

**УДК 612.825:612.822.3.08**

## **СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ МОЗГА И ВЫЗВАННЫХ ЭЭГ-ПОТЕНЦИАЛОВ НЕОКОРТЕКСА КОШКИ**

*Павленко В. Б.*

Комплексы вызванных ЭЭГ-потенциалов (ВП), развивающиеся у человека в ответ на целевые стимулы имеют характерный паттерн, связанный с субъективной значимостью сигнала, чертами личности, возрастом и другими индивидуальными особенностями испытуемых [1, 2]. При исследовании ВП у детей и подростков показано, что они отражают «умственный возраст» ребенка и объем его краткосрочной памяти [3]. Исследования нашей лаборатории показали, что существует значимая связь между амплитудой компонентов комплекса ВП, развивающихся на простой, но значимый для ребенка звуковой сигнал, и степенью развития произвольного внимания [4].

Нарушение произвольного внимания у детей является важнейшим проявлением синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), который у детей включает в себя неадекватно высокую поведенческую (в том числе моторную) активность, импульсивность, невнимательность, трудность сосредоточения на одной задаче. Принято считать, что причиной СДВГ является редукция активности дофаминергической (ДА) и чрезмерное усиление активности норадренергической (НА) системы, что приводит к дисфункции префронтальной коры [5]. Роль ДА-системы в процессах оперативной памяти и внимания показана и в исследованиях с участием здоровых испытуемых. Подчеркивается роль ДА в устойчивости внимания, а также в произвольных переносах направленности внимания [5]. Применение НА-агентов также модулирует процессы внимания у здоровых испытуемых. Томографические исследования показали, что при выполнении задач требующих привлечения внимания возрастала интенсивность связей между корой и голубым пятном, а также между ассоциативной корой, таламусом и моторной корой [6]. Авторы исследования приходят к выводу, что роль НА в наибольшей степени связана с интенсификацией связей между корковыми и подкорковыми регионами.

Однако, в последнее время выдвинуто предположение, что в основе когнитивных механизмов СДВГ лежит аномальный баланс ДА-системы, не только с НА но и с другими нейромедиаторными системами, прежде всего – серотонинергической (СТ). Выявлено, что избыточный обмен СТ также может приводить к нарушению психического развития. Так у детей с СДВГ повышено отношение продуктов обмена СТ по отношению к ДА. Обмен СТ у них положительно коррелирует с моторной активностью, делинквенцией, ухудшением различения пусковых сигналов, недостаточным использованием сигналов обратной связи [7].

Резюмируя данные многих исследований, а также результаты свои экспериментов по регистрации ВП у испытуемых с пониженным содержанием СТ (за счет специальной диеты) финские исследователи приходят к выводу, что СТ-система играет важную роль в модуляции ранних, автоматизированных стадий обработки информации, основанных на произвольном внимании. ДА-система – контролирует более поздние этапы анализа сигнала, требующие подключения произвольного внимания [8].

Таким образом, можно считать установленным, что текущая активность аминергических нейромедиаторных систем модулирует процессы произвольного и произвольного внимания, а нарушение баланса между ними приводит к расстройствам внимания и отражается в паттерне ВП на значимые сигналы. В то же время остается невыясненным, могут ли влиять на паттерн таких ВП фазные реакции аминергических нейронов, развивающиеся в ответ на ключевые, в условиях данной поведенческой ситуации сигналы. В связи с этим целью нашего исследования явился сопоставительный анализ неокортикальных ВП и импульсных реакций ДА-, НА- и СТ-нейронов бодрствующих кошек на биологически значимые стимулы – условные сигналы, предсказывающие наличие или отсутствие подкрепления.

#### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследования проведены на 10 бодрствующих кошках, которые были обучены для получения пищевого подкрепления (гранулы «Вискас») поднимать правую переднюю конечность, снимая ее с опорной площадки и нажимать ею на педаль. Подкреплялись лишь те пробы, при которых животное удерживало лапу на опорной площадке не менее 4.0 с, время движения (от снятия с опоры до нажатия на педаль) не превышало 1.0 с, а нажатие на педаль следовало не ранее, чем через 12 с после предыдущего. При корректном выполнении пробы через 1.0 с после нажатия на педаль следовало предъявление положительного условного звукового сигнала (тон 1600 Гц, 0.2 с), за которым через 1.0-1.5 с подавали подкрепление. При некорректном выполнении пробы включался негативный условный сигнал – тон 400 Гц. После обучения животного под наркозом на его черепе устанавливали основание микроманипулятора. В мозг по стереотаксическим координатам вводили канюлю, направленную на структуру-мишень. Нейронную активность отводили в области компактной части черной субстанции, голубого пятна, дорсального и верхнего центрального ядер шва, где расположены тела ДА-, НА-, и СТ-нейронов, соответственно. Для этого использовали подвижный серебряный микропровод в стеклянной изоляции, (стекло - 50 мкм, металл - 15 мкм) заточенный подобно кончику инъекционной иглы. ЭЭГ-потенциалы регистрировали с помощью вживленных в теменную ассоциативную кору позолоченных электродов. Все сигналы отводили контралатерально рабочей конечности и усиливали с помощью установки УФУ-БК. Для регистрации суммарной активности неокортекса устанавливали постоянную времени 10 с. Проведение экспериментов и регистрация биопотенциалов обеспечивались компьютером IBM PC и программой «Нейрон» (программист А.В. Сухинин).

**СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
МОЗГА И ВЫЗВАННЫХ  
ЭЭГ-ПОТЕНЦИАЛОВ НЕОКОРТЕКСА КОШКИ**

---

Для анализа были использованы данные исследований, некоторые которых результаты и подробности методики описаны ранее [9, 10].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Общий вид усредненных ЭЭГ-потенциалов, отведенных от теменной ассоциативной коры (цитоархитектоническое поле 5), приведен на рис. 1, А. В общей последовательности массовых потенциалов кошки выделяются компоненты, подобные компонентам т.н. связанных с событием потенциалов, описанным нами у человека [2]. Так, примерно за 0.5 с до начала движения начинает развиваться медленный негативный сдвиг подобный ПГ человека. В период ожидания сигнала обратной связи и подготовки к захвату подкрепления выявляется негативная волна, подобная условной негативной волне человека. В ответ на предъявление сигнала обратной связи развивается комплекс потенциалов, среди которых особенно выделяется позитивная волна, подобная P300 человека. На рис. 1, Б при большем временном разрешении показаны ВП, связанные с предъявлением позитивных и негативных условных сигналов, информирующих о будущем подкреплении или его отсутствии (фактически – сигналов обратной связи об адекватности выполнения самоиницируемого движения). Данные компоненты по своим временным параметрам примерно соответствуют ВП на звуковой щелчок, описанным для слуховой коры мозга кошки, и на тон и щелчок, зарегистрированных у человека в области вертекса [11]. Считают, что компоненты P1 – N2 этих ВП связаны в основном с характеристиками подаваемого сигнала. Компонент P3 (P300) – с его значением в данном поведенческом контексте [1].

При проведении исследований зарегистрирована активность 50 предполагаемых ДА-, 61 НА- и 79 СТ-нейронов. К аминергическим клеткам исследуемые нейроны ствола мозга были отнесены на основании низкой частоты фоновой активности (менее  $6-8\text{ с}^{-1}$ ), полифазности и большой продолжительности потенциалов действия (3-6 мс), соответствующей локализации в стволе мозга [12]. Исследованные нейроны изменяли свою активность на протяжении всего поведенческого акта. Наиболее выраженными оказались изменения активности, которые были связаны с запуском и реализацией произвольного тест-движения, а также с поступлением условных звуковых сигналов, предсказывающие выдачу или отсутствие пищевого подкрепления и самим поступлением подкрепления. Для дальнейшего анализа были отобраны по 20 нейронов от каждой аминергической системы с наиболее выраженными возбуждательными реакциями на предъявление положительных и отрицательных звуковых стимулов.

На рис. 2, А представлен общий вид комплекса усредненных ЭЭГ-потенциалов развивающихся в ответ на условный позитивный звуковой сигнал и отведенных от теменной ассоциативной коры мозга кошки. На фрагментах Б, В, Г представлены усредненные популяционные гистограммы реакций на тот же стимул ДА-, НА- и СТ-нейронов (по 20 от каждой группы), соответственно. Отметим, что ВП и импульсные реакции нейронов на негативный условный сигнал имели паттерн сходный с представленным на рисунке.

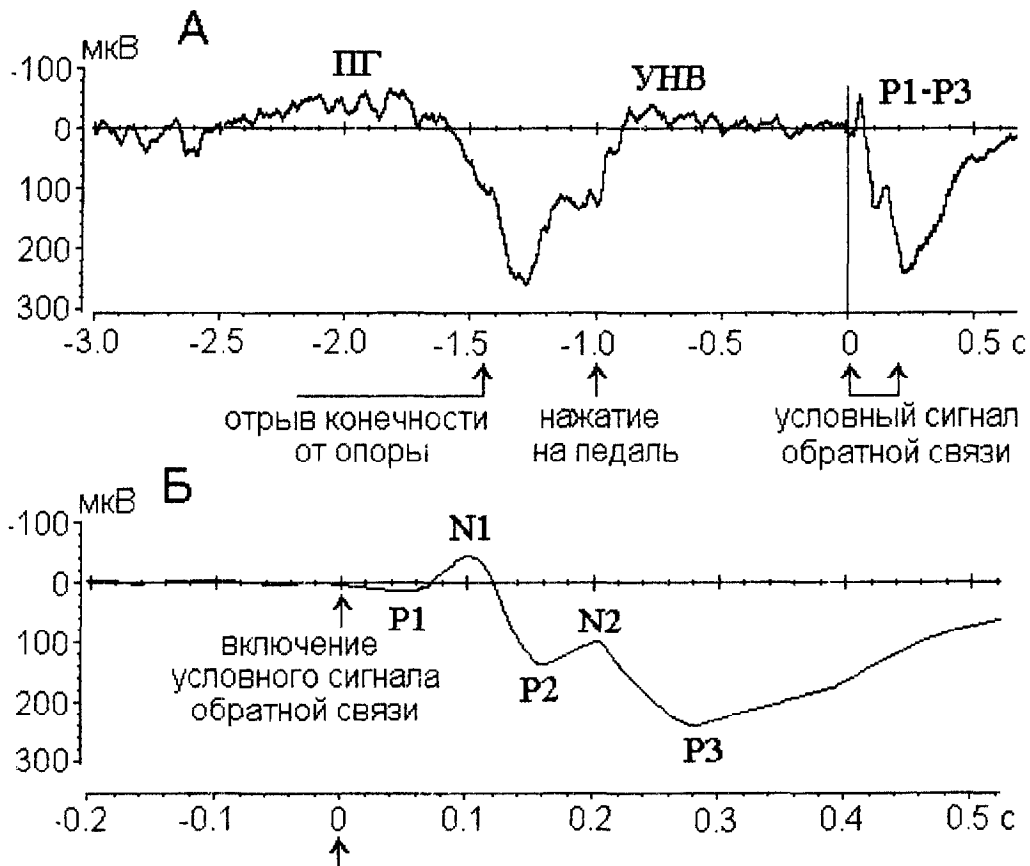


Рис. 1 Общий вид усредненных ЭЭГ-потенциалов, отведенных от теменной ассоциативной коры кошки (А), а также комплекса потенциалов, связанного с предъявлением условного сигнала, информирующего о будущем подкреплении или его отсутствии (Б). Усреднение проведено на основе 250 реализаций.

Скрытые периоды активационных ответов на разновалентные условные стимулы у ДА-нейронов отличались незначительно и составили для положительного сигнала  $108.2 \pm 11.9$  мс (крайние значения 32–240 мс), для отрицательного –  $78.7 \pm 21.4$  мс (крайние значения 24–230 мс). Длительность активационных реакций не превышала 250 мс (см. рис. 2, Б). Полученные данные согласуются с наблюдениями других исследователей, согласно которым ДА-нейроны кошки реагируют на зрительную и слуховую стимуляцию фазной активацией, за которой следует торможение [13]. У обезьян возбуждательные ответы данной группы клеток возникают на новые неожиданные стимулы, а также на условные сигналы, предсказывающие подкрепление. Ответы возникают со скрытым периодом 50–110 мс, продолжительность их до 200 мс [14].

**СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
МОЗГА И ВЫЗВАННЫХ  
ЭЭГ-ПОТЕНЦИАЛОВ НЕОКОРТЕКСА КОШКИ**

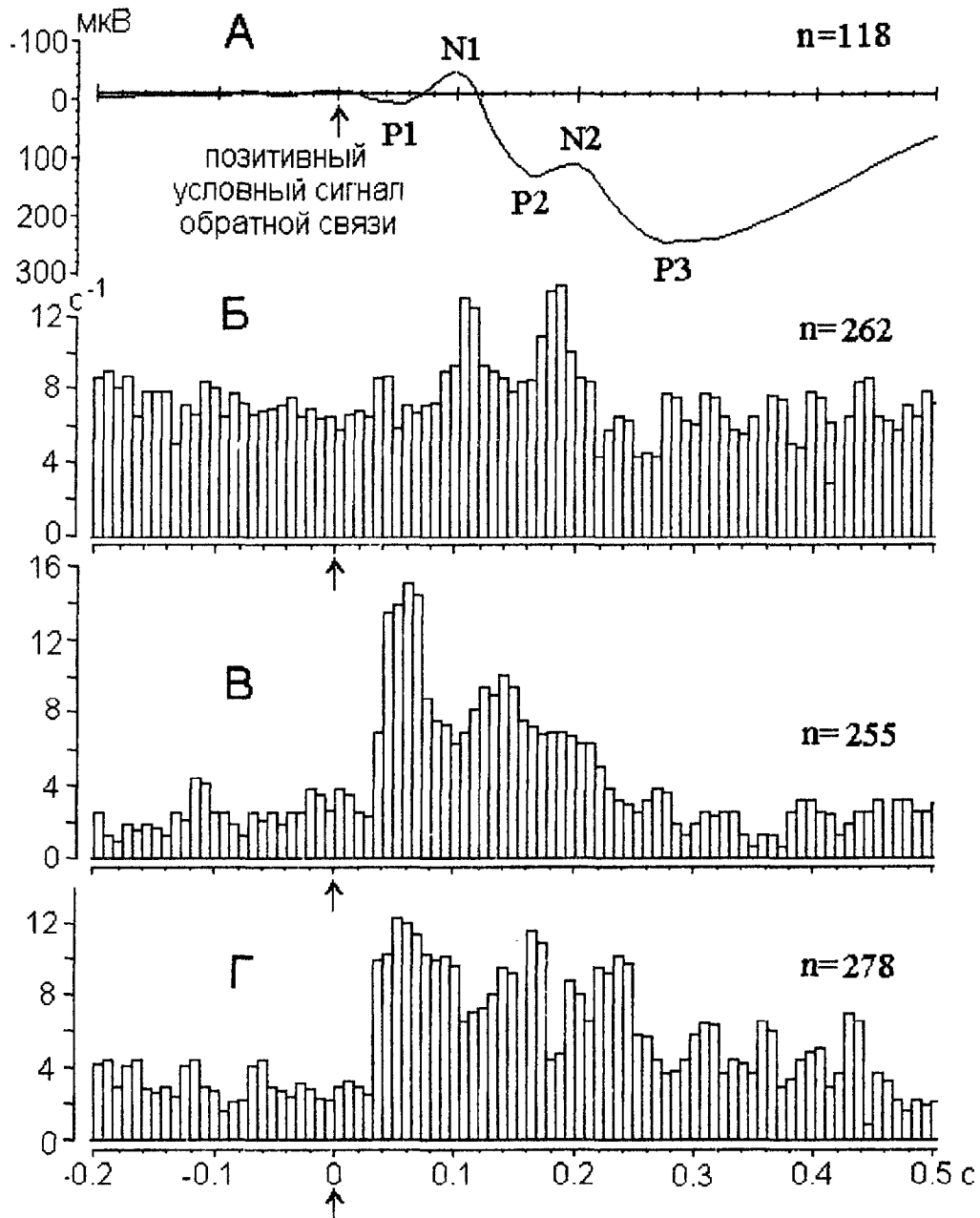


Рис. 2 Вызванные ЭЭГ-потенциалы (А) и реакции аминергических нейронов мозга кошки на позитивный условный сигнал (Б-Г).  
n – число реализаций. Остальные пояснения в тексте.

Возбудительные ответы НА-клеток на предъявление условного положительного и отрицательного звуковых стимулов возникали с латентными

периодами  $46.2 \pm 3.2$  мс (крайние значения 32–80 мс) и  $52.2 \pm 6.3$  мс (крайние значения 32–120 мс), соответственно. Длительность таких реакций обычно не превышала 300 мс (см. рис. 2, В). Эти данные также совпадают с данными литературы, согласно которым нейроны голубого пятна проявляют чувствительность к различным периферическим раздражениям, причем в особой степени – к предъявлению стимулов, обладающих новизной и визуальному восприятию возможной пищи [12]. Простые внешние сигналы (свет, звук, тактильная стимуляция) фазически активируют НА-клетки. Латентные периоды реакций очень невелики, так у крыс возбудительный ответ на звуковой тон может возникать через 15 мс от момента его включения [15]. Отмечают также, что реакции НА-нейронов на целевой сигнал были самыми ранними среди таковых в сенсорных, ассоциативных и моторных областях мозга [16].

Возбудительные ответы СТ-клеток на условный положительный и отрицательный сигналы возникали со скрытым периодом  $53.0 \pm 3.4$  мс (крайние значения – 32–120 мс) и  $59.1 \pm 7.8$  мс (крайние значения – 32–130 мс), соответственно. Продолжительность таких реакций обычно не превышала 350 мс (см. рис. 2, Г). Реакции СТ-нейронов на условный стимул обнаружены и другими авторами. Так, на условное звуковое раздражение при осуществлении условнорефлекторной реакции постановки лапы на опору реагирует 77% исследованных нейронов центрального серого вещества, где расположены часть СТ-клеток. Общая продолжительность реакции 2-3 с. На необусловленное звуковое раздражение такие нейроны не реагировали или отвечали короткой пачкой импульсов [17].

Таким образом, в настоящем исследовании нами обнаружены ответы аминергических нейронов на условные стимулы, обладающие биологической значимостью. Наименьшие скрытые периоды возбудительных реакций составили около 32 мс. Считают, что у разных биологических видов, включая кошек и человека, импульсные посылки от аминергических нейронов ствола мозга поступают в разные регионы коры с латентным периодом около 100 мс [12]. Учитывая этот факт, логично предположить, что фазные активационные ответы аминергических клеток могут модулировать компоненты корковых ЭЭГ-потенциалов, развивающиеся с латентными периодами от 130 мс и далее, т.е. волны P2 (позитивная часть «вертекс-потенциала»), N2, P3, а также и более поздние их элементы. Интересно отметить, что НА- и СТ-нейроны отличались особенно мощными реакциями в период первых 100 мс от момента предъявления условного стимула. Очевидно, нейроны этих аминергических систем могут контролировать ранние стадии обработки биологически значимых сигналов, протекающие с привлечением произвольно внимания.

Подтверждением этих предположений служат данные других исследователей, в которых антагонист D2-рецепторов галоперидол, редуцировал амплитуду P3 и более поздних ЭЭГ-потенциалов у человека [18], разрушение голубого пятна или введение антагониста адренорецепторов клонидина снижает амплитуду P3 у обезьян [19], а понижение концентрации СТ в крови у добровольцев редуцирует амплитуду N2 [20].

**СОПОСТАВИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕАКЦИЙ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
МОЗГА И ВЫЗВАННЫХ  
ЭЭГ-ПОТЕНЦИАЛОВ НЕОКОРТЕКСА КОШКИ**

---

**ВЫВОДЫ**

1. Сопоставительный анализ неокортикальных ВП и фазных импульсных реакций ДА-, НА- и СТ-нейронов бодрствующих кошек на биологически значимые стимулы свидетельствует о возможности модуляции, с помощью таких реакций, компонентов корковых ЭЭГ-потенциалов – волны P2, N2, P3, а также более поздних их элементов.

2. Паттерны реакций свидетельствуют, что нейроны НА- и СТ-систем могут контролировать ранние стадии обработки биологически значимых сигналов, протекающие с привлечением произвольно внимания.

**Список литературы**

1. Шагас Ч. Вызванные потенциалы в норме и патологии. – М.: «Мир», 1975. – 314 с.
2. Павленко В.Б., Конарева И.Н., Индивидуальные особенности связанных с событиями потенциалов при продуцировании временных интервалов //Нейрофизиология. – 2000. –Т. 32, № 1-2. – С. 48-55.
3. Polich J., Ladish C., Burns T. Normal variation of P300 in children: age, memory span, and head size //Int. J. Psychophysiol. – 1990. – Vol. 9. – P. 237-248.
4. Павленко В.Б., Цикалова М.В. Когнитивные вызванные потенциалы у юношей 15-16 лет: связь с индивидуальными особенностями внимания //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского. – Т. 137. - 2001. –№ 2 – С. 82-86.
5. Malon M.A., Kershner J.R., Swanson J.M. Hemispheric processing and methylphenidate effects in attention-deficit hyperactivity disorder //J. Child. Neurol. – 1994. – Vol. 9, № 2. – P. 181-189.
6. Coull J.T., Buchel C., Friston K.J., Frith C.D. Noradrenergically mediated plasticity in a human attentional neuronal network //Neuroimage. – 1999. – Vol. 10. – P. 705-715.
7. Oades R. D. Dopamine may be “hyper” with respect to noradrenaline metabolism, but “hypo” with respect to serotonin metabolism in children with attention-deficit hyperactivity disorder //Behav. Brain Res. – 2002. – Vol. 130. – P. 97-102.
8. Kahkonen S., Ahveninen J. Combination of magneto- and electroencephalography in studies of monoamine modulation on attention //Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. – 2002. – 24 (Suppl.). – P. 27-34.
9. Сидякін В.Г., Павленко В.Б., Куличенко А.М., Активність нейронів тім'яної асоціативної кори та амінергічних клітин стовбура мозку kota при виконанні довільного руху //Нейрофизиология/Neurophysiology. – 1998. – Vol. 30, № 6. – С. 496-499.
10. Павленко В.Б., Куличенко А.М., Активність нейронів голубого пляма мозку кошки при реалізації самоініціюваного двигального поведінкового акта //Нейрофизиология/Neurophysiology. – 2003. – Vol. 35, № 1. – С. 31-39.
11. Серков Ф.Н. Электрофизиология высших отделов слуховой системы. – Киев: Наукова думка, 1977. – 215 с.
12. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function/ Ann. Rev. Neurosci. – 1987. – Vol. 10. – P.67-95.
13. Rasmussen K., Strecker R.E., Jacobs B.L. Single unit response of adrenergic, serotonergic and dopaminergic neurons in freely moving cats to simple sensory stimuli //Brain Res. – 1986. – Vol.369, № 1-2 – P. 336-340.
14. Scultz W. The reward signal of midbrain dopamine neurons //News in physiol. sci. – 1999.– Vol. 14. – P.249-255.
15. Shinba T., Briois L., Sara S.J. Spontaneous and auditory-evoked activity of medial agranular cortex as a function of arousal state in the freely moving rat: interaction with locus coeruleus activity //Brain Research. – 2000. – Vol. 887, № 2. – P. 293-300.

16. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention //Progress in Brain Res.– 2000. – Vol. 126, №. 11. – P. 155-182.
17. Сторожук В.М. Система синаптических влияний на нейроны неокортекса при условном рефлексе //Журнал ВЖД. – 1990. – Т. 40, № 5. – С. 819-833.
18. Kahkonen S., Ahveninen J., Pekkonen E. et al. Dopamine modulates involuntary attention shifting and reorienting: an electromagnetic study //Clin. Neurophysiol. – 2002. – Vol. 113. – P.1894-1902.
19. Swick D., Pineda J., Schacher S., Foote S.L. Locus coeruleus neuronal activity in awake monkeys: relationship to auditory P300-like potentials and sponaneous EEG //Exp. Brain Res. – 1994. – Vol. 101, № 1. – P. 86-92.
20. Kahkonen S., Ahveninen J., Pekkonen E. et al. Serotonin modulates early cortical auditory processing in healthy subjects: evidence from MEG with acute tryptophan depletion //Neuropsychopharmacology. – 2002. – Vol. 27. – P. 862-868.

*Поступила в редакцию 08.12.2003 г.*