

**СВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ МОНОАМИНЕРГИЧЕСКИХ
НЕЙРОНОВ СТВОЛА МОЗГА И СПЕКТРАЛЬНОЙ МОЩНОСТЬЮ
РИТМОВ ЭЭГ БОДРСТВУЮЩЕЙ КОШКИ**

© 2013 г. А. М. Куличенко, Ю. О. Дягилева (Фокина), О. И. Колотилова, В. Б. Павленко

*Кафедра физиологии человека и животных и биофизики,
Таврический национальный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Украина,
e-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

Поступила в редакцию 28.05.2012 г.

Принята в печать 19.10.2012 г.

Анализировали связь между частотой фоновой импульсной активности моноаминергических нейронов ствола мозга и спектральной плотностью мощности частотных компонентов ЭЭГ бодрствующей кошки. Частота фоновой импульсной активности изученных нейронов значимо ($p < 0.05$) коррелировала со всеми ритмами ЭЭГ. Чаще среди статистически значимых отмечались положительные взаимосвязи фоновой импульсной активности дофаминергических нейронов вентрального тегмента и норадренергических клеток голубого пятна со спектральной плотностью мощности альфа-ритма ЭЭГ (в 40.3 и 48.0% случаев соответственно). Относительное число серотонинергических нейронов ядер шва, проявляющих статистически значимые положительные корреляции частоты импульсной активности со спектральной плотностью мощности бета-ритма ЭЭГ, составило 47.7% случаев. Результаты настоящей работы указывают на возможность рассматривать специфические паттерны ЭЭГ как индикатор активности основных церебральных моноаминергических систем.

Ключевые слова: серотонинергические нейроны, дофаминергические нейроны, норадренергические нейроны, импульсная активность, ЭЭГ, спектральный состав ЭЭГ.

**Correlation between Brain Stem Aminergic Neuronal Activity
and EEG Patterns in a Wakeful Cat**

A. M. Kulichenko, Yu. O. Dyagileva (Fokina), O. I. Kolotilova, V. B. Pavlenko

*Department of Human and Animal Physiology and Biophysics,
Taurida National V.I. Vernadsky University, Simferopol, Ukraine,
e-mail: alexander.kulichenko@gmail.com*

There was carried out a correlation analysis for the frequency of the background impulse activity of the brain stem monoaminergic neurons and the spectral power of electroencephalogram frequency components in a wakeful cat. The frequency of the background impulse activity in the studied neurons was found to be reliably ($p < 0.05$) correlated with all basic electroencephalogram rhythms. Among the statistically significant correlations, there were most often observed the positive ones between the background impulse activity of the ventral tegmentum dopaminergic neurons and the locus coeruleus noraadrenergic neurons, on the one hand, and the power spectral density of alpha-rhythm, on the other hand (40.3% and 48.0% respectively). Besides, 47.7% of the raphe nuclei serotonergic neurons under study showed positive correlation between their impulse activity and the spectral power density of beta-rhythm. The results obtained let us assume the possibility of taking specific EEG patterns as markers of activity for the basic cerebral monoaminergic systems.

Keywords: dopaminergic neurons, serotonergic neurons, noraadrenergic neurons, impulse activity, EEG, spectral composition of EEG.

DOI: 10.7868/S0044467713050055



Исследования последних десятилетий показали, что важные характеристики поведения человека и животных в значительной степени модулируются и даже определяются активностью моноаминергических систем головного мозга: дофаминергической (ДА), норадренергической (НА) и серотонинергической (СТ) [12, 25]. Моноаминергические системы, берущие начало в относительно локальных структурах ствола головного мозга, дают окончания, распределенные в подкорковых образованиях и коре головного мозга, контролируют синаптические корково-корковые связи нейронов, оказывают длительное влияние на их эффективность [26]. Окончания аксонов моноаминергических клеток образуют расширения — варикозеты. Благодаря этому медиаторы-моноамины свободно выбрасываются в межклеточное пространство, получая доступ ко всем корковым нейронам и их синапсам [4, 11, 25]. Взаимодействие моноаминергических нейронных систем влияет на процессы обучения, опосредует мотивационное и эмоциональное поведение, определяет конкретный стиль деятельности человека [3, 25]. Нарушения в работе этих систем приводят к развитию различных психических заболеваний, попыткам суицида [5]. При этом вклад каждой из указанных аминергических систем в организацию поведения является весьма специфичным.

Оценить степень активности моноаминергических систем человека можно с помощью биохимических методов — по концентрации метаболитов моноаминов в крови, моче, спинномозговой жидкости, — но эти показатели могут неоднозначно отражать функционирование нейронных систем, так как моноамины могут синтезироваться в разных тканях тела. В то же время ряд авторов [14, 18] предполагают, что текущая активность центральных моноаминергических систем способна влиять на некоторые особенности паттерна ЭЭГ. Известно [4, 6, 23], что ритмы ЭЭГ, являясь информативными показателями функционального состояния мозга, генерируются теми же нейронными системами возбуждения и торможения, которые участвуют в генезе эмоциональных состояний. Широко иннервируя различные регионы мозга, связанные с организацией эмоционального поведения, а также цепь кора—базальные ганглии—таламус—кора [11], моноаминергические системы имеют возможность модулировать активность этих образований, менять эффективность синап-

тической передачи в звеньях указанной цепи. Существуют единичные работы по изучению взаимосвязи активности аминергических систем с паттерном ЭЭГ [13]. Однако конкретный характер взаимосвязей между импульсной активностью моноаминергических нейронов ствола мозга и паттерном ЭЭГ изучен недостаточно.

В настоящей работе была поставлена задача выявить связи между активностью нейронов основных моноаминергических систем (ДА, НА, СТ) и спектральной плотностью мощности (СПМ) ритмов ЭЭГ. Решение этой задачи позволит приблизиться к раскрытию механизмов формирования паттерна ЭЭГ, использованию ее амплитудно-частотных характеристик в качестве индикатора состояния моноаминергических систем и оценки функционального состояния головного мозга в целом.

МЕТОДИКА

Все эксперименты выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123 от 18 марта 1986 г.).

Активность нейронов изучали на 13 кошках обоего пола массой 2.5—4 кг.

Перед каждой серией опытов животных обучали спокойно сидеть в течение длительного времени в специальном фиксирующем гамаке, расположенном в звукоизолированной камере. Животных предварительно оперировали под наркозом (нембутал 40 мг/кг, внутривенно). Все оперативные действия проводили с соблюдением принципов асептики и антисептики. Сквозь трепанационное отверстие (диаметр 2.5 мм) в соответствии с координатами атласа Ф. Рейнозо-Суареца [22] в мозг животных вводили направляющую канюлю из нержавеющей стали, через которую в дальнейшем выдвигался микроэлектрод. Кончик направляющей канюли в зависимости от задачи исследования располагался в 3—5 мм от одной из трех исследуемых структур ствола головного мозга: вентрального тегмента, A_{10} (ВТ, шесть животных), голубого пятна, A_6 (ГП, четыре кошки) или дорзального ядра шва, B_7 (ЯШ, три кошки). Данное расстояние от расчетной точки цели выбиралось с целью минимизации повреждений структур-мишеней.

В первом случае, когда расчетной точкой цели являлась область ВТ, во избежание повреждения канюлей венозного синуса она вводилась в ткань мозга под углом 10.3 град. к сагиттальной плоскости. Область отведения нейронной активности ВТ соответствовала стереотаксическим координатам $P = +4$; $L = 0...2$; $H = 4...5$; именно в этой зоне расположены в наибольшем количестве дофаминергические нейроны. Во втором и в третьем случаях канюлю вводили в мозг соответственно стереотаксическим координатам ГП и ЯШ наклонно, чтобы избежать попадания в костный намет (20 град. по отношению к фронтальной плоскости и 15 град. — по отношению к сагиттальной). Зоны отведения нейронной активности ГП и ЯШ соответствовали стереотаксическим координатам $P = -1$; $L = 1...3$; $H = 7...10$ мм и $P = -1...-2$; $L = 2...0$; $H = 5...9$ мм соответственно. В лобную кость черепа вкручивали винт, который служил индифферентным электродом при отведении нейронной активности.

ЭЭГ-электроды изготавливали из позолоченной проволоки диаметром 1.0 мм, сгибая ее в виде кольца диаметром 4.0 мм. Активные электроды располагали на костях черепа над лобной, правой и левой височными и затылочной областями коры (лобный и затылочный электроды размещались по сагиттальной линии). Референтный электрод располагался в лобной пазухе. Отводящую поверхность каждого ЭЭГ-электрода помещали в небольшое углубление на кости черепа, сделанное бором; электроды фиксировали с помощью акрилоксида и соединяли с контактами миниатюрного разъема, также закрепленного на черепе. Разъем мог соединяться со входами электроэнцефалографа тонким гибким кабелем, что позволяло регистрировать ЭЭГ у бодрствующего животного. После размещения канюли и ЭЭГ-электродов поверхность черепа заливали акрилоксидом. Послеоперационный уход заключался в регулярной обработке раневых поверхностей перекисью водорода и раствором бриллиантовой зелени, а также включал внутримышечное введение антибиотиков.

Через два-три дня после операции состояние животного обычно позволяло приступать к серии сеансов отведения биопотенциалов. Во время каждого опыта параллельную регистрацию импульсной активности моноаминергических нейронов с отведением ЭЭГ у бодрствующих кошек проводили в условиях,

приближенных к свободному поведению (в состоянии двигательного покоя).

Для внеклеточной регистрации импульсной активности нейронов использовали подвижный электрод из серебряного микропровода (диаметр 12 мкм) в стеклянной изоляции (общая толщина 70 мкм). Кончик микроэлектрода с помощью полировального круга, на котором была нанесена алмазная паста, затачивали наискосок подобно кончику инъекционной иглы. Качество заточки микроэлектрода контролировали под микроскопом и осуществляли измерение его сопротивления. Сопротивление микроэлектрода не превышало 5 МОм. Перед каждым опытом микроманипулятор фиксировали на основании направляющей канюли. Затем в исследуемую область погружали микроэлектрод. При этом момент соприкосновения микроэлектрода с мозгом фиксировали по уменьшению электрических помех на экране осциллографа. Глубину погружения электрода в мозг определяли по шкале, нанесенной на корпус микроманипулятора.

Потенциалы действия нейронов поступали на вход предварительного усилителя. Затем сигналы фильтровались и усиливались с помощью установки УФУ-БК (производства ЭПМ НИИЭМ РАМН, Санкт-Петербург). Полоса пропускания тракта импульсной активности нейронов и ЭЭГ составляла 10–10000 Гц. Сигнал поступал на вход звуковой карты компьютера (частота оцифровки до $4 \cdot 10^4$ Гц) и параллельно на монитор для визуального контроля.

ЭЭГ отводили монополярно с помощью электроэнцефалографа “Bioscrypt BST-112” (Германия), сигнал от которого через лабораторный интерфейс SDI-ADC16-16 (выполнен на базе сдвоенного трехканального 10-разрядного аналого-цифрового преобразователя со временем оцифровки 30 мкс (“Saturn Data International”, Украина) поступал на вход IBM PC. Частота оцифровки суммарной электрической активности неокортекса составляла 200 Гц.

Указанная методика позволяла проводить записи импульсной активности отдельных моноаминергических нейронов и суммарной электрической активности неокортекса у каждого животного в течение 1–2 мес. По окончании всех опытов производили морфологический контроль локализации кончиков электродов на серии фронтальных срезов

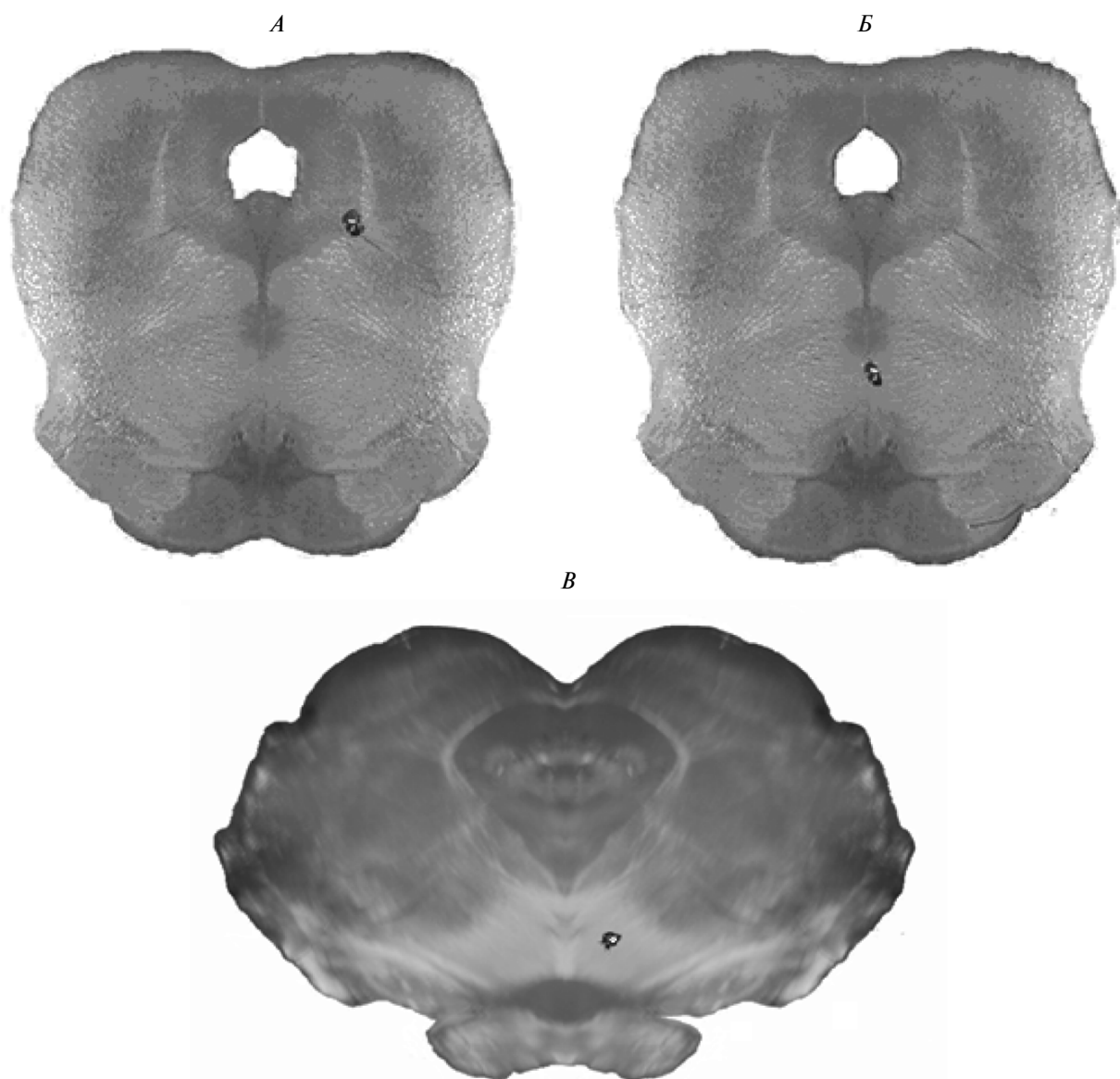


Рис. 1. Срезы ствола мозга, проходящие через область локализации норадренергических нейронов голубого пятна (*A*), серотонинергических нейронов ядер шва (*B*) и дофаминергических нейронов вентрального тегмента (*B*). Область локализации метки соответствует области отведения импульсной активности клеток.

Fig. 1. Slices of the brain stem, passing through the area of localization of noradrenergic locus coeruleus neurons (*A*), serotonergic neurons in raphe nuclei (*B*) and dopaminergic neurons of ventral tegmentum (*B*). The marked areas show the places where the neuronal impulse activity was recorded.

мозга толщиной 30 мкм; предварительно производили коагуляцию через вживленные электроды (2 мА, 60 с). На сериях срезов (рис. 1) проводили верификацию в соответствии с расположением ядер и структур по стереотаксическому атласу мозга кошки [24].

К предположительно моноаминергическим относили клетки на основании локализации коагуляционных меток в стволе мозга и

электрофизиологических критериев идентификации, включающих учет длительности (2.0–5.0 мс) и полифазности потенциалов действия, а также частоты разрядов. Нейроны с частотой фоновой импульсной активности (ФИА) < 8 Гц относили к предполагаемым дофаминергическим, < 3 Гц – норадренергическим и < 4 Гц – серотонинергическим нейронам соответственно [7, 16, 19].

Данные эксперимента записывались и обрабатывались *off-line* с помощью компьютерной программы “EEG Mapping 3”, разработанной Е.М. Зинченко. Для обработки выбирали безартефактные записи длительностью 60 с. В процессе обработки записей нейронной активности выделялись потенциалы действия нейронов. Затем компьютерная программа, разбивая запись на 30 эпох величиной 2.0 с, подсчитывала в каждой из них число потенциалов действия. ЭЭГ этих же эпох подвергали спектральному анализу на основе быстрого преобразования Фурье. Выделяли следующие частотные компоненты: 1–3, 4–7, 8–13, 14–30 и 31–48 Гц (дельта-, тета-, альфа-, бета- и гамма-ритмы соответственно), по которым рассчитывали их значения спектральной плотности мощности (СПМ, мкВ²/Гц).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов программ Statistica 6.0. Для описания связей между частотой ФИА моноаминергических нейронов и значениями СПМ отдельных ритмов ЭЭГ на основе данных по 30 эпохам одновременной записи ЭЭГ и ФИА нейронов рассчитывали коэффициенты ранговой корреляции Спирмена (r). При анализе связи частоты импульсации моноаминергических нейронов с СПМ различных ритмов ЭЭГ оценивали относительные количества случаев, в которых частота ФИА этих нейронов значимо ($p < 0.05$) коррелировала со значениями СПМ данных ритмов в каждом из четырех отведений. Наряду с этим оценивали степень тесноты связи, выделяя следующие уровни статистически значимых корреляций [1]; если значение r находилось в пределах 0.31–0.50, связь рассматривалась как умеренная, при $r = 0.51–0.70$ – как значительная, при $r = 0.71–0.90$ – как тесная и при $r \geq 0.91$ – как очень тесная. С целью проверки наличия причинной зависимости между активностью аминергических клеток и СПМ ритмов ЭЭГ проводили проверку статистических гипотез о различиях частот с помощью двустороннего z -критерия с использованием поправки Йетса на непрерывность.

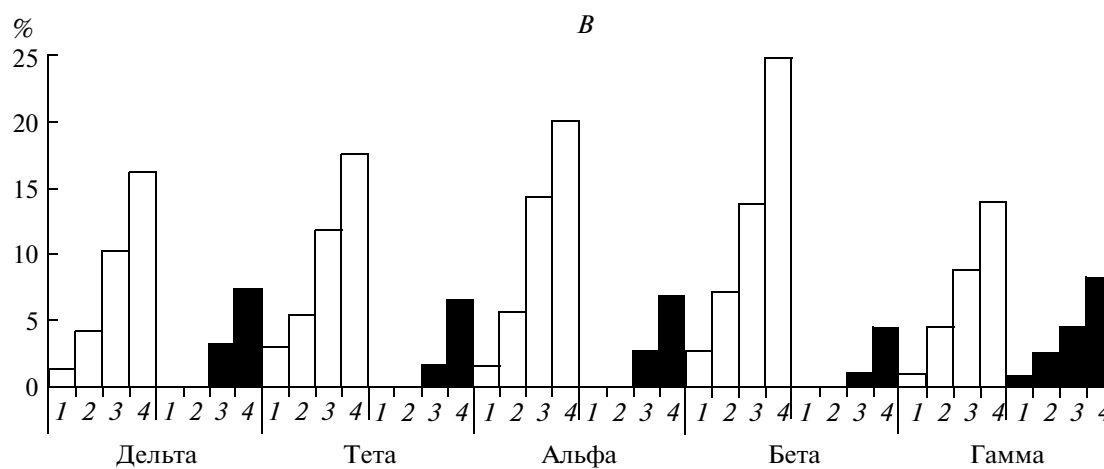
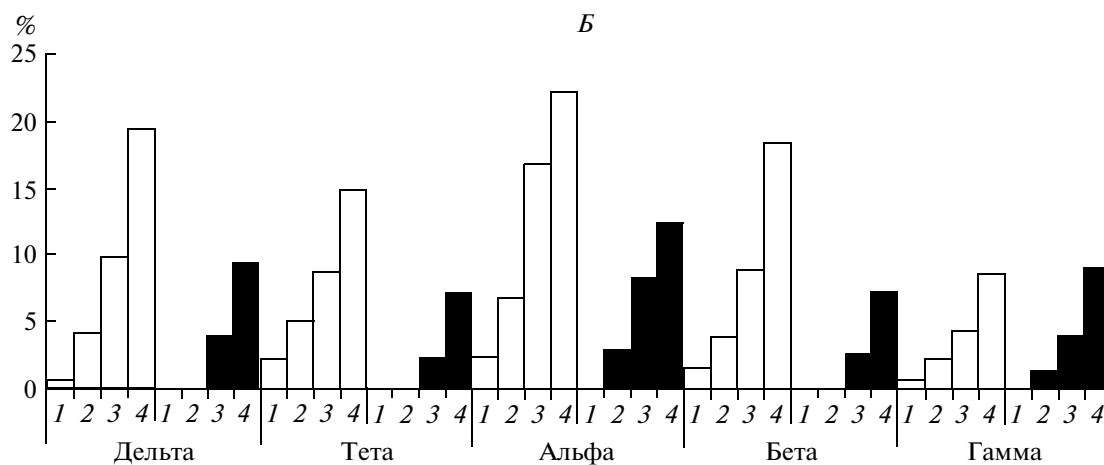
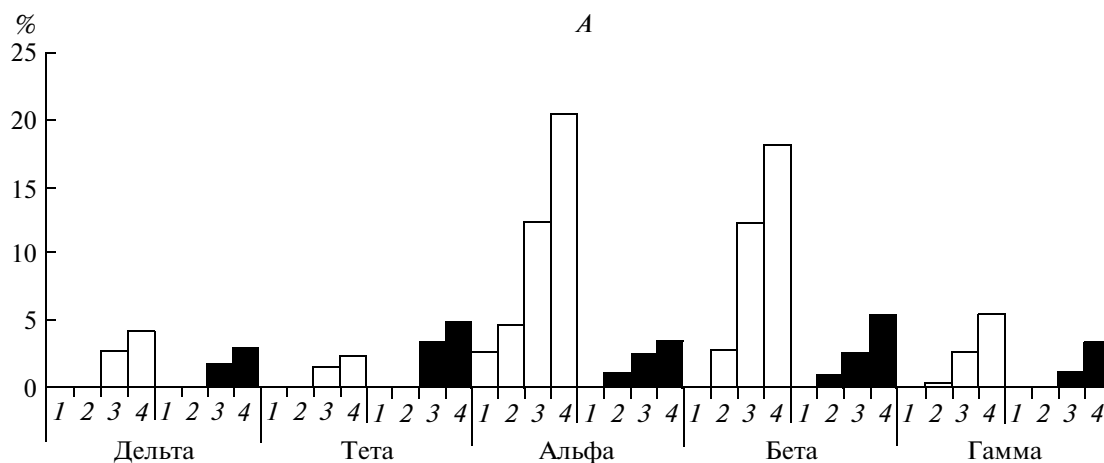
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе экспериментов была зарегистрирована активность 256 моноаминергических нейронов, 72 из которых на основании описанных выше критериев отнесли к дофами-

нергическим нейронам, 98 – к норадренергическим и 86 – к серотонинергическим. Параллельно с отведением активности таких нейронов, потенциалы действия (ПД) которых были, как правило, трехфазными и длительными (не менее 2.5 мс), регистрировалась активность единиц с короткими (порядка 1 мс) двухфазными или практически однофазными ПД. Записи активности таких клеток не включались в исследованную группу предположительно моноаминергических нейронов.

В результате анализа полученных данных обнаружена наибольшая по сравнению с другими ритмами частота встречаемости связей ФИА дофаминергических нейронов ВТ с СПМ альфа-ритма (рис. 2, А). В целом доля дофаминергических нейронов, активность которых статистически значимо ($p < 0.05$) положительно коррелировала с СПМ альфа-ритма ЭЭГ, составила 40.3% (116 случаев из 288 возможных для 72 нейронов по четырем отведениям ЭЭГ). Также отмечено большое количество случаев значимых корреляций (33.2%, 96 случаев). ФИА ДА-нейронов ВТ с СПМ бета-ритма ЭЭГ. Следует отметить, что с СПМ дельта-, тета- и гамма-ритмов ЭЭГ частота ФИА дофаминергических нейронов ВТ связана разнонаправленно, кроме того, в большинстве случаев такие корреляции не достигали уровня значимости. С целью проверки наличия причинной зависимости между активностью данной популяции клеток и СПМ ритмов ЭЭГ нами проведен сравнительный анализ полученных данных. В результате выявлено, что по сравнению с числом нейронов, проявляющих статистически значимые позитивные корреляции ФИА с СПМ дельта-, тета- и гамма-ритмов, доля нейронов, активность которых статистически значимо положительно коррелировала с СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ, значимо выше ($p < 0.05$).

При анализе взаимосвязи ФИА норадренергических нейронов и СПМ ритмов ЭЭГ всей совокупности отведений (рис. 2, Б) выявлено, что относительное количество норадренергических нейронов ГП, частота активности которых проявила положительную взаимосвязь с СПМ альфа-ритма, составило 48.0% (188 случаев из 392 возможных для 98 нейронов по четырем отведениям ЭЭГ). Доля норадренергических нейронов, активность которых положительно и значимо коррелировала с дельта-активностью, – 32.7% (128 случаев), 31.4% (123 случая) – с тета-ак-



тивностью, 32.7% (128 случаев) — с бета-ритмом и 15.8% (62 случая) — с гамма-ритмом. Анализ различий частот позволил выявить, что по сравнению с долями нейронов, проявляющих статистически значимые позитивные корреляции ФИА с СПМ выделенных диапазонов, число последних значимо выше ($p < 0.05$).

ФИА СТ-нейронов ЯШ в отличие от дофаминергических и норадренергических клеток чаще положительно коррелировала с СПМ бета-ритма ЭЭГ. Доля таких нейронов составила 47.7% (164 случая из 344 возможных для 86 нейронов по четырем отведениям ЭЭГ) (рис. 2, В). Также нами выявлено, что частота 41.0% серотонинергических нейронов (141 случай) положительно и значимо коррелировала с альфа-активностью, 37.5% (129 случаев) — с тета-ритмом, 31.7% (109 случаев) — с дельта-ритмом и 27.3% (94 случая) — с гамма-ритмом. В результате сравнительного анализа не выявлено значимое преобладание части серотонинергических нейронов, проявляющей статистически значимые позитивные корреляции ФИА с СПМ выделенных диапазонов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенных исследований было выявлено наличие значимых положительных связей различной степени тесноты между частотой ФИА большинства моноаминергических нейронов ствола головного мозга и СПМ основных ЭЭГ-ритмов.

Особенностью активности дофаминергических клеток явилось превалирование связей частоты их разрядов с СПМ альфа- и бета-ритмов ЭЭГ. Согласно данным исследова-

ния [15] наличие выраженных альфа- и бета-ритмов в паттерне текущей ЭЭГ связано с определенным уровнем активации таламо-кортикальных нейронных сетей. Известно, что ДА-система головного мозга образует весьма развитые проекции в таламические и лимбические регионы мозга, а также в различные области неокортекса. Вместе с тем считается, что дофамин модулирует [4] возбудимость иннервируемых ею нейронов путем как прямого синаптического [30], так и внесинаптического [27] влияния, контролируя состояние мембранных потенциалов [17]. В работах с применением позитронной томографии была показана положительная связь между повышением активности структур ВТ человека и переходом от преобладания низкочастотных ритмов ЭЭГ к доминированию альфа-ритма [24]. На основании результатов одновременного исследования топографической ЭЭГ с магнитно-резонансной томографией человека в условиях визуальной и звуковой стимуляции авторами работы [10] было выдвинуто предположение о возможной положительной корреляции активности дофаминергических структур головного мозга (черная субстанция, область вентрального тегментума) с амплитудой альфа-ритма. С учетом приведенных данных исследований и результатов наших экспериментов можно полагать, что ДА-система ВТ наряду с другими моноаминергическими системами играет важную роль в модуляции активности интракортикальных и таламо-кортикальных путей, участвующих в генерации альфа- и бета-ритмов.

Корреляционный анализ показал, что относительное количество НА-нейронов, частота разрядов которых значимо положительно

Рис. 2. Относительные количества исследованных дофаминергических ($n = 72$, А), норадренергических ($n = 98$, Б) и серотонинергических ($n = 86$, В) нейронов (%), проявляющих статистически значимые положительные (светлые столбики) и отрицательные (темные) корреляционные связи разной интенсивности со спектральной мощностью ритмов ЭЭГ по всей совокупности отведений: 1 — очень тесная ($r > 0.91$), 2 — тесная ($r = 0.71-0.90$), 3 — значительная ($r = 0.51-0.70$) и 4 — умеренная корреляция ($r = 0.31-0.50$); за 100% принято общее количество случаев, при которых частота фоновой импульсной активности нейронов значимо ($p < 0.05$) коррелировала в каждом из четырех отведений со значениями спектральной мощности ритмов ЭЭГ, в том числе для 72 дофаминергических — 288, для 98 норадренергических нейронов — 392 и 86 серотонинергических — 344 случая соответственно.

Fig. 2. Relative numbers of the examined dopaminergic ($n = 72$, A), noradrenergic ($n = 98$, B) and serotonergic ($n = 86$, B) neurons (%) whose activity manifested significant positive (white columns) and negative (black columns) correlations of various strength with the spectral power of EEG rhythms, calculated for all the recordings: 1 — highly strong ($r > 0.91$), 2 — strong ($r = 0.71$ to 0.90), 3 — considerable ($r = 0.51$ to 0.70), and 4 — moderate ($r = 0.31$ to 0.50) correlations; taken for 100% of the cases in which the frequency of the background impulse activity of neurons was significantly ($p < 0.05$) correlated to each of the four leads to the values of the spectral power of EEG rhythms, including dopaminergic — 72—288, for 98 noradrenergic neurons — 392 and serotonergic 86—344 cases, respectively.

коррелировала с СПМ альфа-ритма, значительно ($p < 0.05$) выше (на 7.7%) одноименного показателя дофаминергических клеток. Нейроны голубого пятна посылают широко ветвящиеся аксоны в неокортекс, гиппокамп, таламус, кору мозжечка, мост, продолговатый мозг, что обеспечивает воздействие ядра на эти значимые структуры мозга. Участвуя в процессе обучения, внимания и интегративных функций в коре головного мозга [6, 7], НА-система ствола мозга проявляет свою активность в зависимости от текущего состояния организма: во время бодрствования норадренергические клетки более активны, замедляют разряды во время медленного сна и прекращают – во время парадоксального сна [29]. Перечисленные особенности обуславливают широкое участие ГП в регуляции многих физиологических функций, в модуляции потоков информации, в регуляции функционального состояния ЦНС [2].

Можно предположить, что наблюдаемое превалирование среди изученных моноаминергических систем связи активности норадренергических нейронов с СПМ альфа-ритма указывает на ведущую роль данной системы нейронов в модуляции таламических пейсмейкеров, с работой которых связывают альфа-ритм [18, 28].

В результате анализа полученных записей выявлено, что активность серотонинергических нейронов характеризуется тесной связью со всеми ритмами ЭЭГ. Это может объясняться большей по сравнению с другими медиаторными системами позвоночных степенью разветвленности СТ-системы в мозге позвоночных [21]. Предполагается, что нейроны этой системы, посылая эфферентные волокна к многочисленным структурам, участвующим в механизмах генерации и регуляции ритмов ЭЭГ, модулируют их функции.

Как было указано выше, в отличие от дофаминергических и норадренергических клеток несколько чаще (в 47.7% случаев) серотонинергические нейроны ЯШ проявляли статистически значимую положительную взаимосвязь собственной ФИА с СПМ бета-ритма ЭЭГ. Наши результаты согласуются с данными других исследователей, выявивших, что повышение уровня ФИА серотонинергических нейронов сопровождается переходом от фазы глубокого сна к состоянию бодрствования и, как следствие, десинхронизацией низкочастотных составляющих ЭЭГ [20]. Обнаружена также связь активности серотонинергиче-

ских нейронов ЯШ как с поведенческой активацией [23], так и состоянием внимания [9]. С полученными в настоящем исследовании данными согласуются результаты экспериментальной модели болезни Альцгеймера на крысах при использовании колхицина, когда вместе со снижением уровня НА, ДА и СТ в коре, гиппокампе и хвостом ядре наблюдалась редукция альфа- и бета-активности. При лечении этих животных экстрактом *Moringa oleifera* вместе с увеличением содержания моноаминов в мозге и увеличением правильных условнорефлекторных актов на ЭЭГ наблюдалось увеличение бета-волн [13]. Также имеется сообщение о том, что серотонин, изменяя уровень возбудимости пирамидных клеток области CA1 (*CA1 str. lacunosum-moleculare*) гиппокампа, способствует переходу от гамма- к бета-ритму [8].

На основании полученных результатов и данных литературы мы не исключаем, что наблюдаемый высокий удельный вес СТ-нейронов, проявляющих статистически значимую положительную связь собственной частоты импульсной активности со спектральной плотностью мощности бета-ритма ЭЭГ может объясняться соответствием активности СТ-системы уровню спокойного бодрствования. Последнее обстоятельство, по-видимому, является важным условием для протекания адекватных специфических процессов обработки и анализа афферентной информации, которые могут отражаться в паттерне ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что биогенные моноамины, представляющие собой компоненты неспецифических систем головного мозга, не являются ни тормозными, ни возбуждающими нейротрансмиттерами в классическом смысле – скорее они оказывают нейромодулирующее действие на интегративные функции центральных нейронов, снижая их реактивность к слабым возбуждающим и тормозным воздействиям и усиливая ответы на сильные (надпороговые) возбуждающие сигналы, тем самым увеличивая отношение сигнал/шум в нервной сети [26].

Таким образом, особенностью активности дофаминергических клеток является превалирование связей частоты их разрядов со спектральной плотностью мощности ЭЭГ-ритмов альфа (в 40.3% случаев) и бета (в 33.3% случаев).

Предполагается, что данная зависимость свидетельствует о важной роли дофаминергической системы вентрального тегмента в модуляции активности интракортикальных и таламо-кортикальных путей, участвующих в генерации альфа- и бета-ритмов.

Относительное количество норадренергических нейронов, частота разрядов которых значимо положительно коррелировала со спектральной плотностью мощности альфа-ритма, значительно выше (на 7.7%) одноименного показателя дофаминергических клеток. Наблюдаемое превалирование среди изученных аминергических систем связи активности норадренергических нейронов со спектральной плотностью мощности альфа-ритма может указывать на ведущую роль данной системы нейронов в модуляции таламических пейсмейкеров, с работой которых связывают альфа-ритм.

Активность серотонинергических нейронов ядер шва характеризуется тесной взаимосвязью со всеми ритмами ЭЭГ кошки. Предполагается, что данный факт может объясняться большей по сравнению с другими медиаторными системами позвоночных степенью разветвленности серотонинергической системы в мозге позвоночных. В то же время несколько преобладают связи активности серотонинергических нейронов со спектральной плотностью мощности бета-ритма ЭЭГ. Предполагается, что усиление бета-ритма, которое принято связывать с обучением, процессами запоминания и воспроизведения, обусловлено повышением серотонинергической нейромодуляции.

Обнаруженные корреляции частоты аминергических нейронов со спектральной плотностью мощности ритмов ЭЭГ свидетельствуют о том, что аминергические системы мозга вносят заметный вклад в формирование характерного паттерна ЭЭГ, который, по видимому, отражает как текущее состояние животного, так и состояние основных аминергических систем. Результаты настоящей работы указывают на возможность использования специфических паттернов ЭЭГ-активности как индикатора состояния аминергических систем ствола головного мозга. Это открывает широкие возможности для исследования энцефалографических коррелятов различных состояний и форм поведения животных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дворецкий М.Л. Пособие по вариационной статистике. М.: Лесн. промышленность, 1971. 104 с.
2. Дубынин В.А., Каменский А.А., Сапин М.Р., Сивоглазов В.И. Регуляторные системы организма человека. М.: Дрофа, 2003. 368 с.
3. Павленко В.Б. Роль коры мозга и подкорковых аминергических структур в организации целенаправленного поведенческого акта: Докт. дис. ... биол. наук. Симферополь: Таврический национальный ун-т им. В.И. Вернадского, 2004. 338 с.
4. Сторожук В.М. Дофаминергическая модуляция нейронной активности в коре головного мозга бодрствующего животного. Киев: Наукова думка, 2008. 112 с.
5. Arranz B., Blennow K., Eriksson A., Månsson J.E., Marcusson J. Serotonergic, noradrenergic, and dopaminergic measures in suicide brains. *Biol. Psychiatry*. 1997. 41(10): 1000–1009.
6. Berridge C.W., Foote S.L. Locus coeruleus-induced modulation of forebrain electroencephalographic (EEG) state in halothane-anesthetized rat. *Brain Res. Bull.* 1994. 35(5–6): 597–605.
7. Berridge C.W., Waterhouse B.D. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res. Rev.* 2003. 42(1): 33–84.
8. Bibbig A., Middleton S., Racca C., Gillies M.J., Garner H., LeBeau F.V., Davies C.H., Whittington M.A. Beta rhythms (15–20 Hz) generated by nonreciprocal communication in hippocampus. *J. Neurophysiol.* 2007. 97(4): 2812–2823.
9. Enge S., Fleischhauer M., Lesch K.-P., Strobel A. On the role of serotonin and effort in voluntary attention: Evidence of genetic variation in N₁ modulation. *Behav. Brain Res.* 2011. 216(1): 122–128.
10. Feige B., Scheffler K., Esposito F., Di Salle F., Hennig J., Seifritz E. Cortical and subcortical correlates of electroencephalographic alpha rhythm modulation. *J. Neurophysiol.* 2005. 93(5): 2864–2872.
11. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function. *Ann. Rev. Neurosci.* 1987. 10: 67–95.
12. Gainetdinov R.R., Caron M.G. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2003. 43: 261–284.
13. Ganguly R., Guha D. Alteration of brain monoamines and EEG wave pattern in rat model of Alzheimer's disease and protection by *Moringa oleifera*. *Indian J. Med. Res.* 2008. 128 (6): 744–751.
14. Jones B.E., Bobillier P., Pinand C., Jouvet M. The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Res.* 1973. 58(1): 157–177.
15. Le Moal M., Simon H. Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles. *Physiol. Rev.* 1991. 71(1): 155–234.

16. *Levine E.S., Jacobs B.L.* Neurochemical afferents controlling the activity of serotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus: microiontophoretic studies in the awake cat. *J. Neurosci.* 1992. 12 (10): 4037–4044.
17. *Lewis B.L., O'Donnell P.* Ventral tegmental area afferents to the prefrontal cortex maintain membrane potential “up” states in pyramidal neurons via D1 dopamine receptors. *Cereb. Cortex.* 2000. 10(12): 1168–1175.
18. *Lubar J.F.* Neocortical dynamics: implication for understanding the role of neurofeedback and related techniques for the enhancement of attention. *Appl. Psychophysiol. and Biofeedback.* 1997. 22(2): 111–126.
19. *Margolis E.B., Lock H., Hjelmstad G.O., Fields H.L.* The ventral tegmental area revisited: is there an electrophysiological marker for dopaminergic neurons. *J. Physiol.* 2006. 577 (3): 907–924.
20. *Park S.P., Lopes-Rodriguez A., Wilson C.L., Maidment N., Matsumoto Y., Engel J.Jr.* In vivomicrodialysis measures of extracellular serotonin in the rat hippocampus during sleep-wakefulness. *Brain Res.* 1999. 833(2): 291–296.
21. *Pineyro G., Blier P.* Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol. Rev.* 1999. 51(3): 533–591.
22. *Reinoso-Suarez F.* Topographischer Hirnatlas der Katze für Experimental-Physiologische. Darmstadt: Untersuchungen. 1961. 40 p.
23. *Rueter L.E., Fornal C.A., Jacobs B.L.* A critical review of 5-HT brain microdialysis and behavior. *Rev. Neurosci.* 1997. 8(2): 117–137.
24. *Sadato N.S., Nakamura S., Oohashi T., Nishina E., Fuwamoto Y., Waki A., Yonekura Y.* Neural networks for generation and suppression of alpha rhythm: a PET study. *Neuroreport.* 1998. 9(5): 893–897.
25. *Schultz W.* Multiple dopamine functions at different time courses. *Ann. Rev. Neurosci.* 2007. 30: 259–288.
26. *Schweighofer N., Doya K., Kuroda S.* Cerebellar aminergic neuromodulation: towards a functional understanding. *Brain Res. Rev.* 2004. 44(2–3): 103–116.
27. *Shi W.X., Zheng P., Liang X.F., Bunney B.S.* Characterization of dopamine-induced depolarization of prefrontal cortical neurons. *Synapse.* 1997. 26(4): 415–422.
28. *Steriade M.* Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol.* 2001. 86(1): 1–39.
29. *Verret L., Fort P., Gervasoni D., Léger L., Luppi P.H.* Localization of the neurons active during paradoxical (REM) sleep and projecting to the locus coeruleus noradrenergic neurons in the rat. *J. Comp. Neurol.* 2006. 495(5): 573–586.
30. *Zhou F.M., Hablitz J.J.* Dopamine modulation of membrane and synaptic properties of interneurons in rat cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1999. 81(3): 967–976.