

**УДК 612.822.3:612.828:615.214.547.78**

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И РИТМОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У КОШКИ**

*Колотилова О.И., Павленко В.Б., Кореньюк И.И., Куличенко А.М., Фокина Ю.О.*

Изучение моноаминергических систем мозга, которые делят на катехоламинергические и серотонинергическую (СТ), в настоящее время представляет большой интерес. Эти системы представлены гетерогенными популяциями нейронов, вырабатывающих несколько соединений, выполняющих функции нейротрансмиттеров и нейрорегуляторов [1, 2, 3], и участвуют в формировании эмоциональных состояний тоски, страха, агрессивного поведения, в реализации моторных и сенсорных функций, в механизмах памяти, обучения, внимания, а также принимают участие в модуляции сложных форм двигательной активности и поведенческих реакциях [4]. Еще одной функцией аминергических систем мозга является активизирующее влияние при формировании функционального состояния нейронов мозга и мощное модуляторное действие на ритмы электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [5].

Одной из катехоламинергических систем является норадренергическая (НА) система головного мозга, которая берет начало главным образом в голубом пятне (ГП) и образует широкие эфферентные проекции, которые иннервируют фактически все мозговые области [6]. Благодаря такой стратегической иннервации ГП представляет критически важный центр мозгового ствола, в котором сигналы различной природы обобщаются, объединяются, обрабатываются, коммутируются, и исключительно широко распределяются, воздействуя на разные регионы центральной нервной системы (ЦНС) [7]. Выяснено, что нейроны ГП оказывают постоянное тоническое влияние на структуры переднего мозга. Импульсная активность нейронов ГП непрерывно варьирует, однако всегда опережает на сотни миллисекунд последующие изменения ЭЭГ [8, 4]. Важным изменениям в импульсации ГП крыс, предшествуют изменения в поведенческих и ЭЭГ индексах поведенческого состояния [9]. Поэтому уместно предположить существование причинных отношений между нейронной активностью ГП и поведенческим состоянием.

Тела СТ-нейронов в основном находятся в пределах ЯШ. Считают, что среди всех медиаторных систем позвоночных СТ-система самая разветвленная [10]. Наибольший интерес представляют нейроны переднего комплекса, т.к. они связаны в основном со структурами среднего, промежуточного и переднего мозга, и, следовательно, вносят определенный вклад при контроле поведенческих функций, таких как сон и бодрствование, защитные реакции. СТ нейроны, также участвуют в

регуляции сенсорного процессинга, тем самым контролируют высшие психические функции и реализацию поведенческих актов [11]. СТ-система участвует и в регуляции кровообращения, дыхания, моторных функций, выделении гормонов гипофиза, потребление пищи и воды, механизмы терморегуляции и анальгезии, изменяет чувствительность сенсорных систем, и, в частности ноцицептивной системы [3]. Искусственное увеличение концентрации СТ в коре больших полушарий кролика значительно увеличивают амплитуду дельта ритма и напротив блокируют тета ритм, это расценивается как отражение тормозных процессов [12]. Имеются данные, что у человека СТ-система также участвует в поддержании активации ЭЭГ. Так, у здоровых людей прием пищи не содержащей предшественника синтеза СТ триптофана увеличивает мощность низкочастотных и среднечастотных ЭЭГ ритмов. Однако механизмы соответствующих эффектов остаются пока не ясными.

В связи со всем выше перечисленным возникает вопрос, есть ли определенное соответствие между ритмами ЭЭГ и активностью аминергических систем мозга? Таким образом, цель нашего исследования выяснить – насколько ЭЭГ ритмы взаимосвязаны с импульсной активностью аминергических систем, и какие изменения может вызывать импульсная активность аминергических систем в паттерне ЭЭГ неокортекса.

#### **МЕТОДИКА**

Эксперименты проводились на бодрствующих не обездвиженных кошках, обоюго пола, весом 2-4 кг. Животных оперировали под общим наркозом (нембутал 40 мг/кг, внутривенно). В процессе операции в мозг кошек вживляли направляющую стальную нержавеющую канюлю, кончик которой располагался в 5 мм над областью ГП. Канюля вводилась в мозг наклонно, 21° к фронтальной плоскости и 29° – к сагиттальной, для возможности поочередной регистрации активности как нейронов ГП, так и ЯШ. Нейронную активность отводили в областях ГП, имеющего координаты (Р...-1, L...2,5, H...9); и дорсального и верхнего центрального ЯШ – (Р...-1, L...0,7 H...4,5), где расположены НА- и СТ-нейроны, соответственно. Для этого использовали подвижный серебряный микропровод в стеклянной изоляции, заточенный подобно кончику инъекционной иглы. ЭЭГ регистрировали от кости черепа, с помощью поверхностно-глубинных позолоченных электродов, расположенных в лобной, теменной и в височных областях. Устанавливали следующие частотные полосы для анализа ЭЭГ: 1) 1-4 Гц (дельта-ритм); 4-8 Гц (тета-ритм); 8-13 Гц (альфа-ритм); 14-30 Гц (бета-ритм); 30-48 Гц (гамма-ритм). Все сигналы отводили и усиливали с помощью установки УФУ – БК. В условиях параллельного отведения импульсной активности аминергических систем и суммарной электрической активности неокортекса прослеживались взаимосвязанные изменения обеих показателей (Рис.1).

Исследования фоновой импульсной активности (ФИА) нейронов, преобразованной в стандартные сигналы, выполняли с помощью компьютерной программы EEG-MAPPING (программист Зинченко Е.), разработанной специально для реализации вышеописанной методики. Анализ данных проводили сравнивая параметры ЭЭГ и нейронной активности аминергических систем, при:

## ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА И РИТМОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У КОШКИ

ипсилатеральном, контралатеральном и среднем сагиттальном отведении ЭЭГ по отношению к регистрирующему нейронную активность электроду.

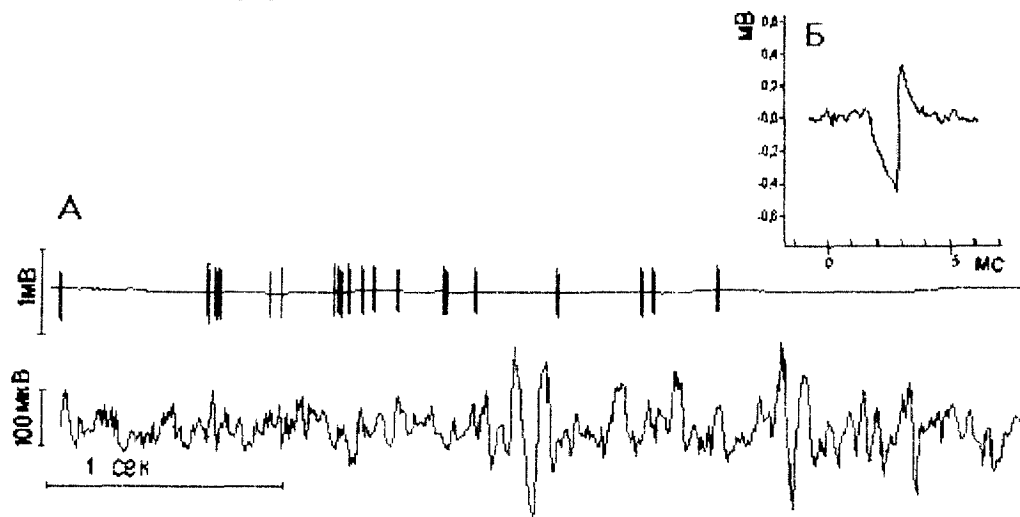


Рис.1. А – параллельное отведение фоновой импульсной активности аминергических систем (вверху) и суммарной электрической активности неокортекса (внизу); Б – потенциал действия серотонинергического нейрона ядер шва.

Для контроля области отведения по окончании эксперимента животных усыпляли сверх дозой нембутала, наносили электрокоагуляционные метки, затем мозг фиксировали в формалине и делали срезы на замораживающем микротоме, которые затем сверяли с атласом [13].

Статистические расчеты выполнялись с применением стандартных средств компьютерного анализа данных (программы «Statistica»). Корреляционный анализ производили с помощью непараметрического критерия Спирмана.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении исследований зарегистрирована активность 18 предполагаемых НА-, и 18 СТ-нейронов. К аминергическим клеткам исследуемые нейроны ствола мозга были отнесены на основании низкой частоты фоновой активности (до  $8 \text{ с}^{-1}$ ), полифазности, большой продолжительности ПД (до 6 мс) и соответствующей локализации в стволе мозга [8, 11] (Рис.1 Б).

### Взаимосвязь импульсной активности ГП и ритмов ЭЭГ

Наиболее часто ФИА исследуемых нейронов ГП имели положительную корреляцию со всеми ЭЭГ ритмами (дельта-, тета-, альфа-, бета-, гамма- диапазона). На Рис.2 показана общая картина взаимосвязи ЭЭГ ритмов с нейронной активностью НА-системой мозга. Следует отметить, что наиболее часто (72%) положительные статистически значимые связи наблюдались при сопоставлении ФИА нейронов ГП с ЭЭГ, в центральном сагиттальном отведении. Среди всех локусов в наименьшей степени статистически значимая взаимосвязь с ФИА наблюдалась при ипсилатеральном отведении ЭЭГ у нейронов и составила 53%.

В целом из Рис.2 видно, что нейронная активность ГП в наибольшей степени положительно связана с тета-, альфа-, дельта- ритмами ЭЭГ.

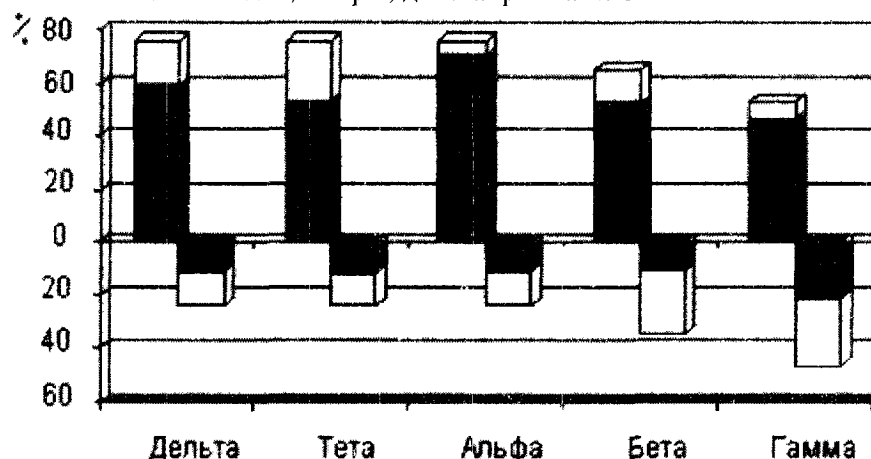


Рис.2 Взаимосвязь ЭЭГ ритмов с нейронной активностью норадренергической системы мозга в центральном сагиттальном отведении. Колонки направленные вверх и вниз – отражают количество случаев с положительными и отрицательными корреляциями соответственно; затемненные участки отражают значимые корреляции.

Нами было выявлено двустороннее увеличение дельта-ритма в ответ на увеличение нейронной активности ГП. А наличие ритмической дельта активности, большинство авторов связывают с изменением характера активации со стороны стволовых образований [14]. Импульсная активность ГП рассматривается как функция цикла сон-бодрствование, с более высоким уровнем активности встречающимся в течение пробуждения чаще, чем во сне [9]. В данном случае, высокая положительная корреляция дельта-ритма с уровнем активности нейронов ГП может быть связана с некоторыми поведенческими и сенсомоторными характеристиками, а также может быть обусловлена процессами метаболизма, глубоинной и ритмичкой дыхания, электрическими характеристиками сердца.

Вариант изменений ЭЭГ в виде усиления альфа-ритма, также сопровождался увеличением импульсной активности нейронов ГП. Известно, что не болевые стимулы (свет, звук) почти не оказывают модулирующего влияния на фоновую ритмику нейронов ГП [3], в то время как, альфа-ритм особенно хорошо регистрируется в условиях полного покоя исследуемого, находящегося в темноте с закрытыми глазами [14, 15]. Альфа-ритм связывают с активностью таламических структур [16]. НА система может действовать прямо на кортикальные и таламические нейроны [9] и опосредовано, модулируя активность других неспецифических восходящих систем [17]. Объяснением увеличения альфа-ритма в ответ на увеличение нейронной активности ГП, может быть чередование состояний возбудимости и не возбудимости корковых нейронов, за счет волнообразных изменений метаболизма.

Что касается тета-ритма, то в яркой форме он свойственен лишь ряду животных находящихся на определенном уровне эволюции (крысы, кошки). У этих животных

тета ритм проявляется при повышенном уровне активации мозга [18]. У человека ориентировочная реакция сопровождается сменой альфа-ритма на бета-ритм, а у этих животных, она вызывает переход альфа подобной активности в тета-ритм [14]. Известно, что формирование тета ритма в неокортексе происходит с участием гиппокампальных структур, в которых циклы возбуждения и периоды возвратного торможения, имеют более медленное течение, чем в корковых и таламических структурах [15]. ГП образует восходящие проекции плотнее всего иннервируя моторную кору, теменную область и регионы зрительной коры, тем самым принимая важное участие в процессах обучения и внимания, и внося определенный вклад при формировании ориентировочного рефлекса [3, 8, 19, 20, 21]. Из подкорковых структур ГП иннервирует гиппокамп, таламус, четверохолмия, мозжечок и многие другие структуры ЦНС, которые участвуют в генерации ЭЭГ [4]. Многие авторы считают [14, 16, 18], что тета-активность может проявляться и усиливаться, при эмоциональном напряжении и связана с поисковым поведением. Считают, [15, 18] что НА-система вовлечена в механизмы обуславливания страха. Возможно, что ГП как критически важный центр с высокой иннервацией различных мозговых структур, также, оказывает воздействие и на формирование переднемозгового тета ритма у бодрствующих не обездвигенных кошек.

Наши результаты кажутся несколько неожиданными и противоречивыми т.к. показана связь низкочастотных ритмов ЭЭГ с частотой ФИА НА нейронов, в тоже время имеются данные, что прямая аппликация норадреналина вызывает торможение клеток–мишеней в результате их гиперполяризации (возможно с участием ГАМК-ергических интернейронов) [22, 23, 24].

#### **Взаимосвязь импульсной активности ЯШ и ритмов ЭЭГ**

Результаты изучения взаимосвязи ЭЭГи частоты ФИА СТ-нейронов показали, что активность СТ-нейронов ЯШ, как и НА нейронов ГП, также положительно коррелировали со всеми ЭЭГ ритмами, но их выраженность взаимодействия была ниже. При анализе взаимодействия нейронной активности СТ-нейронов и ЭЭГ при разных отведениях, было отмечено, что наиболее тесно связан с импульсной активностью СТ-нейронов ЯШ бета-ритм (Рис.3). В целом доля СТ-нейронов, чья активность положительно коррелирует с ритмами ЭЭГ приблизительно составляла 49-78%.

Известно, что у кошки бета ритм хорошо выражен. Есть основание предполагать, что в формировании указанного ритма принимают участие не столько таламические ядра, сколько структуры РФ ствола мозга [14]. Бета ритм связан с соматическими, сенсорными и двигательными корковыми процессами. Он бывает выражен на ЭЭГ и при эмоциональном нервном напряжении, в состояниях тревоги, возбуждения, беспокойства в связи с чем полагают, что он является выражением гипервозбудимости двигательной коры или ее афферентной системы [14, 15]. Фоновая ритмика СТ-нейронов наиболее высока во время активного бодрствования, снижается во время медленного сна и почти полностью прекращается во время быстрого сна [25]. В нашем случае выявленная взаимосвязь бета ритма с ФИА нейронов ЯШ, возможно связана с усиленным выбросом серотонина. Кроме того, указанный факт свидетельствует, что активация бета-ритма может расцениваться как вероятный маркер уровня активации СТ-системы. Такое предположение



подтверждается и данными других авторов [5, 9, 17, 26]. Как отмечалось ранее, запуск активации неокортекса, по некоторым данным, может являться важнейшей функцией СТ-системы.

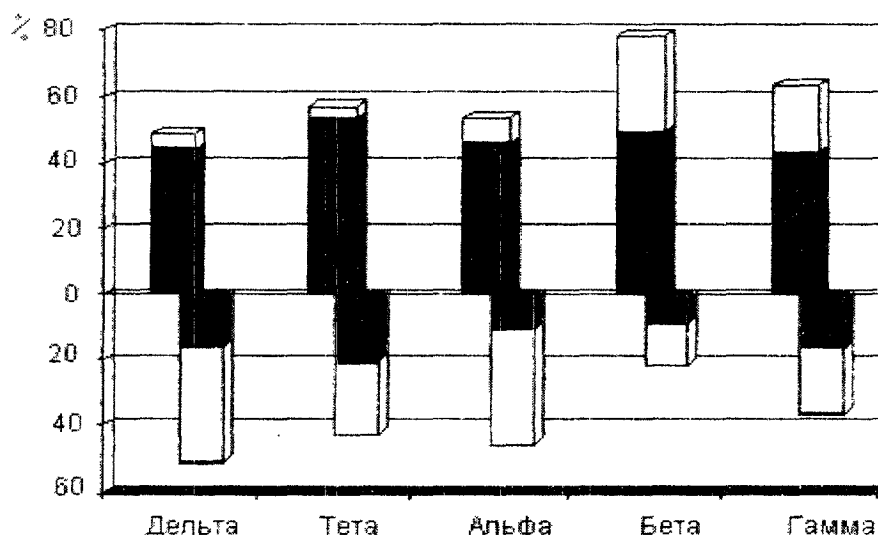


Рис.3 Взаимосвязь ЭЭГ ритмов с нейронной активностью серотонинергической системы мозга в центральном сагитальном отведении. Колонки направленные вверх и вниз – отражают количество случаев с положительными и отрицательными корреляциями соответственно; затемненные участки отражают значимые корреляции.

### ВЫВОДЫ

1. Полученные данные свидетельствуют, что фоновая импульсная активность нейронов НА-, СТ-систем и текущей ЭЭГ взаимосвязаны. При этом обнаружено, что большая часть корреляций была положительной.

2. Текущую ЭЭГ можно рассматривать как индикатор активности моноаминергических систем мозга.

### Список литературы

1. McGeer E.G., Staines W.A., McGeer P.L. Neurotransmitters in the basal ganglia // *Can. J. Neurol. Sci.* – 1984. – 11, № 1. – P. 89-99.
2. Iversen L.L. Nonopioid neuropeptides in mammalian CNS // *Ann. Rev. Pharmacol. And Toxicol.* – 1983. – 23. P. 1-27.
3. Лимацкий Ю.П. Рефлексы ствола головного мозга. Киев: Наук. Думка – 1987. – 240 с.
4. Berridge C.W., Page M.E., Valentino R.J., Foote S.L. Effect of Locus ceruleus inactivation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus // *Neuroscience.* - 1993. - V. 55, Jul. - P. 381-393.
5. Berridge C.W., Foote S.L., J Effect of Locus ceruleus activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus // *Neuroscience.* - 1991. - Oct 11. – P. 3135 – 3145.
6. Aston-Jones G., Rajkowski J., Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention // *Progress in Brain Res.* – 2000. – V. 126, №. 11. – P. 155-182.

**ВЗАИМОСВЯЗЬ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ АМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ  
ГОЛОВНОГО МОЗГА И РИТМОВ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАММЫ У КОШКИ**

7. Nistico G., Nappy G. Locus coeruleus, an integrative station involved in the control of several vital functions// Funt. Neurol. – 1993. – 8, №1. – P. 5-25.
8. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function// In: Ann. Rev. Neurosci. Vol. 10, Palo Alto, Calif.-1987.-P.67-95.
9. Berridge C.W., Espana R.A. Synergistic sedative effects of noradrenergic  $\alpha_1$ - and  $\beta$ -receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices // Neuroscience. – 2000. – V. 99, № 3. – P. 495-505.
10. Fornal C.A., Metzler C.V., Marrosu F., Ribiero-do-Valle L.E., Jacobs B.L. A subgroup of dorsal raphe serotonergic neurons in the cat strongly activated during oral-buccal movements// Brain Res.-1996. – 716.-P.123-133.
11. Лиманский Ю. И. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // Успехи физиологических наук. – 1990. – Т. 21, № 2. – С. 3-17.
12. Мамедов З.Г., Игнатьев Д.А. Анализ спектральных характеристик ЭЭГ коры при активации серотонинреактивных структур неокортекса// Физиол. ж. СССР.-1982.-68.-№5.-С.705-708.
13. Reinoso-Suarez F. Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen. Darmstadt. – 1961. - 411 p.
14. Частная физиология нервной системы. (В серии: Руководство по физиологии). – Л., Наука, 1983. С. 615
15. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалграфия. – Таганрог: ТРТУ, 2000. – 640 с.
16. Гусельников В.И. Электрофизиология. - М., 1976.
17. Vanderwolf C. H., McLauchlin M., Dringenberg H. C. et al Brain structures involved in the behavioral stimulant effect of central serotonin release // Brain Res. – 1997. – V. 772. – P. 121-134
18. Виноградова О.С. Гиппокамп и память. - Москва., 1975. - 334 с.
19. Эделман Д., Маункасл В. Разумный мозг. – М.: Мир, 1981. – 135.
20. Оленев С.Н. Конструкция мозга. Ленинград: Медицина -- 1987. 208 с.
21. Семешотин А.И., Майский В.А. Распределение в голубом пятне кошки норадреналинсодержащих нейронов, проецирующихся в теменную ассоциативную кору и спинной мозг // Нейрофизиология. -- 1989. – 21, №1. – С. 112-121.
22. Segal M. Mechanisms of action of a noradrenaline in the brain // Physiol. Psychol. – 1985. – 13, – №3. – P. 172-178.
23. Li Bao-Ming, Mei Zhen-Tong, Kubota Kisow. Blockade of norepinephrine-induced inhibition in task-related frontal neuronal activity by bicuculline in monkeys // Chin. J. Physiol. – 1992. – 8, №3. – P. 285-289.
24. Hayar A., Feltz P., Piguet P. Adrenergic responses in silent and putative inhibitory pacemaker-like neurons of the rat rostral ventrolateral medulla in vitro // Neuroscience. – 1997. – V. 77, № 1. – P. 199-217.
25. Rasmussen K, Heym J., Jacobs B., Activity of serotonin – containing neurons in nucleus centralis superior of freely moving cats // Exp. Neurol. -- 1984. -83, №2. – P. 302-317
26. Dringenberg H. C., Vanderwolf C. H. Involvement of direct and indirect pathways in electrocorticographic activation // Neurosci. and Biobehav. Rev. – 1998. – V. 22, No. 2, – P. 243-257.

*Поступила в редакцию 13.12.2004 г.*