

УДК 612.886+612.014

Роль холинергической нейромедиаторной системы в обеспечении активности мозга в динамике вибрационного воздействия

© Авторы, 2019

© ООО «Издательство «Радиотехника», 2019

С.М. Минасян –

д.б.н., профессор, вед. науч. сотрудник, руководитель научной группы кафедры физиологии человека и животных, Институт биологии, биологический факультет, Ереванский государственный университет (Республика Армения)

Э.С. Геворкян –

к.б.н., доцент, науч. сотрудник, научная группа кафедры физиологии человека и животных, Институт биологии, биологический факультет, Ереванский государственный университет (Республика Армения)
E-mail: Esgevorkyan@yandex.ru

Ц.И. Адамян –

к.б.н., доцент, ст. науч. сотрудник, научная группа кафедры физиологии человека и животных, Институт биологии, биологический факультет, Ереванский государственный университет (Республика Армения)
E-mail: Tsovinar.Adamyan@ysu.am

Л.Э. Гукасян –

к.б.н., науч. сотрудник, научная группа кафедры физиологии человека и животных, Институт биологии, биологический факультет, Ереванский государственный университет (Республика Армения)

Аннотация

В целях нейрофармакологического анализа восходящих влияний мезодиэнцефальной активирующей системы в условиях вибрации изучено влияние центрального М-холинолитика амизила на специфические таламо-корковые (ТК) и неспецифические гипоталамо-корковые (ГК) вызванные потенциалы (ВП). Регистрация ВП проводилась до и после введения амизила и на фоне воздействия вибрации. Использовались внутривенное и внутримозговое введение препарата. На фоне медленных «амизиловых» волн наблюдались изменения вызванных ответов коры на стимуляцию релейного ядра таламуса и заднего гипоталамического ядра. При этом латентные периоды и длительность положительных и отрицательных фаз ВП достоверно не изменялись, а амплитуды первичных компонентов ответов возрастали. На фоне увеличения амплитуды ТК ВП, вызванной амизилом, кратковременная вибрация (30 мин) не оказывала существенного влияния на амплитудно-временные параметры вызванных ответов. При этом после трехчасовой вибрации на фоне амизила наблюдалось некоторое увеличение амплитуды ГК ВП, по сравнению с изолированным действием вибрации. Полученные данные свидетельствуют, что характер изменения ВП в различные фазы вибрации предопределяются сложным взаимодействием активирующих и тормозящих систем мозга.

Ключевые слова

Амизил, вибрационное воздействие, таламо-корковые и гипоталамо-корковые вызванные потенциалы.

DOI: 10.18127/j15604136-201903-02

Введение

Обширный клинично-экспериментальный материал свидетельствует о многообразии симптомов и синдромов вибрационной патологии [1–3]. Существенную роль в патогенезе вибрационной болезни играют как специфические, так и неспецифические реакции, отражающие адаптационно-компенсаторные процессы организма. Клинично-экспериментальными исследованиями установлена взаимообусловленность нейрогуморальных и нервнорефлекторных нарушений от степени выраженности патологического процесса. При вибрационной болезни могут нарушаться обычные соотношения во взаимодействии адreno- и холинореактивных структур головного мозга, приводящие к значительному повышению тонуса неспецифической восходящей активирующей ретикулярной формации. При прогрессировании болезни обнаруживается тенденция к снижению экскреции катехоламинов и их биологических предшественников, которая может быть расценена как признак наступающего истощения

симпато-адреналовой системы [4, 5]. Все это может быть обусловлено фазностью реакций организма на воздействие повреждающих факторов.

Установлено, что холинергическая система является одной из основных нейромедиаторных систем центральной нервной системы. Ее обширные связи обуславливают изменения поведенческих и приспособительных реакций организма к постоянно меняющимся условиям внешней и внутренней среды. Несмотря на наличие данных, подтверждающих участие адренергических механизмов в деятельности ретикулярной формации (РФ), в последние годы выдвинута также гипотеза о холинергической природе влияния восходящей активирующей системы мозга [6–8]. Электроэнцефалографическая активация при введении ацетилхолина и антихолинэстеразных веществ на препаратах “cerveau isole” и отсутствие ее на изолированном полушарии свидетельствует о наличии в мезодиаэнцефалической активирующей системе холинергических механизмов. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение роли холинергической нейромедиаторной системы в механизме изменения электрофизиологических коррелятов активности мозга и соматовегетативных реакций организма при вибрации [1, 6, 7].

Ц е л ь р а б о т ы – изучить характер изменения показателей (таламо-корковых и гипоталамо-корковых вызванных потенциалов при стимуляции и блокировании холинергической системы мозга.

Материал и методы

С целью нейрофармакологического анализа восходящих потоков от мезодиаэнцефальной активирующей системы в условиях воздействия вибрации изучено влияние центрального М-холинолитика амизила на специфические (таламо-корковые – ТК) и неспецифические (гипоталамо-корковые – ГК) вызванные потенциалы (ВП). Эксперименты проводились в условиях хронического эксперимента на половозрелых 10 кроликах массой тела 2,0...3,0 кг, содержащихся в стандартных условиях вивария. Регистрация исследуемых показателей (ТК ВП и ГК ВП) осуществлялась до и после введения препарата и на фоне воздействия вибрации. Производилось внутривенное и внутримозговое введение амизила.

Таламо-корковые ВП регистрировались при раздражении вентро-постериолатерального ядра таламуса (ВПЛ), а ГК ВП – заднего гипоталамического (ЗГ) ядра, в которые, согласно координатам атласа Фифковой и Маршала [9], с помощью стереотаксического аппарата под нембуталовым наркозом были вживлены подкорковые биполярные константановые электроды диаметром 0,2 мм с межэлектродным расстоянием 0,2...0,3 мм. Подкорковые электроды служили для стимуляции ядер соответствующих структур мозга. Отводящий серебряный электрод вживлялся в сенсомоторную область коры (СМК). Стимуляция исследуемых структур производилась прямоугольными одиночными импульсами, длительностью 0,5 мс, силой 5...10 В, подаваемыми от электростимулятора с радиочастотным выходом “Физиовар” (Франция). Вызванные потенциалы через усилитель электроэнцефалографа подавали на двухлучевой осцилограф «Амплиор». В качестве М-холинолитика использовался амизил (бектизин, диэтиламиноэтиловый эфир бензиловой кислоты в дозах 0,2...0,4 мг/кг при внутривенном и 20...25 мкг при внутримозговом введении в МРФ). Внутримозговое введение амизила в МРФ производилось при помощи хемозэлектрода. Регистрация ВП производилась до фармакологического воздействия и на 30-й и 180-й минутах после инъекции и воздействия динамического фактора (вибрации). Животные подвергались вертикальной вибрации на вибростенде СТ-300 (частота – 60 Гц, амплитуда – 0,5 мм).

Достоверность различий между нормой и реакцией на воздействие определяли с использованием *t*-критерия по Стьюденту.

Результаты и обсуждение

У интактных кроликов ТК ВП характеризовались начальной положительно-отрицательной и вторично-отрицательной волнами. Амплитуда положительной волны составляла $240,0 \pm 13,43$ мкВ, отрицательной – $116,0 \pm 12,56$ мкВ. В начальной фазе воздействия вибрации (30 мин) амплитуда положительной и отрицательной волн ТК ВП возрастала. После 3-часовой вибрации ВП в СМК регистрировались со значительно уменьшенной амплитудой обеих фаз (таблица). При одиночной стимуляции ЗГ в СМК интактных кроликов регистрировались в основном двухфазные ответы с амплитудой положительной фазы $162,0 \pm 9,44$ мкВ и отрицательной – $80,0 \pm 4,83$ мкВ. При кратковременной вибрации (30 мин) отмечалось повышение амплитуды отрицательной волны, а после 3-часовой – подавление положительной и отрицательной волн (таблица).

Таблица. Изменение показателей таламо- корковых и гипоталамо- корковых вызванных потенциалов при воздействии вибрации и амизила

Условия	Латентный период, мс	Амплитуда положительной волны, мкВ	Амплитуда отрицательной волны, мкВ
таламо-корковые ВП в норме	3,21±0,45	240±13,43	116±12,5
После 30-мин. Вибрации	2,12±0,12	325±18,94	162±17,2
P	0,02	0,001	0,05
После 180-мин. Вибрации	4,13±0,63	182±19,62	64±9,52
P	0,2	0,02	0,01
На фоне амизила	3,84±0,68	345±22,41	165±11,1
P	0,5	0,001	0,05
Амизил+30-мин.вибрация	4,07±0,48	380±24,81	160±10,0
P	0,2	0,5	0,5
Амизил+180-мин.вибрация	3,86±0,59	260±15,45	120±11,1
P	0,5	0,01	0,01
Гипоталамо-корковые ВП в норме	3,74±0,33	162±9,44	80±4,8
После 30-мин.вибрации	2,95±0,18	162±12,82	125±11,0
P	0,05	0,5	0,001
После 180-мин.вибрации	4,51±0,23	100±10,53	50±4,1
P	0,05	0,001	0,001
На фоне амизила	4,27±0,62	125±14,35	53±6,0
P	0,5	0,05	0,01
Амизил+30-мин.вибрация	4,36±0,49	112±9,64	47±7,0
P	0,2	0,5	0,5
Амизил+180-мин.вибрация	4,23±0,35	137,5±11,62	105±13
P	0,2	0,02	0,001

После внутривенного введения амизила латентный период (ЛП), а также длительность положительных и отрицательных фаз ТК ВП достоверно не изменялись, а амплитуда первичных компонентов ответа возрастала. При этом амплитуда положительной и отрицательной волн увеличивалась почти на 14,0 % (таблица). Сходные, однако менее выраженные изменения ВП, были отмечены также при внутримозговом введении амизила. Однонаправленность сдвигов при различных способах введения амизила свидетельствует о свободном прохождении последнего через гемато-энцефалический барьер мозга. В проведенных экспериментах подавление ГК ВП, в особенности его положительной фазы на фоне введения амизила, очевидно, обусловлено различной чувствительностью корковых структур, генерирующих потенциалы, к восходящей специфической и неспецифической импульсации. Облегчение первичных ТК-ответов при внутримозговом введении амизила, возможно, не связано с прямым действием препарата на корковое звено специфического пути. Увеличение амплитуды первичного положительно-отрицательного комплекса коркового ответа на раздражение сенсорных афферентов и ретикулярной формации на фоне введения мускариновых ацетилхолинергических препаратов, наблюдали также ряд других авторов [3,10,11].

На фоне повышенной амплитуды ТК ВП, обусловленной влиянием амизила, кратковременная вибрация не вызвала достоверных изменений амплитудно-временных параметров вызванных ответов. При этом после 3-часовой вибрации на фоне амизила наблюдалось некоторое увеличение ГК ВП, по сравнению с картиной, наблюдаемой при изолированном действии вибрации (см. таблицу). Амплитуда положительной волны повышалась на 14,0 %, а отрицательной – на 21,0 %. Амплитуда же положительной волны ТК ВП возрастала на 14,0 %, а отрицательной – на 18,0%. Сопоставление фазных изменений ТК и ГК ВП при воздействии вибрации с картиной, наблюдаемой при фармакологическом действии амизила на фоне вибрации, позволяет заключить, что характер ВП в различные фазы вибрационного воздействия предопределяется сложным взаимодействием активирующих и тормозных систем мозга [3, 12]. При этом в деятельности активирующей системы мозга М-холинергические структуры занимают особое место. Изменение амплитуды ВП при введении амизила в разные фазы вибрации свидетельствует о преобладании влияния мускарино-чувствительного холинергического компонента ретикуло-корковой системы.

Подтверждением полученных данных являются исследования ряда авторов, которые показали повышение содержания ацетилхолина в мозге белых крыс после 4-часовой общей вибрации частотой 50...70 Гц ежедневно в течение 6 дней. Согласно авторам, увеличение его содержания в тканях мозга

даже после однократной вибрации может быть обусловлено активацией холинергических синапсов в различных структурах мозга, в том числе в коре и гипоталамусе [7, 13–15]. Последнее обстоятельство может стать причиной повышения возбудимости активирующей системы мозга и функциональной активности коры. Холинергические нейроны играют важную роль в деятельности РФ среднего мозга и, вероятно, принимают участие в осуществлении ее активирующего влияния на кору мозга [3, 12]. Эффекты амизила в области РФ коры могут быть обусловлены не только блокадой синаптического проведения нервного импульса, но и изменением возбудимости ретикулярных нейронов, что в итоге, в условиях длительного воздействия вибрации, может сказаться на восходящем к коре потоке импульсации от РФ. О нарушении холинергической медиации у больных вибрационной болезнью свидетельствуют и исследования других авторов [1, 4, 7].

Заключение

Таким образом, на фоне медленных «амизиловых» волн наблюдались изменения вызванных ответов коры на стимуляцию релейного ядра таламуса и заднего гипоталамического ядра. При этом ЛП и длительность положительных и отрицательных фаз ВП достоверно не изменялись, а амплитуды первичных компонентов ответов возрастали. На фоне увеличения амплитуды ТК ВП, вызванной амизилом, кратковременная вибрация (30 мин) не оказывала существенного влияния на амплитудно-временные параметры вызванных ответов. При этом после 3-часовой вибрации на фоне амизила наблюдалось некоторое увеличение амплитуды ГК ВП, по сравнению с изолированным действием вибрации. Полученные данные свидетельствуют, что характер изменения ВП в различные фазы вибрации предопределяются сложным взаимодействием активирующих и тормозящих систем мозга.

На основании полученных данных можно заключить, что рост амплитуды ТК ВП является вторичным результатом фармакологической блокады РФ. Возможно, что холинореактивные системы РФ в нормальных условиях подавляют специфический афферентный вход в СМК, модулируя тем самым ее ответную реакцию. Наблюдаемое на фоне амизила повышение амплитуды ТК ВП является результатом гиперполяризации сенсорных нейронов коры, обусловленной уменьшением потока афферентной импульсации и снятием фоновой деполяризации. Подавление же на фоне амизила ГК ВП, особенно их отрицательной фазы, связано, очевидно, с различной чувствительностью корковых структур, генерирующих ВП к специфической и неспецифической импульсации.

Литература

1. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. М.: Медицина. 2004. 480 с.
2. Артамонова В.Г., Шаталов В.В. Профессиональные болезни. М.: Медицина. 2008. 254 с.
3. Ранкова В.А., Кулешиова М.В., Катаманова Г.М., Картапольцева Н.В. Влияние вибрации на функциональную активность нервной системы у животных в эксперименте // Бюллетень Восточно-Сибирского науч. центра СО РАМН. 2013. № 3. С. 113–117.
4. Бодненко Г.М., Лизарев А.В. Патогенная роль нарушений иммунной реактивности в механизмах, определяющих взаимосвязь гипоталамус-гипофиз-адреналовой и тиреоидной систем при вибрационной болезни // Медицина труда и промышленная экология. 2005. Т. 12. С. 25–27.
5. Affleck V.S., Coote J.H., Pyner S. The projection and synaptic organisation of NTS afferent connections with presympathetic neurons, GABA and nNOS neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroscience*. 2012. V. 6. № 219. P. 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.070>.
6. Хайдаров А.К. Влияние холино-адренергических веществ на электрическую активность гипоталамуса и сенсомоторной коры: Дисс. ... к.б.н. Душамбе. 2000. 121 с.
7. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-медиа. 2010. 348 с.
8. Lowrie M. Vestibular disease: anatomy, physiology and clinical signs // *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2012. V. 34. № 7. P. 1–5.
9. Буреш Я., Петрень М., Захар И. Электрофизиологические методы исследования. М. 1962. 455 с.
10. Баклаваджян О.Г. Висцеросоматические афферентные системы гипоталамуса. Л.: Наука. 1985. 236 с.
11. Pyykko I., Starck J. Combined effect of noise, vibration and visual field stimulation on electrical brain activity and optomotor responses. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. 1985. V. 56. № 2. P. 147–159.
12. Катаманова Е.В., Лихман О.Л., Нурбаева Д.Ж., Картапольцева Н.В., Судакова Н.Г. Особенности биоэлектрической активности мозга при воздействии на организм вибрации // Медицина труда и промышленная экология. 2009. № 9. С. 19–22.
13. Кребс А.А., Филиппов И.В., Пугачев К.С., Зюзин Е.В., Маслюков П.М. Влияние нейромодуляторных центров на сверхмедленную биоэлектрическую активность первичных корковых отделов сенсорных систем головного мозга // Сенсорные системы. 2015. Т. 29. № 2. С. 163–178.
14. Okada A., Ariizumi M., Okamoto G. Changes in cerebral norepinephrine induced by vibration or noise stress // *Eur. J. Physiol. Occup. Physiol.* 1983. V 52. № 1. P. 94–97.
15. Hermes M., Coderre E., Buijs R., Renaud L. GABA and glutamate mediate rapid neurotransmission from the suprachiasmatic nucleus to hypothalamic paraventricular nucleus in rat // *Physiol.* 1996. V. 496. P. 749–757.

Поступила 20 марта 2019 г.

UDC 612.886+612.014

The role of cholinergic neurotransmitter system in support of the brain activity during vibration impact

© Authors, 2019

© Publishing House Radiotekhnika, 2019

S.M. Minasyan –

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Leading Research Scientist, Department of Yuman and Animals Physiology, Faculty of Biology, Erevan State University (Armenia)

E.S. Gevorkyan – Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Research Scientist,

Department of Human and Animals Physiology, Faculty of Biology, Erevan State University (Armenia)

E-mail: Esgevorkyan@yandex.ru

Ts.I. Adamyan – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Senior Research Scientist,

Department of Human and Animals Physiology, Faculty of Biology, Erevan State University (Armenia)

E-mail: Tsovinar.Adamyan@ysu.am

L. Ed. Ghukasyan – PhD (Biol.), Researcher, Research Group of the Department of Physiology at the Institute of Biology, Faculty of Biology, Erevan State University (Armenia)**Abstract**

With the aim of neuro-pharmacological analysis of the rising impacts of mesodiencephalic activating system in vibration conditions we have studied the effect of central M-anticholinergic drug amizylum on specific thalamo-cortical (TC) and non-specific hypothalamo-cortical (HC) induced potentials (IP). Registration of IP was carried out before and after injection of amizylum in conditions of vibration impact. Intravenous and intracerebral injection of the preparation was used. On the background of slow "amizylum" waves the changes of induced responses of core on thalamus relay core and posterior hypothalamic core were observed. Meanwhile, the latent periods and duration of positive and negative phases of IP do not change reliably and the amplitudes of primary components of the responses increase. In conditions of the TC IP amplitude increasing, induced by amizylum, a short-term vibration (30 min) does not relevantly affect the amplitude-time parameters of the induced responses. Though, after three-hour vibration combined with amizylum some enhancement of TC IP amplitude was observed as compared to isolated effect of vibration. The obtained data indicate that the character of the IP change in different phases of vibration is pre-determined by complicated interaction of activating and inhibiting systems of cerebrum.

Keywords

Vibration conditions, amizil, thalamo-cortical and hypothalamo-cortical induced potentials.

DOI: 10.18127/j15604136-201903-02**REFERENCES**

1. Artamonova V.G., Muhin N.A. Professional'nye bolezni. M.: Medicina. 2004. 480 s.
2. Artamonova V.G., SHatalov V.V. Professional'nye bolezni. M.: Medicina. 2008. 254 s.
3. Rankova V.A., Kuleshova M.V., Katamanova G.M., Kartapol'ceva N.V. Vliyanie vibracii na funkcional'nuyu aktivnost' nervnoj sistemy u zhivotnyh v eksperimente // Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauch. centra SO RAMN. 2013. № 3. S. 113–117.
4. Bodnenkova G.M., Lizarev A.V. Patogennaya rol' narushenij immunnoj reaktivnosti v mekhanizmah, opredelyayushchih vzaimosvyaz' gipotalamus-gipofiz-adrenalovoj i tiroidnoj sistem pri vibracionnoj bolezni // Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2005. T. 12. S. 25–27.
5. Affleck V.S., Coote J.H., Pyner S. The projection and synaptic organisation of NTS afferent connections with presympathetic neurons, GABA and nNOS neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. Neuroscience. 2012. V. 6. № 219. P. 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.05.070>.
6. Hajdarov A.K. Vliyanie holino-adrenergicheskikh veshchestv na elektricheskuyu aktivnost' gipotalamusa i sensomotornoj kory: Diss. ... k.b.n. Dushambe. 2000. 121 s.
7. Kosarev V.V., Babanov S.A. Professional'nye bolezni. M.: GEOTAR-media. 2010. 348 s.
8. Lowrie M. Vestibular disease: anatomy, physiology and clinical signs // Compend. Contin. Educ. Vet. 2012. V. 34. № 7. P. 1–5.
9. Buresh YA., Petren' M., Zahar I. Elektrofiziologicheskie metody issledovaniya. M. 1962. 455 s.
10. Baklavadzhyan O.G. Viscerosomatichekije afferentnye sistemy gipotalamusa. L.: Nauka. 1985. 236 s.
11. Pyykko I., Starck J. Combined effect of noise, vibration and visual field stimulation on electrical brain activity and optomotor responses. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 1985. V. 56. № 2. P. 147–159.
12. Katamanova E.V., Lihman O.L., Nurbaeva D.ZH., Kartapol'ceva N.V., Sudakova N.G. Osobennosti bioelektricheskij aktivnosti mozga pri vozdejstvii na organizm vibracii // Medicina truda i promyshlennaya ekologiya. 2009. № 9. C 19–22.
13. Krebs A.A., Filippov I.V., Pugachev K.S., Zyuzin E.V., Maslyukov P.M. Vliyanie nejromodulyatornyh centrov na sverhmedlennuyu bioelektricheskuyu aktivnost' pervichnyh korkovyh otdelov sensoryh sistem golovnogogo mozga // Sensornye sistemy. 2015. T. 29. № 2. S. 163–178.
14. Okada A., Ariizumi M., Okamoto G. Changes in cerebral norepinephrine induced by vibration or noise stress // Eur. J. Physiol. Occup. Physiol. 1983. V 52. № 1. P. 94–97.
15. Hermes M., Coderre E., Buys R., Renaud L. GABA and glutamate mediate rapid neurotransmission from the suprachiasmatic nucleus to hypothalamic paraventricular nucleus in rat // Physiol. 1996. V. 496. P. 749–757.