

СЛУХОВАЯ И ВИБРАЦИОННАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

УДК 612.886+612.014

ХАРАКТЕР ИЗМЕНЕНИЯ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ СУПРАОПТИЧЕСКОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ВИБРАЦИИ

© 2018 г. С. М. Минасян¹, Г. Ю. Григорян², С. Г. Саркисян¹, Э. С. Геворкян^{1,*,**}, Ц. И. Адамян¹

¹ Ереванский государственный университет, биологический факультет,
Ереван, 0025 ул. Ал. Манукян, 1, Армения

² Университет Альберта-Людвига, Фрайбург, Германия

* E-mail: Emma.Gevorkyan@ysu.am

** E-mail: Esgevorkyan@yandex.ru

Поступила в редакцию 12.02.2018 г.

В норме и динамике однократного (двухчасового) и длительного (ежедневно по два часа в течение 5, 10, 15 и 30 дней) влияния вибрации изучены сдвиги фоновой импульсной активности супраоптического ядра (СОЯ) гипоталамуса. Эксперименты проводились в условиях острого опыта на белых крысах, анестезированных нембуталом (40 мг/кг, внутривенно) методом экстраклеточной регистрации. Регистрация и анализ импульсной активности нейронов СОЯ гипоталамуса осуществлялись специально разработанной для биологических сигналов компьютерной программой. Крысы подвергались воздействию общей вертикальной вибрации частотой 60 Гц, амплитудой 0.4 мм, по два часа ежедневно, в шумозаглушенной камере, на вибростенде марки ЭВ-1. Показано, что изменения фоновой активности клеток СОЯ в динамике длительного воздействия общей вертикальной вибрации носят фазовый характер.

Ключевые слова: фоновая импульсная активность, вибрационное воздействие, супраоптическое ядро гипоталамуса

DOI: 10.1134/S0235009218040066

Адаптация к изменяющейся среде обитания и к ее негативным влияниям вызывает сложную перестройку регулирующих систем организма. При изучении реакций организма на действие различных физических факторов, в частности, вибрации, шума, облучения, особое внимание уделяется исследованию реакций тех структур мозга, которые обеспечивают, с одной стороны, контроль приспособительных реакций организма к изменяющимся условиям, а с другой — сохранение оптимального состояния внутренней среды (Ранкова и др., 2013). Одной из центральных структур, выполняющей эти функции, является гипоталамус, представляющий собой высший центр интеграции и регуляции вегетативных функций организма (Баклаваджян, 1985; Afflect et al., 2012; Lowrie, 2012). В научной литературе имеются данные, свидетельствующие о связи гипоталамуса со структурами, воспринимающими вибрационное воздействие (Бодненко, Лизарев, 2005), обусловленные наличием полисинаптических связей с вестибулярным нервом и лабиринтами (Azzena et al., 1993; Lowrie, 2012). С этой точки зрения представляет интерес изучение импульсной активности супраоптического ядра (СОЯ) гипота-

ламуса, крупноклеточные нейроны которого входят в состав гипоталамо-нейрогипофизарной системы и участвуют в автономном и нейроэндокринном видах гомеостатического контроля (Lowry, 2012; Engelmann et al., 2004). Ряд исследователей наблюдали сомато-дендритное и аксональное высвобождение окситоцина в ответ на воздействие стрессоров (Engelmann et al., 2004). Показано также, что окситоцин, синтезируемый в СОЯ, участвует в процессах модуляции ноцицепции, в частности, повышает болевой порог (Yang et al., 2007b) и вовлекается в акупунктурную анальгезию (Yang et al., 2007a).

Цель настоящей работы — электрофизиологическое исследование параметров импульсной активности нейронов СОЯ гипоталамуса в норме и в различные сроки воздействия вибрации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводили в условиях острого опыта на белых крысах, анестезированных нембуталом (40 мг/кг, внутривенно). Отведение импульсной активности осуществляли методом экстраклеточной регистрации при помощи стек-

лянных микроэлектродов (диаметр кончика 1 мкм, сопротивление 3–5 МОм), заполненных 2М раствором хлористого натрия. Стереотаксическую ориентацию электродов осуществляли в соответствии с координатами атласа (Paxinos, Watson, 2005).

Регистрацию и анализ импульсной активности нейронов СОЯ гипоталамуса проводили по специально разработанной для биологических сигналов компьютерной программе. Анализировали последовательные участки межимпульсных интервалов (МИ) включающие до 1200 потенциалов действия. Предварительно определяли стационарность импульсной активности зарегистрированных нейронов по форме графиков скользящей частоты; стационарность фоновой импульсной активности (ФИА) оценивали по непараметрическому критерию Колмогорова-Смирнова. О структуре импульсных потоков судили по набору межимпульсных интервалов (МИ) и их распределению. При стационарности исследуемых выборок строили нормированные гистограммы межимпульсных интервалов первого порядка и аутокоррелогаммы до восьмого порядка, отражающие вероятность появления спайка в различные временные моменты. По их форме были выделены три группы нейронов, обладающих различной степенью регулярности нейрональных потоков. Аутокоррелогаммы первой группы характеризовались наличием восьми хорошо выраженных пиков, что рассматривается как преобладание регулярной составляющей в импульсации нейрона. Вторая группа аутокоррелогамм имела лишь 2–3 выраженных пика, вслед за которыми отмечалось плато. Такие нейроны были отнесены к группе с промежуточной по степени регулярности активностью. Аутокоррелогаммы третьей группы характеризовались отсутствием выраженных пиков, что отражает сравнительно одинаковый уровень вероятностей появления спайков в различные моменты времени (плато). Нейроны, имеющие такой тип активности, были отнесены к нерегулярным. Нейроны с нестационарной активностью были объединены в отдельную группу.

Динамическую структуру следования импульсных потоков определяли путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции, достоверность отличия от нуля оценивали при уровне значимости $p < 0.05$. Коэффициенты корреляции последовательных МИ рассчитывали для совокупности смежных интервалов пар МИ, взятых через один, два и более интервалов (коэффициент корреляции до 50-го порядка).

Анализ сериальных коррелогамм стационарных и нестационарных импульсных потоков нейронов СОЯ гипоталамуса показал наличие четырех основных разновидностей динамики следования МИ. Первая разновидность характе-

ризовалась случайным изменением следования МИ (значения всех сериальных коэффициентов корреляции равны нулю). Ко второй группе разновидностей относились нейроны с локальным изменением частоты разрядов (сериальные коэффициенты корреляции имеют только положительные и нулевые значения). Нейроны третьей группы характеризовались пачечно-групповой активностью (сериальные коэффициенты корреляции обоих знаков, а также их нулевые значения). К четвертой разновидности динамики следования МИ были отнесены нейроны с монотонным изменением частоты разрядов (сериальные коэффициенты корреляции имеют только положительные значения).

Для стационарных нейронов строили гистограммы МИ, по форме которых определяли моно-, би-, полимодальность нейронов. Рассчитывали также статистические показатели ФИА: среднюю частоту импульсации нейронов и коэффициент вариации МИ. По частоте разрядов импульсной активности исследованные нейроны подразделялись на три группы: нейроны с низкой частотой импульсации (<10 имп/с); среднечастотные нейроны (10–30 имп/с); высокочастотные нейроны (>30 имп/с).

Оценка достоверности изменений в распределениях МИ нейронов СОЯ гипоталамуса по степени регулярности, динамическим типам импульсной активности, а также модальности гистограмм и распределений нейронов в различных частотных диапазонах после влияния физических факторов по сравнению с контролем, осуществлялась с использованием критерия χ^2 . Достоверность изменения основных статистических показателей ФИА оценивали по критерию Стьюдента.

Крысы подвергались воздействию общей вертикальной вибрации частотой 60 Гц, амплитудой 0.4 мм, по два часа ежедневно, в шумозаглушенной камере, на вибростенде марки ЭВ-1. Регистрацию и анализ ФИА нейронов СОЯ проводили в следующих сериях. В первой – проводили анализ ФИА интактных крыс. Во второй серии изучали ФИА после однократного (двухчасового воздействия) и длительного (ежедневно по два часа в течение 5, 10, 15 и 30 дней) влияния вибрации. После завершения экспериментов проводили гистологическую верификацию локализации электродов. Эксперименты были выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии исследований проанализирована ФИА 78 нейронов СОЯ гипоталамуса интактных крыс. На основе аутокорреляционного анализа были установлены типы импульсной ак-

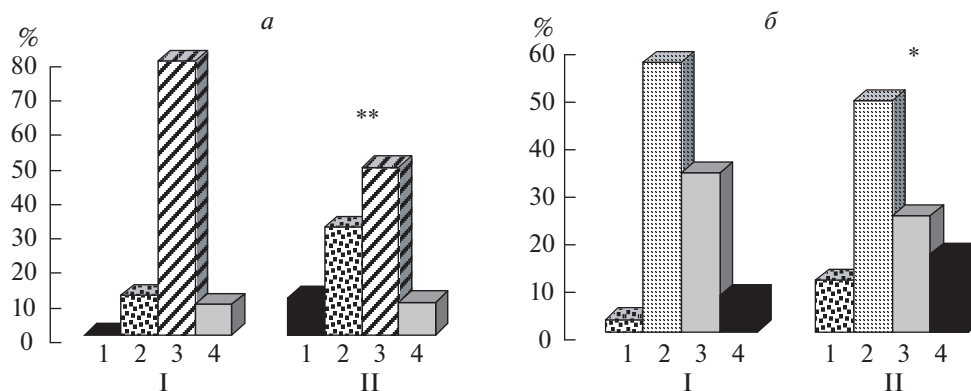


Рис. 1. Диаграммы распределений нейронов СОЯ гипоталамуса по степени регулярности импульсной активности (а) и характеру динамики следования МИ (б) в норме (I) и после однократного воздействия вибрации (II).

а – 1 – регулярно разряжающиеся нейроны; 2 – промежуточные по степени регулярности нейроны; 3 – нерегулярные нейроны; 4 – нестационарные нейроны;

б – 1 – нейроны со случайным следованием МИ; 2 – нейроны с локальным изменением частоты разрядов; 3 – нейроны с пачечно-групповой активностью; 4 – нейроны с монотонным изменением частоты разрядов;

* и ** достоверность отличия распределений согласно критерию χ^2 (при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно).

тивности, различающиеся по степени регулярности. Анализ аутокоррелограмм зарегистрированных в норме нейронов СОЯ гипоталамуса показал преобладание клеток с нерегулярным характером активности (79.5%). Количество нейронов с промежуточным по степени регулярности и нестационарным типом импульсации составляло 11.5 и 9.0% соответственно. Клеток с регулярным характером импульсации зарегистрировано не было.

Расчет сериальных коэффициентов корреляции и построение сериальных коррелограмм дали возможность выявить четыре основных разновидности динамики следования МИ. Так, более половины числа импульсных потоков в норме характеризовались локальным изменением частоты разрядов (56.4%). У 33.3% клеток наблюдались периодические изменения частоты разрядов в виде пачечно-групповой активности. Нейронов с монотонным изменением частоты разрядов и случайным следованием межимпульсных интервалов было зарегистрировано 7.7 и 2.6% соответственно. В распределении гистограмм МИ преобладали полимодальные нейроны (78.8%); значительно меньше регистрировалось моно- и бимодальных нейронов (4.2 и 17.0% соответственно). Средняя частота разрядов нейронов СОЯ интактных животных составляла 22.7 ± 1.9 имп/с.

Анализ распределений нейронов СОЯ по частотным диапазонам показал преобладание среднечастотных клеток (50.7%), со средней частотой импульсации 18.6 ± 1.0 имп/с. Число низко- и высокочастотных единиц составляло 22.5 и 26.8% соответственно. Средняя частота в популяции низ-

кочастотных нейронов составляла 6.5 ± 0.4 имп/с, а нейронов с высокой частотой импульсации – 44.8 ± 2.8 имп/с. Коэффициент вариации МИ супраоптических нейронов интактных крыс составлял $94.6 \pm 3.3\%$.

Вышеприведенные данные являлись контролем для последующих экспериментальных серий.

После однократного воздействия вибрации была проанализирована ФИА 74-х нейронов СОЯ. Однократное влияние вибрации вызывало достоверные изменения в распределении супраоптических нейронов по типам регулярности их импульсной активности по сравнению с нормой (рис. 1, а). Параллельно уменьшению доли нерегулярных нейронов (в 1.6 раза) отмечалось повышение числа промежуточных единиц (в 2.7 раза) и появление регулярных клеток (10.8%). При этом однократная вибрационная стимуляция почти не оказывала влияния на число нестационарных единиц (9.5%). Достоверные ($p < 0.05$) изменения обнаруживались также и в распределении нейронов СОЯ по характеру следования МИ (рис. 1, б).

Соответственно в 4.2 и 2.1 раза увеличивалось число нейронов со случайными и монотонными изменениями в динамике следования МИ. Число единиц с пачечно-групповой активностью и локальными сдвигами в следовании МИ сокращалось соответственно в 1.4 и 1.2 раза. Анализ гистограмм МИ стационарных нейронов не выявил существенных сдвигов в распределении нейронов СОЯ по количеству мод в гистограммах МИ. Тем не менее наблюдалось увеличение числа мономодальных клеток (11.9%), а доля би- и полимодаль-

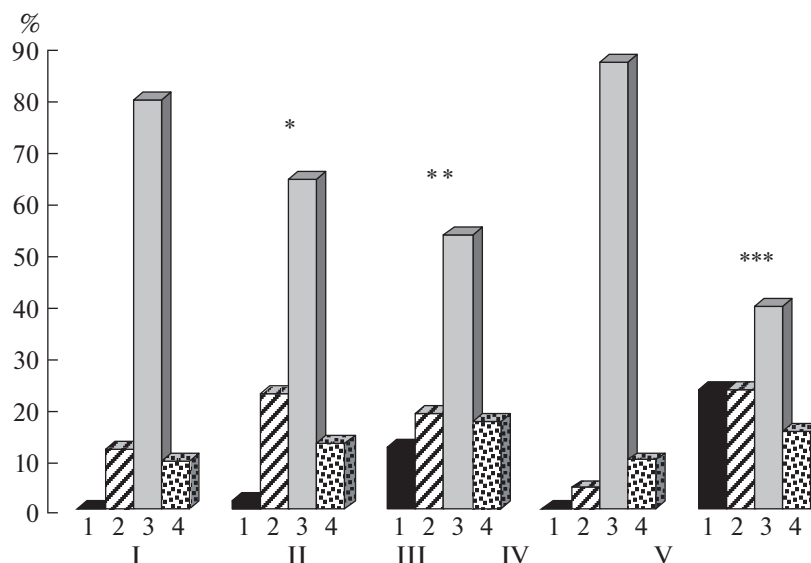


Рис. 2. Диаграмма распределений нейронов СОЯ гипоталамуса по степени регулярности ФИА в норме (I) и после 5- (II), 10- (III), 15- (IV) и 30-дневной (V) вибрационной стимуляции.

1 – регулярно разряжающиеся нейроны; 2 – промежуточные по степени регулярности нейроны; 3 – нерегулярные нейроны; 4 – нестационарные нейроны;

*, ** и *** достоверность отличия распределений, согласно критерию χ^2 (при $p < 0.05$, $p < 0.01$ и $p < 0.001$ соответственно).

ных нейронов достигала 17.9 и 70.2% соответственно. Значение средней частоты разрядов нейронов СОЯ существенных изменений не претерпело (23.8 ± 3.0 имп/с). Однократное вибрационное воздействие не вызывало значимых изменений и в распределении нейронов по различным частотным популяциям. Тем не менее наблюдалось некоторое увеличение числа низкочастотных (32.8%) и снижение высокочастотных (19.4%) единиц. При этом средняя частота разрядов в подгруппе высокочастотных нейронов повышалась относительно контрольных данных до 66.3 ± 7.5 с⁻¹ ($p < 0.01$ по критерию Уайта). Величина коэффициента вариации МИ стационарных нейронов СОЯ после однократного воздействия недостоверно отличалась от фоновой.

После воздействия вибрации различной экспозиции была проанализирована ФИА 299 нейронов СОЯ гипоталамуса. Из них на фоне 5-дневного влияния раздражителя – 72 супраоптических нейрона; 10-дневного – 77; 15-дневного – 76; 30-дневного – 74 нейрона. Анализ аутокоррелограмм МИ нейронов СОЯ показал, что на 5-, 10- и 30-й дни воздействия фактора по сравнению с нормой отмечались достоверные однонаправленные сдвиги в распределении нейронов СОЯ по степени регулярности импульсной активности (рис. 2). 5-, 10- и 30-дневная вибрационная стимуляция индуцировала возникновение

регулярно разряжающихся нейронов, количество которых в результате воздействия постепенно увеличивалось, достигая максимального значения на 30-й день и составляя 1.4, 11.7 и 23.0% соответственно.

Подобное повышение степени регулярности ФИА сопровождалось снижением количества нерегулярных клеток, число которых к 30-му дню воздействия уменьшалось в 2 раза составляя 63.9, 53.2 и 39.2% в указанные сроки воздействия. Доли нестационарных единиц при этом возрастали в 1.4, 1.9 и 1.6 раза. В указанные сроки наблюдалось также увеличение числа промежуточных нейронов соответственно в 1.9, 1.6 и 2.0 раза. Необходимо отметить, что на 15-й день воздействия вибрации изменения в распределении нейронов по степени регулярности импульсной активности по сравнению с нормой были статистически незначимыми. Тем не менее наблюдалось снижение числа промежуточных клеток до 3.9% и увеличение количества нерегулярных нейронов до 86.8%. Доля нестационарных единиц не претерпевала изменений составляя 9.3%. Что касается регулярных нейронов, то на 15-й день воздействия вибрации их не было выявлено. Достоверные по сравнению с нормой изменения в характере динамики следования МИ нейронов СОЯ обнаруживались на 10-, 15- и 30-й дни воздействия вибрации (рис. 3). На 10-й день воздействия виб-

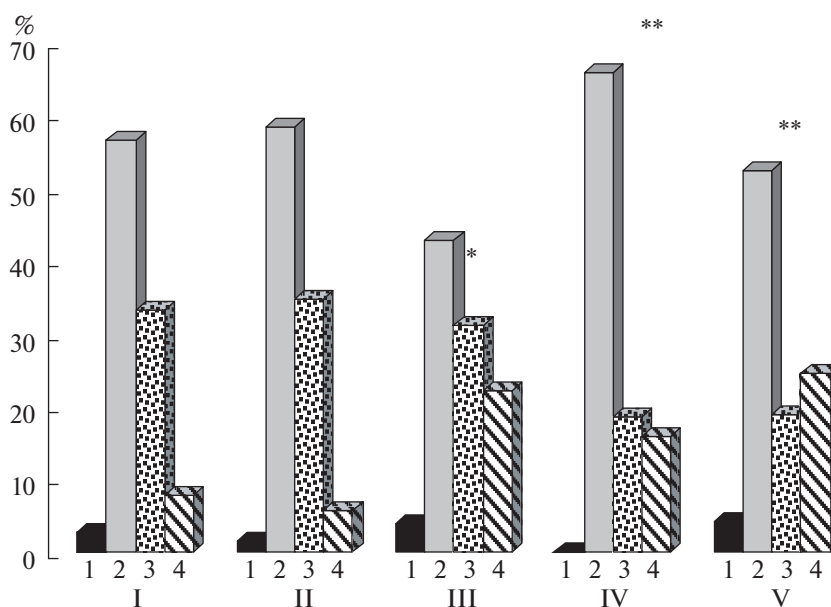


Рис. 3. Диаграмма распределений нейронов СОЯ гипоталамуса по характеру динамики следования МИ в норме (I) и после 5- (II), 10- (III), 15- (IV) и 30-дневной (V) вибрационной стимуляции.

1 – нейроны со случайным следованием МИ; 2 – нейроны с локальным изменением частоты разрядов; 3 – нейроны с пачечно-групповой активностью; 4 – нейроны с монотонным изменением частоты разрядов; * и ** достоверность отличия распределений согласно критерию χ^2 (при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно).

рации сдвиги в распределении нейронов СОЯ проявлялись в увеличении числа единиц с монотонным изменением и случайным следованием МИ соответственно в 2.9 и 1.5 раза. Доля нейронов с локальным изменением частоты разрядов и пачечно-групповой активностью уменьшалась до 42.8 и 31.2%.

К 15-му дню вибрации существенно сокращалось количество клеток с пачечно-групповой активностью (в 1.8 раза) и значительно увеличивалось число нейронов с монотонными и локальными изменениями частоты разрядов (в 2.1 и 1.2 раза соответственно). Нейронов со случайным следованием МИ выявлено не было. 30-дневная вибрационная стимуляция вызывала резкое увеличение по сравнению с нормой количества клеток с монотонным (в 3.2 раза) и случайным следованием МИ (в 1.6 раза). Число единиц с пачечно-групповой активностью было ниже нормы в 1.8 раза. Доля же нейронов с локальным изменением МИ несколько снизилась составив 52.4%. Изменения в распределении нейронов по количеству мод в гистограммах МИ были достоверными ($p < 0.05$) только после 5-дневного воздействия вибрации. Так, мономодальными клетками после пятидневного воздействия фактора зарегистрировано не было. Наблюдалось увеличение числа бимодальных клеток в 1.8 раза и незначительное уменьшение числа полимодальных нейронов (71.4%). Тем не

менее в последующие дни регистрировались нейроны с мономодальными гистограммами МИ. Необходимо отметить, что их количество возрастало параллельно увеличению срока вибрационной стимуляции и составляло 1.6, 8.7 и 9.5% соответственно на 10-, 15- и 30-й дни воздействия. Что касается бимодальных единиц, то по сравнению с контрольными данными на 10- и 30-й дни влияния вибрации их количество несколько увеличивалось, снижаясь к 15-му дню экспозиций. Максимальное повышение средней частоты импульсации стационарных нейронов СОЯ до 32.6 ± 2.7 имп/с наблюдалось на пятый день воздействия вибрации (рис. 4, а). В последующие сроки вибрационной стимуляции наблюдалось снижение средней частоты ФИА. Однако на 10- и 15-й дни вибрации средняя частота разрядов клеток СОЯ была несколько выше исходной (27.7 ± 2.4 и 26.5 ± 1.7 имп/с). К 30-му дню вибрации средняя частота импульсации достоверно снижалась относительно контрольных данных составив 17.8 ± 2.1 имп/с. В соответствии с вышеописанными сдвигами после 5-дневной вибрации наблюдались достоверные сдвиги в распределении нейронов СОЯ по отдельным частотным диапазонам (б). Отмечалось резкое уменьшение числа низкочастотных клеток (в 7.0 раза), а также увеличение высокочастотных единиц (в 1.6 раза). При этом средняя частота разрядов в подгруппе

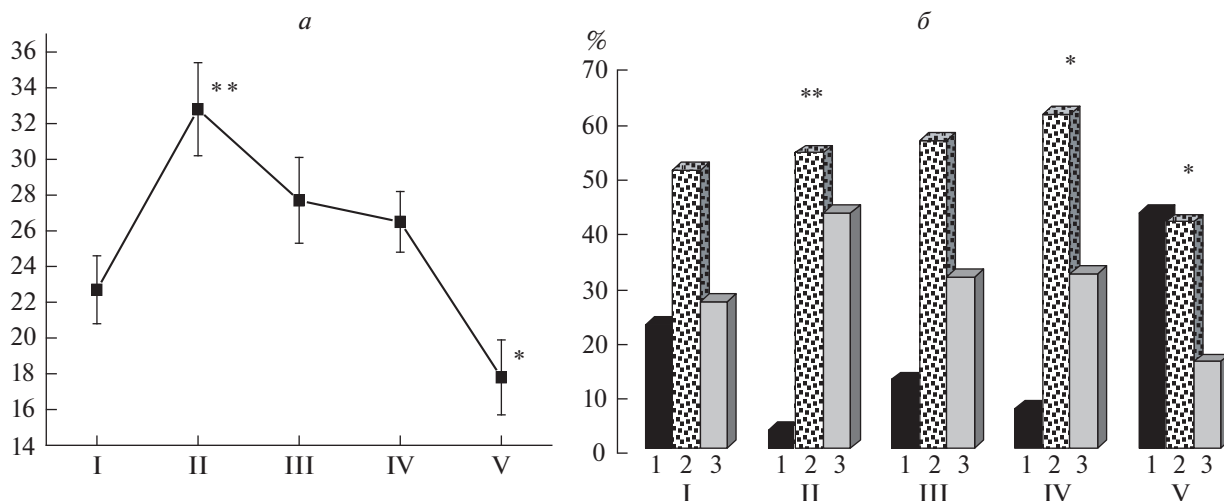


Рис. 4. Кривая изменений средней частоты импульсации (а) и диаграмма распределений нейронов СОЯ гипоталамуса по различным частотным диапазонам в норме (I) и после 5- (II), 10- (III), 15- (IV) и 30-дневной (V) вибрационной стимуляции.

а – * и ** достоверность отличия, согласно t-тесту Стьюдента (при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно).

б – 1 – нейроны с низкой, 2 – средней, 3 – высокой частотой импульсации;

* и ** достоверность отличия распределений, согласно критерию χ^2 (при $p < 0.05$ и $p < 0.01$ соответственно).

низкочастотных клеток ($p < 0.05$ по критерию Уайта) снижалась, а высокочастотных – повышалась ($p < 0.01$ по критерию Уайта). Число нейронов со средней частотой импульсации изменялось незначительно. После 10-дневного действия вибрации изменения распределения нейронов по отдельным частотным подгруппам по сравнению с нормой были недостоверными. По сравнению с пятым днем выявлялось значительное увеличение количества низкочастотных и сокращение числа высокочастотных нейронов. После 15-дневной вибрации распределение нейронов СОЯ гипоталамуса по отдельным частотным подгруппам достоверно отличалось от нормы. Количество низкочастотных клеток по сравнению с фоном оставалось пониженным более чем втрое. Число единиц, разряжающихся со средней и высокой частотой импульсации, было выше нормы примерно на 20.0%. 30-дневное вибрационное воздействие приводило к достоверным сдвигам в распределении нейронов СОЯ по отдельным частотным группам, выразившимся в увеличении доли низкочастотных клеток в 2.0 раза и уменьшении числа высокочастотных нейронов в 1.7 раза, при значимом повышении среднегруппового значения частоты разрядов до 47.6 ± 6.0 имп/с. Число же среднечастотных единиц понижалось до 41.3%.

Достоверные сдвиги значений коэффициента вариации МИ наблюдались на 5-, 15- и 30-й дни действия вибрации, однако были разнонаправленными.

Так, 5-дневная вибрация вызывала достоверное по сравнению с контролем понижение значения коэффициента вариации МИ до $85.8 \pm 3.3\%$ ($p < 0.05$), а 15- и 30-дневная – его повышение (до 105.1 ± 2.3 и $105.1 \pm 3.4\%$; $p < 0.05$). На 10-й день воздействия вибрации величина коэффициента вариации МИ мало отличалась от фоновой составляющей $94.1 \pm 2.9\%$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что изменяющаяся среда обитания вызывает сложную перестройку активности регулирующих систем организма, в особенности структур головного мозга, ответственных за процесс адаптации. Аутокорреляционный анализ импульсной активности супраоптических клеток гипоталамуса, позволяющий оценивать возможную периодичность в изменениях возбудимости нейронов как после однократного, так и длительного воздействия вибрации, показал повышение генерации регулярных и промежуточных по степени регулярности клеток параллельно сокращению доли нерегулярных единиц СОЯ гипоталамуса. Необходимо отметить, что данная тенденция достигала своего максимального проявления на 30-й день вибрационного воздействия, когда доля регулярных и промежуточных нейронов сравнялись, а число нерегулярных клеток максимально сокращалось. Это может свидетельствовать о некотором ослаблении “сетового” эффекта и изменении функционального состояния ГАМК_A-рецепторов, опосредующих возникнове-

ние нерегулярной активности, благодаря генерации в динамике вибрационной стимуляции внутриядерных ТПСП (Kononenko, Dudek, 2004). Возросшая же после 5-дневной вибрации структурированность импульсных потоков коррелирует со снижением коэффициента вариации МИ. Не исключено, что это является следствием подавления активности тормозных интернейронов (Koyama et al., 2005). Ингибирование и дезингибирование ГАМК-рецепторов в процессе реализации нормальной синаптической пластичности может обеспечивать улучшение и восстановление функций нервной системы при внешних воздействиях. На 15-й день воздействия вибрации отмечалась максимальная дисперсия МИ, выражающаяся в значительном увеличении коэффициента вариации МИ и относительного количества нерегулярных клеток. Отметим, что на 30-й день вибрации, несмотря на повышенную регулярность импульсной активности, высокое значение коэффициента вариации сохранялось. Этот факт, по всей вероятности, связан с общим понижением значения средней частоты спайков нейронов СОЯ, обусловленным существенным увеличением доли низкочастотных единиц на данный срок воздействия. Число нестационарных нейронов, характеризующихся значительными длительными флуктуациями частоты импульсной активности вследствие периодических влияний тонического типа, максимально возрастало к 10-му дню воздействия вибрации. На 15-й день оно практически возвращалось к исходному значению.

Поскольку импульсная активность формируется в ходе интегративной деятельности нейрона, суммирующей фоновые синаптические процессы различной природы и продолжительности, то динамика импульсных последовательностей несет информацию о доминировании определенных фоновых влияний и состоянии клеточной активности. Изменения динамики следования МИ в результате действия вибрационного фактора могут быть вызваны повышением частоты спонтанных ВПСП и ТПСП, связанных с активацией метаболитных глутаматных рецепторов на пресинаптических соме и дендритах глутаматергических и ГАМК-ергических нейронов СОЯ (Shibuya et al., 2000). Сдвиги в распределении нейронов по характеру следования импульсных потоков наблюдались во все сроки экспозиций, за исключением 5-дневного воздействия, причем эти сдвиги были разнонаправленными. В динамической структуре импульсных потоков исследованных клеток как в норме, так и после различных периодов воздействия вибрации преобладали нейроны с локальными изменениями частоты разрядов. Подобный паттерн импульсации может быть обусловлен интенсификацией афферентных влияний. Максимальное увеличение количества единиц с указанным типом следования МИ было от-

мечено на 15-й день вибрационного воздействия. Нейронов с независимой случайной генерацией ПД больше всего было обнаружено после однократного действия фактора. Нами наблюдалось также уменьшение числа клеток с пачечно-групповой активностью в динамике воздействия вибрационной стимуляции, стабильно низкие значения которых установились на 15- и 30-й дни экспозиции. Не исключено, что к концу экспериментального периода усиливается активация ГАМК-ергических интернейронов, образующих тормозные синапсы на дендритах клеток СОЯ гипоталамуса. Активация ГАМК-системы мозга как модуляторного механизма ограничивает потенциально опасное возбуждение стрессреализующих систем организма.

Показано, что вибрационная стимуляция обеспечивает генерализованное возбуждение нейромодуляторных систем мозга, регулирующих нейроэндокринные, вегетативные и поведенческие реакции организма на предъявление стрессорных стимулов, управляя информационными потоками в нейронных сетях (Базян, 2001). При этом в различных структурно-функциональных образованиях ЦНС, в том числе в гипоталамусе, в результате длительного вибрационного раздражения значительно модифицируется рецепция кортикостерона, что отражает зависимость ГАМК-, моноамин- и холинергической нейронной активности от уровня глюкокортикоидов в организме. Данные гормоны влияют на электрические процессы в нейронах и возбудимость их мембран, способствуя стрессиндуцированной активации и сенситизации нейронов (Шаляпина, Ордян, 2000). По всей вероятности, вибрационное воздействие, вызывая модификацию модуляторных систем и соответствующих рецепторов, формирует специфический паттерн импульсации нервных клеток, что является одним из важнейших механизмов нейромедиаторной адаптации в указанных условиях.

Предполагается, что снижение содержания норадреналина в гипоталамусе на первых этапах стрессорного воздействия вызвано усилением высвобождения данного катехоламина из адренергических нервных терминалей, дальнейшим частичным разрушением и уменьшением его обратного захвата. Основываясь на этих данных, можно предположить, что преобладание возбудительных эффектов в гипоталамусе при вибрационной стимуляции – повышение средней частоты разрядов, соответствующие сдвиги в распределении нейронов по различным частотным диапазонам и изменение средней частоты спайков в отдельных частотных подгруппах – особенно выражено на пятый день воздействия, связано с изменением содержания этих нейротрансмиттеров в гипоталамусе. В эти процессы вовлекаются также гипоталамо-гипофизарно-ад-

реналовая и гипоталамо-спинально-адреналовая системы, конвергенция влияний которых обеспечивает регуляцию глюкокортикоидной секреции. Было показано, что глюкокортикоиды, выделяющиеся в ответ на стресс-активацию гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, путем активации мембраносвязанного G-белок-ассоциированного рецептора мелко- и крупноклеточных нейроэндокринных клеток СОЯ гипоталамуса вызывают быстрое ретроградное высвобождение эндоканнабиноидов, являющихся важными сигнальными молекулами в нейроэндокринном контроле гомеостаза, включая и реакцию на стресс (Boudaba et al., 2005). По всей вероятности, именно с этими процессами связаны наблюдаемые нами изменения ФИА к концу экспозиций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения фоновой активности клеток СОЯ в динамике длительного воздействия общей вертикальной вибрации носят фазовый характер. Значительное повышение средней частоты импульсации и единиц с высокой частотой импульсации позволяют судить об активизирующем влиянии 5-дневной вибрации. Возвращение некоторых параметров импульсной активности, в частности, количества нейронов с регулярным, нерегулярным и нестационарным типами импульсации, несмотря на максимальную дисперсию межимпульсных интервалов, наблюдавшуюся на 15-й день воздействия вибрации, свидетельствует о развитии адаптационных процессов. 30-ти дневная вибрация обуславливает развитие тормозных процессов в мозге, о чем свидетельствует пониженное значение средней частоты разрядов, доли средне- и высокочастотных клеток, а также числа единиц, характеризующихся пачечно-групповыми разрядами в динамике следования межимпульсных интервалов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Базян А.С. Взаимодействие медиаторных и модуляторных систем головного мозга и их возможная роль в формировании психофизиологических и психопатологических состояний. *Успехи физиол. наук.* 2001. Т. 32. № 3. С. 3–22.
- Баклаваджян О.Г. *Висцеросоматические афферентные системы гипоталамуса.* Л.: Изд-во Наука, 1985. 236 с.
- Бодненко Г.М., Лизарев А.В. Патогенная роль нарушений иммунной реактивности в механизмах, определяющих взаимосвязь гипоталамус-гипофиз-адреналовой и тироидной систем при вибрационной болезни. *Мед. тр. и пром. экология.* 2005. Т. 12. С. 25–27
- Ранкова В.А., Кулешова М.В., Катаманова Г.М., Картапольцева Н.В. Влияние вибрации на функциональную активность нервной системы у животных в эксперименте. *Бюлл. Восточно-Сиб. Науч. центра СО РАММН.* 2013. № 3. С. 113–117.
- Шалыпина В.Г., Ордян Н.Э. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации. *Успехи физиол. наук.* 2000. Т. 31. № 4. С. 86–101.
- 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.
- Azzena G.B., Melis F., Caria M.A. Vestibular projections to hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Arch. Ital. Biol.* 1993. V. 131. № 2-3. P. 127–136.
- Boudaba C., Popescu I.R., Weng F., Harris C., Marcheselli V.L., Bazan N.G., Tasker J.G. Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *J. Physiol.* V. 569. № 3. P. 751–760. doi 10.1113/jphysiol.2005.097477
- Engelmann M., Bull P.M., Brown C.H., Landgraf R., Horn T., Singewald N., Ludwig M., Wotjak C.T. GABA selectively controls the secretory activity of oxytocin neurons in the rat supraoptic nucleus. *European Journals of Neuroscience.* 2004. № 19. P. 601–608.
- Kononenko N.I., Dudek F.E. Mechanism of irregular firing of suprachiasmatic nucleus neurons in rat hypothalamic slices. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91. № 1. P. 267–273. doi 10.1152/jn.00314.2003
- Koyama S., Kanemitsu Y., Weight F. Spontaneous activity and properties of two types of principal neurons from the ventral tegmental area of rat. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 6. P. 3282–3293. <http://dx.doi.org/> doi 10.1152/jn.00776.2004
- Lowrie M. Vestibular disease: anatomy, physiology, and clinical signs. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2012. V. 34. № 7. P. 1–5.
- Lowry C.A. Functional subsets of serotonergic neurons: implication for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.* 2012. V. 14. № 11. P. 911–923.
- Paxinos G., Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* Acad. press., New York. 2005. P. 376.
- Shibuya I., Kabashima N., Ibrahim N., Setiadji S., Ueta Y., Yamashita H. Pre- and postsynaptic modulation of the electrical activity of rat supraoptic neurons. *Exp. Physiol.* 2000. V. 85. № 1. P. 145–151.
- Yang J., Yang Y., Chen J.-M., Liu W.-Y., Wang C.-H., Lin B.-C. Effect of oxytocin on acupuncture analgesia in the rat. *Neuropeptides.* 2007a. № 41. P. 285–292. doi 10.1016/j
- Yang J., Yang Y., Chen J.-M., Liu W.-Y., Wang C.-H., Lin B.-C. Central oxytocin enhances antinociception in the rat. *Peptides.* 2007b. № 28. P. 1113–1119.

The nature of changes in impulse activity of neurons of hypothalamic supraoptic nucleus following prolonged exposure to vibration

S. M. Minasyan^a, G. Yu. Grigoryan^b, S. H. Sarkisyan^a, E. S. Gevorkyan^{a,*,**}, and T. I. Adamyan^a

^a Yerevan State University, Faculty of Biology, A. Manukyan street, 0025 Yerevan, Armenia

^b Albert-Ludwigs University, Freiburg, Germany

*e-mail: Emma.Gevorkyan@ysu.am

**e-mail: Esgevorkyan@yandex.ru

In the norm and in the dynamics of a single (two-hour) and prolonged (daily for 2 hours within 5, 10, 15 and 30 days) vibration effects changes in the impulse background activity of the supraoptic nucleus of the hypothalamus were studied. Experiments were conducted in albino male rats anesthetized with Nembutal (40 mg/kg, intraperitoneally) under the conditions of acute experiment by extracellular recording. Recording and analysis of impulse activity of neurons in the hypothalamic SON were carried out by a specially developed computer program for biological signals. The rats were exposed to a common vertical vibration of 60Hz frequency, 0.4 mm amplitude, for two hours daily, in a no sound dampening chamber, on a vibration table of EV-1 brand. It is shown that changes in the background activity of SON cells in the dynamics of prolonged exposure to common vertical vibrations have phase characteristics.

Key words: background impulse activity, vibration action, supraoptic nucleus of the hypothalamus

REFERENCES

- 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.
- Azzena G.B., Melis F., Caria M.A. Vestibular projections to hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Arch. Ital. Biol.* 1993. V. 131. № 2–3. P. 127–136.
- Baklavadjyan O.G. *Viscerosomaticheckie afferentnue sistemy gipotalamysa* [Viscera Somatic afferent system of the hypothalamus]. L.: Science, 1985. 236 p. [in Russian].
- Bazyan A.S. Vzaimodeistvie mediatorsnuch I modulyatornuch system golovnogo mozga I ich vozmozhnyy roly v formirovaniy psichofiziologicheskikh I psichopatologicheskikh sostoyniy [Interaction of mediator and modulator systems of the brain and their possible role in the formation of psychophysiological and psychopathological conditions]. *Uspechi fiziologicheskikh nayk* [Successes fiziol. Sciences]. 2001. V. 32. № 3. P. 3–22 [in Russian].
- Bodnenkova G.M., Lizarev A.V. The pathogenic role of immune reactivity in the mechanisms that determine the relationship of the hypothalamic-pituitary-adrenal and thyroid systems in vibration disease. *Med. tr. I prom. ekologiy* [Occup. med. and ind. Ecology]. 2005. V. 12. P. 25–27 [in Russian].
- Boudaba C., Popescu I.R., Weng F., Harris C., Marcheselli V.L., Bazan N.G., Tasker J.G. Activity-dependent release and actions of endocannabinoids in the rat hypothalamic supraoptic nucleus. *J. Physiol.* 2005. V. 569. № 3. P. 751–760.
- Engelmann M., Bull P.M., Brown C.H., Landgraf R., Horn T., Singewald N., Ludwig M., Wotjak C.T. GABA selectively controls the secretory activity of oxytocin neurons in the rat supraoptic nucleus. *European Journals of Neuroscience*. 2004. 19. P. 601–608.
- Kononenko N.I., Dudek F.E. Mechanism of irregular firing of suprachiasmatic nucleus neurons in rat hypothalamic slices. *J. Neurophysiol.* 2004. V. 91. № 1. P. 267–273.
- Koyama S., Kanemitsu Y., Weight F. Spontaneous activity and properties of two types of principal neurons from the ventral tegmental area of rat. *J. Neurophysiol.* 2005. V. 93. № 6. P. 3282–3293.
- Lowrie M. Vestibular disease: anatomy, physiology, and clinical signs. *Compend. Contin. Educ. Vet.* 2012. V. 34. № 7. P. 1–5.
- Lowry C.A. Functional subsets of serotonergic neurons: implication for control of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Neuroendocrinol.* 2012. V. 14. № 11. P. 911–923.
- Paxinos G., Watson Ch. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. Academic press. New York. 2005. P. 376.
- Rankova V.A., Kuleshova M.V., Katamonova G.M., Kartapoliceva N.V. Effect of vibration on the functional activity of the nervous system in animal experiments. *Bull. East Sib. Sci. Center of SB RAMS*. 2013. № 3. P. 113–117 [in Russian].
- Shalyapina V.G., Ordyan N.E. Receptory kortykosteroidov v mozgy kak signalnue sistemy stressa I adaptacii [Corticosteroid receptors in the brain as signal systems of stress and adaptation]. *Uspechi fiziol. nauk* [Successes fiziol. Sciences]. 2000. V. 31. № 4. P. 86–101 [in Russian].
- Shibuya I., Kabashima N., Ibrahim N., Setiadji S., Ueta Y., Yamashita H. Pre- and postsynaptic modulation of the electrical activity of rat supraoptic neurons. *Exp. Physiol.* 2000. V. 85 (1). P. 145–151.
- Yang J., Yang Y., Chen J.-M., Liu W.-Y., Wang C.-H., Lin B.-C. Effect of oxytocin on acupuncture analgesia in the rat. *Neuropeptides*. 2007a. V. 41. P. 285–292.
- Yang J., Yang Y., Chen J.-M., Liu W.-Y., Wang C.-H., Lin B.-C. Central oxytocin enhances antinociception in the rat. *Peptides*. 2007b. V. 28. P. 1113–1119.