿԱՐԳԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԿԵՂԵՎԻ ԷԼԵԿՏՐԱԿԱՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՄԵՋ ԸՆԴՀԱՆՈՒՐ ԹՐԹՌՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՊԱՅՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Ուսումնասիրվել է ընդհանուր թրթռման ազդեցության պայմաններում Մ-խոլինալուծիչ ամիզիլի ներգործությունը ճագարների էլեկտրակեղևագրի, միջին ուղեղի ցանցաձև գոյացության խթանման ժամանակ առաջացող ակտիվացման ռեակցիայի, յուրահատուկ (տեսաթալամբ-կեղևային) և ոչ յուրահատուկ (ենթատեսաթալամբ-կեղևային) հրահրված կենսահոսանքների վրա։ Բացահայտվել է, որ թրթռման կարճատև (30 ր) և երկարատև (30 օր) ազդեցության սկզբնական փուլում գլխուղեղի կեղևի վրա ցանցաձև գոյացության ակտիվացնող ազդեցությունը պայմանավորված է խոլինոռեակտիվ համակարգով։

S. M. Mnass'an, S. G. Sahak'an, Ts. I. Adam'an

The Patricipation of Cholinergic Systems in Mechanism of Changes of Elecrictrical Activity of Cerebral Cortex at the Influence of Comm n Vibration

In condition of common long-asting vibration the effect of M-cholinolytic amizil on ECoG, on stimulation of reticular formation of specific thalamo-cortical path) and nonspecific (hypothalamo-cortical path) induced potentials and activating reaction have been studied. It is established that cholinoreactive structures of brain participate in mediation of activation by reticular formation at short-lasting (30 min) and initial phase (first month) of longlasting vibration.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абуладзе Г. В.* Фармакол. и токсикол., 1974, 37, 5, с. 339. 2. *Бородкин Ю. С., Крауз В. А.* Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 3, с. 259. 3. *Буреш Я., Петрань М., Захар И.* Электрофизиологические методы исследования. М., 1962. 4. *Ильюченко Р. Ю., Гилинский М. А.* Конструкция и медиаторы ретикулокорковых связей. Л., 1971. 5. *Крылов С. С.* Фармакол. и токсикол., 1972, 35, 5, с. 529. 6. *Лосев Н. А.* Механизм управления памятью. Л., 1979. 7. *Мачула В. Я.* Врач. дело, 1973, 11, 254. 8. *Римшене Г., Мицкис А.* Мат. XX научн. конф. преподавателей Каунасского мед. ин-та. Каунас. 1970. с. 271. 9. *Hyutchenoa R., Gilinsky M.* Pharmacol. Res. Commun., 1961, 1, 3, 242. 10. *Markiewies I., Missiuro W., Brzezinska Z., Snwicka A.* Arch. physiol. Polonia, 196', 5, 4 405.