

УДК 612.822.3:612.828:615.214.547.78

ВЛИЯНИЕ СТВОЛОВЫХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ПАТТЕРН МАССОВОЙ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БОДРСТВУЮЩИХ КОШЕК

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

Выяснение функциональной организации взаимодействия стволовых структур с неокортексом имеет принципиальное значение для понимания механизмов деятельности мозга в целом. К таким структурам относят голубое пятно (ГП), нейроны которого образуют норадренергическую (НА) систему и ядра шва (ЯШ), где в основном сосредоточены серотонинергические (СТ) нейроны ствола мозга. Эти нейронные группы относят к моноаминергическим системам мозга, они иннервируют практически все основные отделы центральной нервной системы (ЦНС) [1]. Известно, что они играют ключевую роль в общей регуляции поведения, принимая участие в настройке важнейших структур ЦНС на восприятие значимого для данной обстановки сигнала, модулируют многие соматические и висцеральные рефлексы, участвуют в регуляции цикла бодрствование – сон [2–4] и др. Одной из важнейших функций аминергических систем мозга является обеспечение разнонаправленных влияний на общее функциональное состояние нейронов неокортекса: подобное модуляторное действие должно отражаться в изменениях частотных компонентов электроэнцефалограммы (ЭЭГ). Установлено, что импульсная активность нейронов аминергических систем непрерывно варьирует, всегда опережая на сотни миллисекунд последующие изменения ЭЭГ компонентов [5, 6]. Однако конкретный характер взаимосвязи с различными ритмами процессов модуляции суммарной электрической активности мозга, реализуемой аминергическими системами, пока остаются недостаточно изученным. С учетом этих соображений и было предпринято данное исследование.

В проведенных ранее нами поисковых исследованиях [7] на небольшом числе нейронов (18 НА-, и 18 СТ- нейронов) указанных структур мозга мы получили несколько неожиданные и противоречивые результаты, указывающие на положительную связь низкочастотных компонентов ЭЭГ с уровнем их фоновой импульсной активности (ФИА). До настоящего времени считалось, что имеется прямо пропорциональная зависимость импульсной активности нейронов ГП с ритмами ЭЭГ, характерными для реакций активации [8]. Для детальной проверки полученных нами результатов проведен еще ряд экспериментов, направленных на выяснение характера взаимосвязи между импульсной активностью нейронов аминергических систем и спектральной мощностью ритмов ЭЭГ в условиях поведения животных, приближенного к свободному.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на пяти бодрствующих кошках (рис. 1) обоего пола, массой 2–4 кг. Животных предварительно оперировали под общим наркозом (небутал 40 мг/кг, внутривенно). В процессе операции в мозг кошек вживляли направляющую канюлю из нержавеющей стали, кончик которой располагался в 5-ти мм над областью ГП. Канюля вводилась в мозг в соответствии со стереотаксическими координатами ГП и ЯШ под наклоном, что позволяло отводить активность нейронов как ГП, так и ЯШ, а также во избежание попадания в костный намет (21 град к фронтальной плоскости и 29 град – по отношению к сагиттальной). Нейронную активность отводили в зоне с координатами Р –1, L 1...3, Н 7...10 (ГП) и Р –1...–2, L 2...0, Н 4.5...9.0 (дорсальное и верхнее центральное ЯШ), где расположены НА- и СТ-нейроны соответственно. К аминергическим клеткам исследуемые нейроны были отнесены на основании электрофизиологических критериев (относительно низкой частоты фоновой активности (менее 8 с⁻¹), полифазности потенциалов действия (ПД), их большой продолжительности (2,5–5,0 мс) и в соответствии с локализацией клеток в стволе мозга.



Рис. 1. Бодрствующее животное во время эксперимента

ЭЭГ регистрировали при среднем сагиттальном (лобном, центральном и затылочном), ипсилатеральном и контралатеральном отведении по отношению к отводящему нейронную активность электроду и подвергали стандартному спектральному анализу, выделяя следующие частотные компоненты: 1–3 Гц (дельта-ритм), 4–7 Гц (тета-ритм), 8–13 Гц (альфа-ритм), 14–30 Гц (бета-ритм) и 31–48 Гц (гамма-ритм) [9]. В условиях параллельного отведения ФИА нейронов аминергических систем и массовой электрической активности неокортекса прослеживались взаимосвязанные изменения обоих показателей. Анализ данных проводили, сравнивая взаимосвязи параметров ЭЭГ и нейронной активности аминергических систем.

Для верификации локализации областей отведения по окончании эксперимента животных подвергали эвтаназии путем введения нембутала в сверхдозе, мозг фиксировали в формалине и делали срезы на замораживающем микротоме (рис. 2), положение зоны коагуляции верифицировали на поперечных срезах согласно стереотаксическим координатам атласа Рейнозо-Суареца [10].

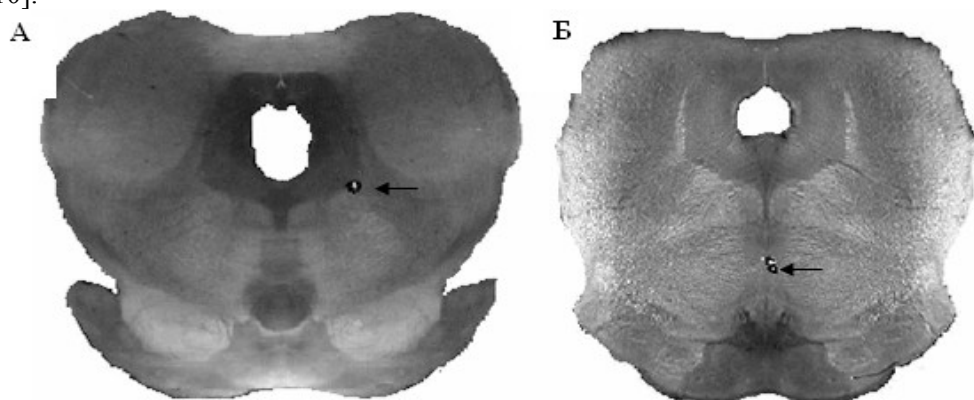


Рис. 2. Срезы ствола мозга, проходящие через области локализации норадренергических нейронов голубого пятна – А и серотонинергических нейронов ядер шва – Б (области локализации соответствуют областям отведения от данных клеток). Стрелками отмечены электрокоагуляционные метки.

Статистические расчеты выполнялись с применением стандартных средств компьютерного анализа данных (программа “Statistica”). Корреляционный анализ производили с помощью непараметрического критерия Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе исследований была зарегистрирована активность 102 предположительно аминергических нейронов (50 НА- и 52 СТ-ергических).

Взаимосвязь импульсной активности серотонинергических нейронов ядер шва и ритмов ЭЭГ. В результате изучения взаимосвязи частоты ФИА СТ- нейронов и ЭЭГ показано, что активность большинства СТ- нейронов ЯШ, как и НА- нейронов ГП, также положительно коррелировала со всеми ЭЭГ ритмами. При анализе взаимодействия нейронной активности СТ- нейронов и ЭЭГ в

разных отведениях (рис. 3, А), выявлено, что наиболее тесно связан с импульсной активностью СТ-нейронов ЯШ бета-ритм. В целом, доля СТ-нейронов, чья активность положительно и значимо коррелирует с ритмами ЭЭГ приблизительно составляла 30–57%. Следует отметить, что при ипсилатеральном отведении ЭЭГ (рис. 3, Б) доля положительных статистически значимых корреляций ФИА нейронов ЯШ с бета-ритмом была наибольшей (69%).

Интересным является факт схожести распределения положительных статистически значимых корреляций, наблюдающихся при лобном (рис. 3, В), контралатеральном височном (рис. 3, Г) и затылочном (рис. 3, Д) отведении ФИА нейронов ЯШ. В центральном отведении ЭЭГ (рис. 3, Е) наиболее тесно положительно коррелировала при $p \leq 0,05$ с ФИА СТ-нейронов дельта-активность (52 % случаев).

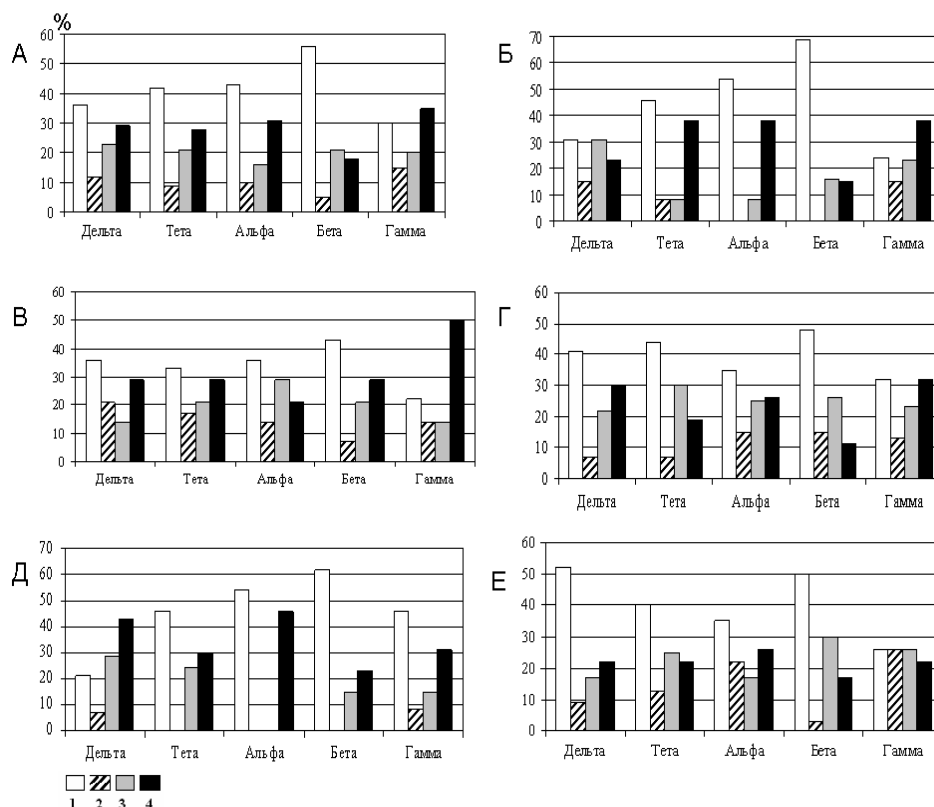


Рис. 3. Процентное отношение разных видов взаимосвязей активности серотонинергических нейронов и ритмов ЭЭГ. На фрагменте А – по всей совокупности отведений ЭЭГ; Б – с ЭЭГ в ипсилатеральном отведении (регистрирующие электроды расположены над височной областью коры); В – с ЭЭГ в лобном отведении (регистрирующие электроды расположены во фронтальной области коры); Г – с ЭЭГ в контралатеральном отведении (регистрирующие электроды расположены над височной областью коры); Д – с ЭЭГ в затылочном отведении; Е – с ЭЭГ в центральном отведении (регистрирующие электроды расположены над теменной областью коры). 1 – статистически достоверные положительные корреляции; 2 – статистически значимые отрицательные корреляции; 3 – положительные корреляции не достигающие уровня значимости; 4 – отрицательные корреляции не достигающие уровня значимости.

Взаимосвязь импульсной активности норадренергических нейронов голубого пятна и ритмов ЭЭГ. Наиболее часто уровень ФИА исследуемых нейронов ГП был положительно связан со всеми ритмами ЭЭГ. Анализируя активность ФИА нейронов ГП и ЭЭГ в разных локусах отведения обнаружили, что увеличение частоты импульсаций большинства (53%) предполагаемых НА-нейронов сопровождалось усилением альфа-ритма (Рис. 4, А). Также нами выявлено, что частота 38% нейронов положительно и значимо коррелировала с дельта-активностью, 37% – с тета-активностью, и 35% – с бета-ритмом.

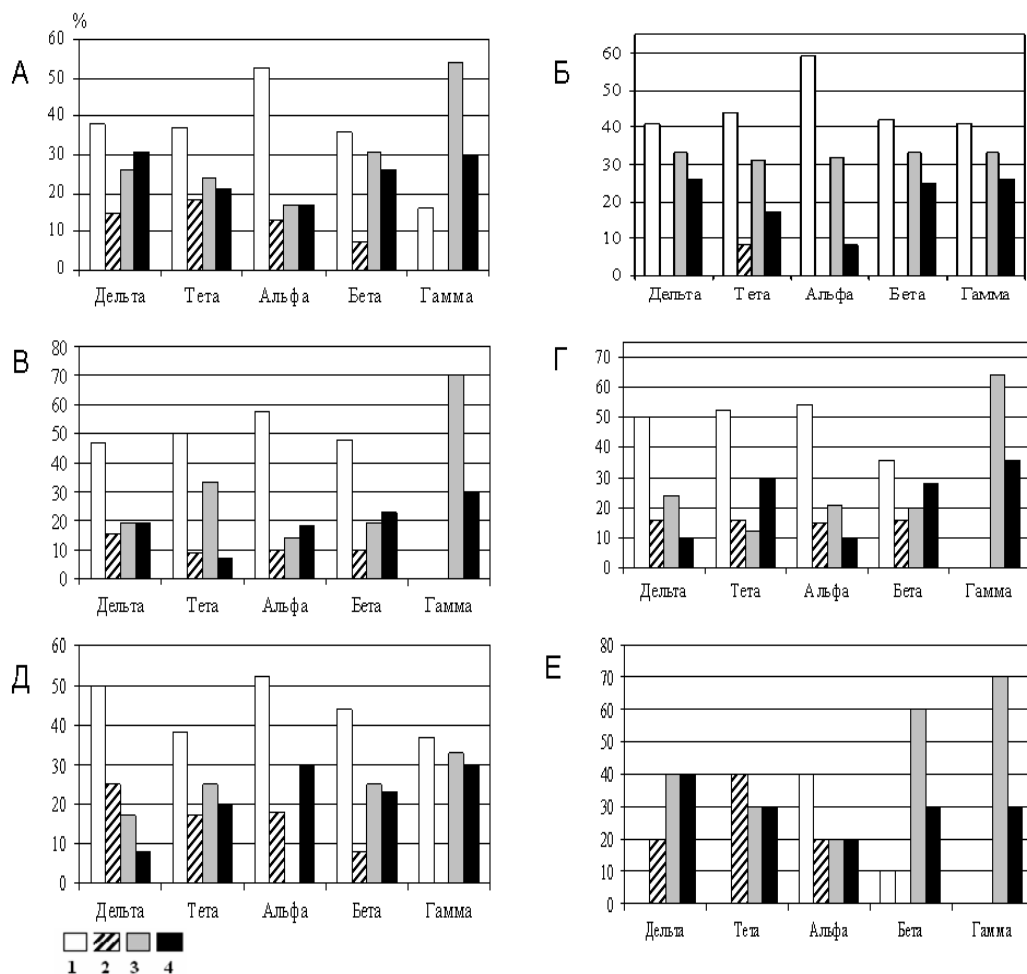


Рис. 4. Процентное отношение разных видов взаимосвязей активности норадренергических нейронов и ритмов ЭЭГ. На фрагменте А – по всей совокупности отведений ЭЭГ; на Б – с ЭЭГ в лобном отведении (регистрирующие электроды расположены над фронтальной областью коры); В – с ЭЭГ в контралатеральном отведении (регистрирующие электроды расположены в височной области коры); Г – с ЭЭГ в центральном отведении (регистрирующие электроды расположены над теменной областью коры); Д – с ЭЭГ в ипсилатеральном отведении (регистрирующие электроды расположены в височной области коры); Е – с ЭЭГ в затылочном отведении. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 3.

Что касается взаимосвязи гамма-активности ЭЭГ и корреляции ИА нейронов ГП, то она была положительная и значимая (18%), однако большая часть положительных корреляций (53%) не достигала уровня значимости. Также не было выявлено негативных корреляций.

При рассмотрении различных локусов отведения массовой электрической активности мозга были выявлены следующие закономерности.

Корреляционный анализ взаимосвязи ИА нейронов ГП и ЭЭГ, зарегистрированной от лобного сагиттального отведения, показал, что наиболее значимые положительные взаимосвязи характерны для разрядов клеток нейронов ГП с альфа-ритмом ЭЭГ (58%), (рис. 4, Б). Остальные распределения также носили положительные взаимосвязи ФИА и ЭЭГ были выявлены и для следующих ритмов: тета-активность (44%), бета-ритм (42%), дельта-активность (41%), и гамма-ритм (41%). Следует отметить, что с дельта-, альфа-, бета-, гамма-компонентами ЭЭГ не наблюдалось значимых отрицательных корреляций. Что касается тета-активности, то здесь доля отрицательных корреляций при $p \leq 0,05$ составила лишь 8%.

Подобная картина наблюдается при контралатеральном (рис. 4, В) и центральном (рис. 4, Г) отведении, ЭЭГ по отношению к регистрирующему нейронную активность электроду. Однако процент отрицательных статистически достоверных корреляций по каждому ритму здесь более выражен. В то же время при анализе взаимосвязи ФИА с гамма-ритмом ЭЭГ, зарегистрированным в данном отведении, не удалось выявить статистически достоверных показателей.

Известно, что аксоны нейронов ГП, идут ипсилатерально в составе медиального передне-мозгового пучка и имеют прямые (моносинаптические) контакты с нейронами неокортекса,

гиппокампа, мозжечка и некоторых структур ствола мозга [11]. Поэтому логично было бы ожидать, что при ипсилатеральной регистрации ЭЭГ должна проявляться самая выраженная взаимосвязь компонентов ЭЭГ с нейронной активностью. Однако, в результате наших исследований этого не наблюдалось (рис. 4, Д). Причины этого факта нуждаются в дальнейшем изучении.

Среди всех локусов отведения количество значимых корреляций ФИА НА- нейронов ГП было наименьшим с ЭЭГ, зарегистрированной в затылочном отведении (рис. 4, Е).

Основным результатом настоящего исследования является выявление взаимосвязи ФИА нейронов аминергических систем и текущей ЭЭГ. При этом основная часть статистически значимых ($p < 0,05$) корреляций между указанными показателями была положительной. Однако, при дифференцированном рассмотрении взаимосвязи влияний НА- и СТ- систем со спектральными компонентами массовой электрической активности коры головного мозга ЭЭГ нами были выявлены определенные тенденции. Так, при изучении взаимосвязи СТ- нейронов и текущей ЭЭГ обращает на себя внимание наличие высокой положительной корреляции мощности бета-ритма с импульсной активностью нейронов ЯШ в разных отведениях ЭЭГ. Известно, что у кошки бета-ритм хорошо выражен. Состоит он из быстрых волн частотой 14–30 Гц и соотносится с активным состоянием ретикулярной формации ствола мозга. Присутствие бета- ритма в ЭЭГ рассматривают как отражение активного состояния нейронных цепей [12]. Бета-ритм хорошо выражен в спектре ЭЭГ во время эмоционального напряжения, в состояниях тревоги, возбуждения, беспокойства. В связи с этим полагают, что он является выражением активации двигательной коры или ее афферентной системы [13]. Фоновая ритмика СТ- нейронов наиболее высока во время активного бодрствования, снижается во время медленного сна и почти полностью прекращается во время быстрого сна [14]. Результаты измерения внеклеточной концентрации СТ в гиппокампе с помощью микродиализа *in vivo* во время цикла бодрствование – сон показали, что уровень СТ был максимальным в период активного бодрствования, при снижении уровня бодрствования он прогрессивно уменьшался [15]. В связи с вышеизложенным можно предположить, что увеличение ФИА СТ- нейронов ЯШ приводит к усиленному выбросу серотонина в период бодрствования животного, что в свою очередь отражается в ритмике ЭЭГ увеличением бета-ритма и, вероятно, может расцениваться как маркер уровня активации СТ- системы. Такое предположение подтверждается и данными других авторов, что активность СТ- нейронов ЯШ связана с поведенческой активацией [5, 8].

В настоящем исследовании также выявлено наличие высокой положительной корреляции мощности альфа-ритма с импульсной активностью нейронов ГП. Известно, что у человека альфа-волны имеют частоту 8–13 Гц, у животных их частота ниже, они не так регулярны, возникают группами или отдельными всплесками [16]. При этом признается сходство подобной ритмической активности коры мозга обезьяны, затылочных отделов мозга кошки и кролика с альфа-ритмом человека. Известно, что такие стимулы как свет и звук почти не оказывают модулирующего влияния на фоновую ритмику нейронов ГП [1]. В то время как подобные стимулы на альфа-ритм оказывают угнетающее влияние, вызывая реакцию десинхронизации. Альфа-ритм особенно хорошо регистрируется в условиях полного покоя исследуемого, находящегося в темноте с закрытыми глазами или при открытых глазах без сосредоточения внимания на объекте [17]. В связи с этим выявленная в нашей работе положительная взаимосвязь между ФИА нейронов ГП и альфа-ритмом ЭЭГ кажется неожиданной, особенно если учесть, что ГП исключительно широко проецируется на весь головной и спинной мозг и таламус [18]. Этот неожиданный результат, показывающий высокую прямо пропорциональную взаимосвязь альфа-ритма с нейронной активностью ГП, можно объяснить следующим образом. Когда животное находится в покое в состоянии дремоты, ФИА нейронов ГП снижается, при этом в ЭЭГ преобладает в основном дельта-активность. В случае, когда животное бодрствует и находится в спокойном расслабленном состоянии, частота импульсаций нейронов ГП увеличивается, при этом наблюдается увеличение мощности альфа-ритма ЭЭГ (рис. 5). Таким образом, нами впервые показана связь НА- нейронов ГП не только с ритмами ЭЭГ, характерными для реакции активации, но и для состояния спокойного бодрствования. Однако, на наш взгляд, эти вопросы, несомненно, нуждаются в дальнейшем изучении.

ВЫВОДЫ

1. Аминергические системы активно участвуют в формировании индивидуального паттерна ЭЭГ потенциалов.

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

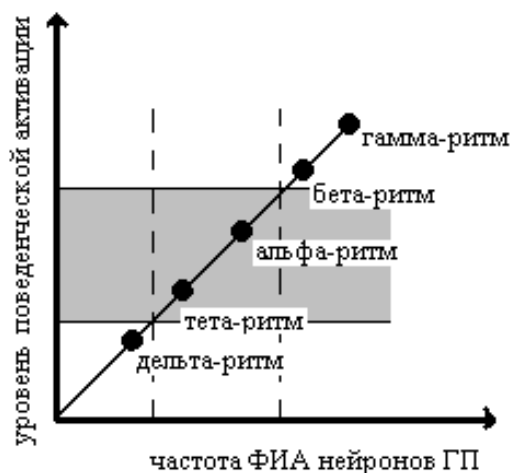


Рис. 5. Возможная взаимосвязь частоты норадренергических нейронов голубого пятна и частотных компонентов ЭЭГ в зависимости от уровня поведенческой активации. Выделенная область соответствует уровням активации животного в нашем исследовании.

Список литературы

1. Лиманский Ю.П. Рефлексы ствола головного мозга. – Киев: Наук. Думка, 1987. – 240 с.
2. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти. – Москва: Наука, 1981.
3. Лиманский Ю. П. Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // Успехи физиологических наук. – 1990. – Т. 21, № 2. – С. 3-17.
4. Foote S.L., Bloom F.E., and Aston-Jones G. Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity // *Physiol.Rev.* – 1983. – Vol. 63, № 3. – P. 844-914.
5. Berridge C.W., Page M.E., Valentino R.J., Foote S.L. Effect of locus coeruleus in activation on electroencephalographic activity in neocortex and hippocampus // *Neuroscience* – 1993. – Vol. 55, № 2. – P. 381-393.
6. Foote S.L., Morrison J.H. Extrathalamic modulation of cortical function // *In: Ann. // Rev. Neurosci.* – 1987. – Vol. 10. – P. 67-95.
7. Колотилова О.И., Павленко В.Б., Коренюк И.И., Куличенко А.М., Фокина Ю.О. Взаимосвязь активности нейронов аминергических систем головного мозга и ритмов ЭЭГ у кошки // Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2005. – Том 18 (57). – №1. – С.131-137.
8. Berridge C.W., Espana R.A. Synergistic sedative effects of noradrenergic α 1- and β -receptor blockade on forebrain electroencephalographic and behavioral indices // *Neuroscience*. – 2000. – V. 99, № 3. – P. 495-505.
9. Г. Н. Шевко. Типологические характеристики высшей нервной деятельности и особенности электрической активности головного мозга // *Журн. высш. нерв. Деятельности.* – 1975. – Вып. 2. – С. 342-349.
10. F. Reinoso-Suarez, *Topographischer Hirnatlas der Katze fur Experimental-Physiologische.* – Untersuchungen, Darmstadt, 1961.
11. Семенютин А.И., Майский В.А. Распределение в голубом пятне кошки норадреналинсодержащих нейронов, проецирующихся в теменную ассоциативную кору и спинной мозг // *Нейрофизиология.* – 1989. – Вып. 21, №1. – С. 112-121.
12. Porjesz B., Begleiter H., Wang K., Almasy L., Chorlian D.B., Stimus A.T., Kuperman S., O'Connor S.J., Rohrbaugh J., Bauer L.O., Edenberg H.J., Goate A., Rice J.P., Reich T. Linkage and linkage disequilibrium mapping of ERP and EEG phenotypes // *Biological Psychology.* – 2002. – V. 61, № 1-2. – P. 229-248.
13. Жоров П.А. Электроэнцефалографические корреляты корково-подкорковых отношений // *Проблемы дифференциальной психофизиологии / Под ред. В.Д. Небылицына.* – М.: Наука, 1974. – С. 187-198.
14. Rasmussen K., Strecker R.E., Jacobs B.L. Single unit response of adrenergic, serotonergic and dopaminergic neurons in freely moving cats to simple sensory stimuli // *Brain Res.* – 1986. –V. 369, № 1-2. – P. 336-340.
15. S. P. Park, A. Lopes – Rodriguez, C.L. Wilson et al. In vivomicrodialysis measures of extracellular serotonin in in the rat hippocampus during sleep – wakefulness // *Brain Res.* – 1999. – V. 833, № 2. – P. 291-296.
16. Частная физиология нервной системы. Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1983. – С. 606-615.
17. Гусельников В.И. Электрофизиология головного мозга. Курс лекций. – М.: Высшая школа, 1976. – 423 с.
18. Berridge C.W., Waterhouse B.D. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes // *Brain Research Reviews.* – 2003. – V. 42. – С. 33-84.

Поступила в редакцию 10.10.2005 г.