

ISSN 0201-8489

Физиологический журнал

Том XXVIII

1982

6

СОДЕРЖАНИЕ

Серков Ф. Н. Физиологическая наука в СССР за 60 лет	643
Карамян А. И., Соллертинская Т. Н., Сологуб Н. Я. Особенности формирования диэнцефало-кортикальных взаимоотношений в филогенезе позвоночных	653
Полякова А. Г., Адрианов О. С. Дифференцированные нисходящие влияния в непроекционных кортико-таламических системах мозга	664
Суворов Н. Ф., Якимовский А. Ф. Участие дофаминореактивной системы неостри- атума крыс в механизмах условнорефлекторного избегания	671
Казаков В. Н., Матвеева Н. В., Кравцова П. Я., Обоничья О. В., Дубирный Л. С., Щербаков С. Н., Сердюк Е. Г. Анализ участия гиппокампа в поведении	676
Ониани Т. Н., Начкебия А. Я. К вопросу гиппокампо-мезодиэнцефалических вза- имоотношений	684
Фанарджян В. В., Саркисян Дж. С., Григорян Ю. Х. Анализ антидромной акти- вации рубро-спинальных нейронов при стимуляции структур ствола мозга	694
Баклаваджян О. Г., Еганова В. С., Мкртчян А. Г. Электрофизиологический анализ гипоталамо-ретикулярных влияний на активность нейронов моторной коры	701
Братусь Н. В., Мороз В. М. Конвергенция импульсов на нейронах коры мозжеч- ка при раздражении базальных ганглиев	708
Ведяев Ф. П., Величко Н. И., Майоров О. Ю., Чернобай Л. В. Эмоциональные стрессы и их роль в церебро-висцеральных нарушениях	714

Обзоры

Комиссаренко В. П., Тронько Н. Д., Минченко А. Г. Современные представления о механизме действия глюкокортикоидных гормонов	721
--	-----

Краткие сообщения

Сергиенко Н. Г., Тихонова Т. Н. Модулирующие влияния ядер шва мозга на су- дорожный процесс лимбического происхождения	734
Лунина Н. В., Коваль С. Б. Реакция лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов на действие стрессора неинфекционной природы	736
Гриневич Ю. А., Никольский И. С., Овсиенко В. В., Черненко О. Д. Особенности биологической активности некоторых фракций экстракта тимуса	741
Дюговская Л. А. Влияние гистамина на продукцию реагинов и образование мас- то-лимфоцитарных розеток	745
Пешкова Л. В., Варава Г. Н., Касьянова Т. А., Воронин Н. М. Концентрация кис- лорода на поверхности слизистой оболочки полости рта в норме и при парод- онтозе	747
Юхимук Л. Н. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов, кон- сервированных в разных условиях при $4 \pm 2^\circ\text{C}$	750
Мороз Е. В. Особенности функционального состояния коры надпочечников у ста- рых крыс при иммобилизационном стрессе	752

Рецензии

Колчинская А. З. Фролькис В. В. Старение. Нейрогуморальные механизмы	756
Сорокина З. А. Membrane Physiology of Invertebrates	757
В. Н. Никитин (к 75-летию со дня рождения)	759

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Том XXVIII, № 6, 1982

НОЯБРЬ — ДЕКАБРЬ

*Научно-теоретический журнал
Выходит 1 раз в 2 месяца
Основан в 1955 г.*



**60 ЛЕТ
СССР**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. Серков (главный редактор)

*В. А. Березовский, Н. В. Братусь, М. И. Гуревич, Б. Е. Есипенко, Н. В. Ильевич,
Н. Н. Зайко, П. Г. Костюк, А. А. Мойбенко* (зам. главного редактора), *В. В. Фроль-
кис, В. А. Черкес, З. А. Сорокина* (ответственный секретарь)

Редакционный совет

<i>П. В. Бирюкович</i>	<i>А. В. Квасницкий</i>	<i>Е. Н. Панасюк</i>
<i>Г. М. Бутенко</i>	<i>К. В. Кованов</i>	<i>В. С. Райцес</i>
<i>Ф. П. Ведяев</i>	<i>В. П. Комиссаренко</i>	<i>П. И. Сябро</i>
<i>Н. Н. Горев</i>	<i>А. О. Навакатилян</i>	<i>Г. И. Федорович</i>
<i>З. С. Донцова</i>	<i>В. Н. Никитин</i>	<i>Г. А. Хасабов</i>
<i>В. Н. Казаков</i>		<i>А. И. Хомазюк</i>

Адрес редакции: 252024, Киев, ул. Богомольца, 4
тел. 91-20-84

Редактор *В. В. Войтенко*

Художественный редактор *Т. М. Немеровская*

Технический редактор *О. В. Дивуля*

Корректоры *Л. П. Захарченко, Л. Н. Шевченко*

Сдано в набор 30.08.82. Подп. в печ. 29.10.82. БФ 01255. Формат 70×108/16. Выс. печ. Усл. печ.
л. 11,2. Усл. кр.-отг. 11,7. Уч. изд. л. 12,72. Тираж 920 экз. Заказ 2-603.

Издательство «Наукова думка», 252601 Киев, ГСП, Репина, 3.
Киевская книжная типография научной книги, 252004 Киев-4, Репина, 4.

Ф. Н. Серков

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ НАУКА В УССР ЗА 60 ЛЕТ

1982 год ознаменован 60-летием создания Союза Советских Социалистических Республик — первого в мире многонационального социалистического государства рабочих и крестьян и 65-летием Великой Октябрьской социалистической революции.

Образование СССР и проведение в жизнь Ленинской национальной политики Коммунистической партией Советского Союза явилось мощным стимулом прогрессивных социально-экономических и культурных преобразований в жизни всех народов нашей страны. В результате этих преобразований народы всех союзных республик в короткий срок добились выдающихся успехов в развитии культуры, науки и искусства.

Огромное влияние оказали эти преобразования на развитие физиологической науки во всех союзных республиках, в том числе и в УССР. Это выразилось бурным ростом количества физиологических учебных и научных учреждений в республике. Уже в первые годы Советской власти, несмотря на трудности, связанные с послевоенной разрухой, на Украине был создан ряд физиологических кафедр и лабораторий во вновь организованных университетах, медицинских, сельскохозяйственных и ветеринарных институтах. В 1930 г. был создан Институт экспериментальной биологии и патологии, а в 1934 г. — Институт клинической физиологии АН УССР. К 1941 г. научные физиологические учреждения имелись во всех крупных городах УССР. Научные коллективы этих учреждений успешно разрабатывали актуальные проблемы физиологии.

Большое значение для развития физиологии в УССР в этот период имела братская помощь физиологов России. Многие физиологи из Москвы, Ленинграда и других научных центров РСФСР переехали на Украину и приняли активное участие в организации научной работы и подготовке научных кадров в высших учебных заведениях и научно-исследовательских институтах УССР. Среди них такие выдающиеся ученые, как А. А. Богомолец, Г. В. Фольборт, Д. С. Воронцов, В. П. Протопопов, В. М. Архангельский и др. Они возглавили крупные научные коллективы и организовали проведение физиологических исследований на высоком научном уровне. Успешная работа по подготовке научных кадров привела к созданию на Украине крупных физиологических научных школ. Это способствовало тому, что уже к 1941 г. украинская физиология заняла ведущее положение в отечественной физиологии по таким ее разделам, как электрофизиология, возрастная физиология, общая физиология нервной системы, физиология пищеварения, физиология гипоксических состояний.

Война и временная оккупация территории УССР фашистскими захватчиками привели к разрушению большей части физиологических лабораторий и кафедр. В первые послевоенные годы была проведена большая созидательная работа по их восстановлению. Одновременно с этим происходила организация новых физиологических научных институтов, кафедр и лабораторий.

В настоящее время в УССР имеется около 100 учебных и научных учреждений, в которых разрабатываются проблемы физиологии человека и животных. Среди них три специализированных научно-исследовательских института (Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Институт физиологии Киевского университета им. Т. Г. Шев-

ченко, Львовский институт биохимии и физиологии сельскохозяйственных животных), кафедры физиологии университетов, медицинских, сельскохозяйственных, ветеринарных и педагогических институтов, физиологические лаборатории институтов геронтологии, кибернетики, эндокринологии, медицинских проблем физкультуры, клинической медицины, гидробиологии, курортологии и нескольких институтов гигиены труда и профзаболеваний.

Коллективы этих учреждений внесли и вносят достойный вклад в отечественную физиологическую науку. Большое влияние на развитие отечественной физиологии и патофизиологии оказали результаты научной деятельности коллективов институтов экспериментальной биологии и патологии МЗ УССР и клинической физиологии АН УССР. В этих институтах под руководством А. А. Богомольца успешно изучались проблемы физиологии кровообращения, реактивности, иммунитета, возрастной физиологии, эндокринологии и онкологии. Особое внимание уделялось изучению защитных сил организма при действии на него разных неблагоприятных условий. На основании полученных в этих институтах данных А. А. Богомольцем были созданы оригинальные концепции о физиологической системе соединительной ткани, цитотоксинах, механизмах реактивности, причинах старения организма, механизме действия перелитой крови и др. Сотрудниками институтов был предложен и внедрен в медицинскую практику ряд препаратов (АЦС, кортикотонин, спленин).

Существенный вклад сделан физиологами УССР в развитие отечественной электрофизиологии, особенно в разработку вопроса о генезе и природе электрических потенциалов живых тканей и их связи с процессами возбуждения и торможения в нервных и мышечных клетках (В. Ю. Чаговец, Д. С. Воронцов, П. Г. Костюк). Физиологами УССР разработан ряд новых электрофизиологических методов исследования, нашедших широкое применение во многих лабораториях Советского Союза. Ими детально изучены вне- и внутриклеточные реакции отдельных нейронов в разных отделах нервной системы. Монографии Д. С. Воронцова «Общая электрофизиология» (1961) и П. Г. Костюка «Микроэлектродная техника» (1960) явились ценными пособиями для всех электрофизиологов нашей страны. Особенно важные данные получены при изучении роли пассивного и активного транспорта ионов через мембрану нервных клеток и возникающих при этом ионных токов, участвующих в генерации потенциалов действия. Открыта система избирательной кальциевой проводимости в мембране сомы нервных клеток, обусловленная существованием в ней дискретных ионпроводящих структур — кальциевых каналов. Получены подробные характеристики этих ионных каналов.

Разработанный в Институте физиологии им. А. А. Богомольца метод внутриклеточного диализа нервных клеток дал возможность вносить контролируемые изменения в состав внутриклеточной среды. В комплексе с методикой фиксации напряжения на мембране он открыл совершенно новые возможности для изучения ионных каналов возбудимой мембраны. С помощью этого метода осуществлено количественное описание натриевых, калиевых и особенно кальциевых ионных каналов, зарегистрированы и измерены воротные токи в мембране нервных клеток, на основании флуктуации ионных токов проведен расчет проводимости одиночных ионных натриевых каналов в нормальных и злокачественно перерожденных нервных клетках. Обнаружен новый тип ион-переносящих каналов в нервных клетках высших животных — «медленные» натриевые каналы, обладающие рядом свойств кальциевых каналов (П. Г. Костюк, О. А. Кришталь, В. И. Пидопличко, П. А. Дорошенко). Изучается молекулярная организация ионных каналов, для чего используются электронно-микроскопические и иммунологические методы исследования. Показано, что циклическая

АМФ влияет на функциональное состояние кальциевых каналов. Введение цАМФ внутрь нервной клетки улитки вызывает деполяризацию мембраны и в случае «молчащего» нейрона приводит к генерации ПД, а у нейрона с наличием фоновой активности к ее учащению (Н. И. Кононенко).

Получены искусственные мембраны в виде липосом со встроенными в них белковыми молекулами, осуществляющими перенос ионов натрия. Разработан способ введения в липосомы некоторых лекарственных препаратов (инсулин, адреналин и др.), с целью их пролонгированного действия.

Продолжаются исследования по изучению синаптических процессов в нейронах вегетативных ганглиев. Получены новые данные о процессах активирования синаптического рецептора медиатором в нейронах ганглия и свойствах ионных каналов рецепторов. Проведено измерение времени открытого состояния и проводимости одиночных ионных каналов никотиновых холинорецепторов в нейронах симпатических ганглиев. Получены данные о действии некоторых ганглиоблокаторов на тоническую импульсацию в нейронах симпатических ганглиев. Методом когерентного накопления исследована тоническая симпатическая активность в нервах руки человека (В. И. Скок).

Украинскими физиологами проведены обширные исследования по физиологии скелетных мышц и изучению механизма проведения возбуждения с нерва на мышцу (Д. С. Воронцов, Ф. Н. Серков, П. Г. Костюк, С. И. Фудель-Осипова).

Разработана оригинальная методика изоляции и регистрации сокращений одного мышечного волокна, с помощью которой получены данные о зависимости величины его сокращения от силы раздражения, продолжительности его одиночного сокращения, развития в нем процесса утомления, формирования тетанического и тонического сокращения (Ф. Н. Серков).

Ценные данные получены при изучении природы электрогенеза в гладкомышечных клетках, механизма в них нервномышечной передачи и связи между процессами возбуждения и сокращения в разных гладких мышцах. Установлено наличие электрической связи между гладкомышечными клетками (М. Ф. Шуба). Для изучения физиологии гладких мышц были освоены такие современные электрофизиологические методы исследования, как двойной сахарозный мостик, внутриклеточное отведение потенциалов, фиксация напряжения на мембране. С помощью этих методов изучены процессы возбуждения и сокращения в гладких мышцах разных органов. Показана важная роль ионов кальция в генезе потенциалов действия гладкомышечных клеток и инициации в них процесса сокращения. Проведено изучение действия пуриновых нуклеотидов на электрофизиологические свойства гладкомышечных и нервных клеток. Разработан способ эффективного и обратимого блокирования неадренергического (пуринергического) торможения в гладких мышцах желудочно-кишечного тракта.

Дальнейшее развитие этих исследований сделало возможным выявить два подтипа α -адренорецепторов, а именно тормозящего, блокируемого апаминном, и возбуждающего, устойчивого к апамину. На основании полученных данных выделено 5 подтипов нервной регуляции двигательной активности гладких мышц: 3 возбуждающих (М-холинергический, нехолинергический, α -адренергический), и 2 тормозящих (пуринергический, β -адренергический).

Дано новое объяснение путей и механизмов трансмембранного входа в мышечные клетки ионов кальция, активирующих различные типы сокращений. Базальный тонус гладких мышц сосудов активируется теми ионами Ca^{++} , которые входят в мышечные клетки через медленные потенциалзависимые и хемочувствительные кальциевые каналы, находящиеся в обычном состоянии в открытом виде. Эти трансмемб-

ранные кальциевые пути обладают неодинаковой чувствительностью к блокаторам кальциевого тока.

Вопросы частной нейрофизиологии явились предметом исследований в 5 отделах Института физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Институте физиологии Киевского университета им. Т. Г. Шевченко, кафедрах физиологии Донецкого, Винницкого и Ивано-Франковского мединституты, кафедрах физиологии Киевского, Одесского, Черновицкого и Симферопольского университетов. Исследования были направлены на изучение нейронной и синаптической организации важнейших мозговых систем и определение основных принципов переработки в них информации. В исследованиях широко использовались современные электрофизиологические, электронно-микроскопические и цитохимические методы. Получены новые данные о нейронной и синаптической организации и функциональных связях спинного, продолговатого и среднего мозга, таламуса, гипоталамуса, мозжечка, базальных ганглиев и коры головного мозга. Полученные данные легли в основу новых представлений о нейронных механизмах, обеспечивающих деятельность этих образований центральной нервной системы.

Проведено изучение роли основных стволовых и спинномозговых структур в формировании сложных двигательных актов. Определена локализация нейронов в коре мозга, подкорковых ядрах, гипоталамусе и миндалине, являющихся источником нисходящих путей в спинной мозг. Предложена оригинальная общая схема структурной организации нисходящих систем головного мозга, участвующих в регуляции соматических и вегетативных функций. Получены данные, указывающие на наличие в спинном мозгу кошки нейронных структур, работающих по типу генераторов, запускаемых импульсами вышележащих структур мозга. Проведено изучение роли стволовых структур в ритмогенезе дыхательных нейронов продолговатого мозга. Получены данные о влиянии на ритмическую активность нейронов центрального дыхательного генератора разных воздействий (афферентные раздражения, гипоксия, электрическое раздражение структур мозга).

Нейро-гуморальные механизмы гипоталамической регуляции корковых и вегетативных функций изучались в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Институте физиологии Киевского университета, Институте геронтологии АМН СССР на кафедрах физиологии Донецкого, Ивано-Франковского и Днепропетровского мединституты. При этом получены дополнительные данные о влиянии гипоталамуса на деятельность коры головного мозга, органов кровообращения, пищеварения, желез внутренней секреции, на тонус и гидродинамику глаза. Проведено детальное изучение нейронной организации разных ядер таламуса и их связей друг с другом, корой головного мозга и подкорковыми образованиями (Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, кафедра физиологии Донецкого мединститута).

Основной задачей этих исследований было выяснение сущности физиологических процессов и нейрофизиологических механизмов, обеспечивающих релейную и интегративную функцию таламуса. Для этого проведено изучение вне- и внутриклеточных реакций нейронов разных ядер таламуса на разные афферентные раздражения. На основании данных о характере этих реакций определены динамика развития и взаимодействие процессов возбуждения и торможения в нейронах таламуса при действии разных раздражений. Показана исключительно важная роль постсинаптического торможения в осуществлении всех функций таламуса. Установлено, что торможение в ядрах таламуса осуществляется при обязательном участии специализированных тормозных нейронов. Описано несколько нейронных механизмов, регулирующих релейную функцию таламуса и приспособляющих интенсивность потока афферентных импульсов, поступающих в кору головного мозга и подкорковые структуры, к текущим потребностям организма. Показано, что

таламус играет исключительно важную роль в интегративных процессах головного мозга, являясь обязательным элементом многих функциональных внутримозговых систем.

Вопросы физиологии базальных ганглиев и миндалевидного комплекса были предметом изучения в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР, Институте физиологии Киевского университета, на кафедрах физиологии Ворошиловградского и Винницкого медицинских институтов. При этом уточнены связи этих структур с корой головного мозга, мозжечком, таламусом и другими образованиями головного мозга, изучены электрические реакции их нейронов на разные раздражения и высказаны предположения об их роли в общей деятельности головного мозга.

В последние годы в Институте физиологии им. А. А. Богомольца, на кафедрах физиологии Донецкого мединститута, Одесского, Симферопольского университетов проведено изучение нейронных механизмов процессов возбуждения и торможения и их взаимодействия в коре головного мозга путем изучения вне- и внутриклеточных реакций корковых нейронов на разные сенсорные раздражения, определена пространственная и временная динамика развития процессов возбуждения и торможения в разных областях коры мозга. При этом установлено наличие конвергенции сенсорных импульсов различных модальностей на нейронах не только ассоциативных, но и проекционных областей. Особенно ценные данные получены при изучении нейронных механизмов коркового торможения. Показано, что при действии любого афферентного раздражения количество заторможенных нейронов в коре мозга значительно превосходит количество нейронов, реагирующих на это раздражение импульсной активностью. Это торможение ограничивает иррадиацию возбуждения по коре мозга и способствует его концентрации, направляя возбуждение только в строго определенные нейронные цепи. Установлено, что торможение в нейронах коры головного мозга является в основном постсинаптическим торможением, осуществляемым при обязательном участии специализированных тормозящих нейронов, находящихся в коре головного мозга. Проведено электронно-микроскопическое исследование синаптического аппарата коры головного мозга. Получены данные о количественном соотношении в разных слоях коры головного мозга аксосоматических, аксодендритных и аксошипиковых синапсов, а также синапсов первого и второго типа по Грегу.

Установлены основные закономерности реагирования высших отделов слуховой системы на звуковые раздражения. Методом микроэлектродного отведения потенциалов отдельных нейронов определена роль различных образований слуховой системы в восприятии и анализе звуковых раздражений. Проведено детальное изучение синаптических процессов в нейронах слуховой системы. Показана важная роль процесса торможения в деятельности слухового анализатора. Представлены оригинальные схемы нейронной организации и функциональных взаимоотношений высших отделов слуховой системы. Результаты этих физиологических исследований дали возможность не только решить некоторые важные вопросы физиологии слуха, но и при творческом содружестве с клиницистами предложить ряд показателей для объективной диагностики функционального состояния слуховой системы человека, а также мер по борьбе с тугоухостью. Эти работы были удостоены в 1978 г. Государственной премии УССР.

На кафедрах физиологии Винницкого, Одесского и Ивано-Франковского мединститутов проведено изучение электрических реакций нейронов в разных структурах головного мозга при действии интероцептивных раздражений. Показано, что импульсы, поступающие в головной мозг при раздражении интерорецепторов, изменяют возбудимость и фоновую электрическую активность коры головного мозга нейронов разных сенсорных систем, особенно на таламическом уровне.

Исследования по физиологии высшей нервной деятельности проводились в СССР во многих лабораториях: Институт физиологии им. А. А. Богомольца АН СССР, Институт физиологии Киевского университета им. Т. Г. Шевченко, кафедры физиологии Киевского, Харьковского, Ворошиловградского, Одесского и Львовского медицинских институтов, кафедры физиологии Киевского университета, Черкасского и Черниговского пединститутов. Основные достижения украинских физиологов в этой области состоят в применении установленных Г. В. Фольборгом закономерностей в развитии утомления и восстановления к процессам высшей нервной деятельности (Е. К. Приходькова, Я. П. Скляров, Н. И. Путилин), дальнейшей разработке учения И. П. Павлова о типах нервной системы (В. А. Трошихин, В. В. Сиротский), установлении новых закономерностей в физиологии запаздывающих рефлексов (П. Д. Харченко), выяснении роли факторов пространства и времени в условнорефлекторной деятельности (А. И. Емченко), в обосновании и широком развитии клинико-физиологического направления в физиологии высшей нервной деятельности (В. П. Протопопов, А. Е. Хильченко, П. В. Бирюкович, Е. А. Рушкевич). Разработаны методы и созданы приборы для определения подвижности нервных процессов и работоспособности головного мозга у людей. При их помощи изучены изменения в состоянии высшей нервной деятельности у людей при напряженной работе мозга, утомлении, гипоксии и действии других неблагоприятных факторов. Разработаны рекомендации по использованию этих методик для профотбора операторов разного профиля (В. В. Сиротский, Н. В. Макаренко).

Получены новые данные при изучении электрических реакций нейронов коры мозга при образовании и угашении классических и инструментальных условных рефлексов.

Показано, что формирование временной связи сопровождается усилением поздних электрических разрядов в нейронах коры мозга (В. М. Сторожук). Разделы ВНД, связанные с физиологией эмоций, интенсивно разрабатываются на кафедрах физиологии Харьковского и Ивано-Франковского мединститутов и Харьковского психоневрологического института, в меньшей степени в Институте физиологии им. А. А. Богомольца АН СССР и Институте физиологии Киевского университета.

Очень интенсивно проводилось в СССР изучение физиологии и патофизиологии кровообращения. Вопросы физиологии кровообращения разрабатывались в Институте физиологии им. А. А. Богомольца, институтах геронтологии, кибернетики, эндокринологии, клинической медицины, на кафедрах физиологии Харьковского и Тернопольского мединститутов и Киевского университета. Получены данные о патогенезе нарушений кровообращения при анафилактическом шоке, экспериментальной гипертонии и инфаркте миокарда (Н. Н. Горев, М. И. Гуревич). Изучены приспособительные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы при мышечной работе, гипоксии и реанимации после клинической смерти (Н. В. Ильевич, С. А. Берштейн, И. И. Лановенко). Обосновано представление о гемодинамическом центре как сложной интеграции нейронов, осуществляющих целостную приспособительную реакцию сердечно-сосудистой системы (В. В. Фролькис). Определена роль рецепторных зон сосудов и сердца в регуляции кровообращения (Н. Н. Горев, А. А. Мойбенко). Получены данные о механизмах нейрогуморальной регуляции коронарного кровообращения (А. И. Хомазюк). Проведено математическое моделирование деятельности сердечно-сосудистой системы человека с использованием модели в хирургической практике при операциях на сердце (Н. М. Амосов). Определены возрастные особенности нейрогуморальной регуляции деятельности сердца и сосудистого тонуса (Н. Н. Горев, В. В. Фролькис). Проведены исследования роли спинного мозга в ре-

гуляции кровообращения (К. В. Кованов). Разработана методика воспроизведения дистрофического инфарктного поражения сердца иммунно-аллергического происхождения. Изучены изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы при таком поражении (А. А. Мойбенко, В. Ф. Сагач). Разработана методика и создан макет прибора для автоматического анализа сократительной способности миокарда по величине давления в полостях сердца, скорости его изменений при сердечном сокращении и параметрам ЭКГ.

Изучение физиологии дыхания проводилось в УССР в нескольких направлениях. Главнейшие из них: выяснение нейрофизиологических механизмов регуляции дыхания, изучение возрастных особенностей системы органов дыхания и изучение гипоксических состояний. При разработке первого направления получены данные о роли рецепторов плевры и легких в координации акта дыхания и наличие тонического компонента в деятельности дыхательных мышц (Д. А. Кочерга), а также данные о характере активности нейронов дыхательного центра и дыхательных мышц во время вдоха и выдоха и изменениях этой активности под влиянием афферентных раздражений (Н. Н. Преображенский, В. С. Василевский, В. П. Дорошук). При изучении физиологии дыхания в онтогенетическом аспекте получены важные данные об особенностях легочного дыхания, кислородтранспортной функции крови, уровне компенсаторных возможностей органов дыхания в разные возрастные периоды (Н. В. Лауэр, А. З. Колчинская, М. М. Середенко).

На основании данных, полученных при определении напряжения кислорода в разных отделах дыхательной системы, крови и тканях, создана концепция о кислородном режиме организма (Н. В. Лауэр, А. З. Колчинская). Изучены механизмы его регуляции при гипоксии и других экстремальных условиях. Получены данные о транспорте дыхательных газов в организме животных и человека как в нормальных условиях, так и при гипоксии, гипероксии, гипербарии, гипотермии, дыхании воздухом и гелиево-кислородными газовыми смесями, а также в условиях высокогорья. На основании полученных данных в математической форме представлены основные причинно-следственные связи между почти 700 параметрами и величинами, характеризующими состояние и физико-химические аспекты массо-переноса кислорода, углекислого газа, азота в альвеолах, крови легочных капилляров, артериальной, венозной крови, крови капилляров и в среде межкапиллярных пространств органов и тканей при изменении состояния организма и условий окружающей среды. Полученная система уравнений является аналитической моделью процесса и используется при решении теоретических и прикладных проблем биогазодинамики (А. Г. Мисюра).

Многолетнее (с 1934 г.) комплексное изучение гипоксических состояний у животных и человека позволило обосновать предложение о применении ступенчатой акклиматизации к гипоксии в качестве укрепляющего и лечебного фактора, а также высказать ряд важных положений о работе механизмов, участвующих в снабжении организма кислородом (Н. Н. Сиротинин). Получены данные о генетической обусловленности индивидуальной устойчивости организма к гипоксии (В. А. Березовский). Разработанные в Институте физиологии им. А. А. Богомольца методы полярографического определения напряжения кислорода в тканях организма (В. А. Березовский) получили широкое распространение во многих лабораториях Советского Союза.

Существенный вклад внесен украинскими физиологами в физиологию пищеварения. Вопросы физиологии пищеварения изучались в Институте физиологии Киевского университета, Институте физиологии им. А. А. Богомольца и на кафедрах физиологии Харьковского, Львовского, Черновицкого, Запорожского мединституты и Одесского университета.

На основании данных, полученных при изучении секреции в пищеварительных железах при их интенсивной деятельности, создана концепция о механизме истощения и восстановления (Г. В. Фольборт), которая нашла затем применение при изучении процессов утомления и восстановления в других тканях. Изучение процессов истощения и восстановления в пищеварительных железах было продолжено в Черновицком, Львовском (Я. П. Скляр, Е. Н. Панасюк) и Киевском (Н. И. Путилин) мединститутах. При этом проведено определение содержания ферментов и медиаторов в слизистой разных отделов пищеварительного тракта при различных условиях. Определена роль ацетилхолина в процессе передачи влияний блуждающего нерва на железистые клетки пищеварительных желез. Показано наличие симпатической иннервации пищеварительных желез (А. М. Воробьев). Изучено влияние двигательной деятельности на функцию желудочно-кишечного тракта (А. М. Воробьев, Т. И. Свистун). Детально исследована моторная функция желудочно-кишечного тракта (П. Г. Богач, С. Д. Гройсман). Получен ряд новых данных о влиянии на секреторную и моторную функцию желудочно-кишечного тракта симпатического и блуждающего нервов, а также раздражений различных отделов лимбической системы. Получены данные о всасывании в желудке и кишечнике разных веществ и о влиянии на этот процесс нервных и гуморальных факторов (Р. О. Файтельберг, Я. П. Скляр).

Широкую известность в СССР и за рубежом имеют работы украинских физиологов в области возрастной физиологии. Работы А. А. Богомольца, А. В. Нагорного, В. Н. Никитина, В. В. Фролькиса заложили основу отечественной геронтологии. В настоящее время исследования по возрастной физиологии проводятся в УССР в Институте геронтологии АМН СССР, в Институте физиологии им. А. А. Богомольца, в Институте биологии и на кафедре физиологии Харьковского университета. Коллективами этих институтов изучены возрастные изменения в организме животных и человека на клеточном, тканевом и системном уровнях. Выявлены существенные возрастные изменения коллоидов протоплазмы и генома клеток, что приводит к изменению их биохимизма. Установлена важная роль изменений в соединительной ткани в развитии старения организма (А. А. Богомолец). Дана подробная характеристика возрастных изменений коллагеновых белков (В. Н. Никитин). Детально изучены возрастные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы (Н. Н. Горев, В. В. Фролькис), дыхательной функции (Н. В. Лауэр, А. З. Колчинская), гормонального статуса (В. Н. Никитин) нервной системы (В. А. Трошихин, Н. Б. Маньковский). В результате проведенных исследований дана характеристика возрастных изменений, наступающих в разных звеньях нейро-гуморальной регуляции. Показано, что при старении ослабляется нервный контроль над органами и повышается их чувствительность к гуморальным факторам. Показано, что сдерживающее рост питание приводит к замедлению возрастных изменений в обмене белков и нуклеиновых кислот и увеличению продолжительности жизни. На основании данных, полученных при изучении возрастных изменений подвижности основных нервных процессов предложены психо-физиологические критерии для определения профпригодности к основным профессиям людей разного возраста. Созданы и прошли клиническую апробацию ряд гериатрических препаратов.

Уже в первые годы Советской власти в Харькове, Киеве, Кривом Роге, а позже в Донецке были созданы специальные научно-исследовательские институты по изучению физиологии и гигиены труда. Коллективы этих институтов внесли крупный вклад в разработку теоретических и практических вопросов физиологии труда. Основоположителем украинских физиологов труда был В. Я. Данилевский, который еще в 1922 г. опубликовал работу «Труд и жизнь», а в 1927 г. руководство

«Физиология труда». Украинскими учеными были заложены основы биоэнергетики человека при разных трудовых процессах (Е. М. Коган, В. К. Навроцкий, Н. К. Витте, А. С. Борщевский и др.). Проведено определение энергозатрат у рабочих с разными типами динамической и статичной работы, изменений при этом кровообращения, дыхания и функций центральной нервной системы. Были обследованы рабочие шахт, рудников, машиностроительных заводов, сельского хозяйства и др. Изучались изменения в деятельности организма во время работы и после нее в период восстановления. На основании результатов этих исследований были разработаны рекомендации по рационализации трудовых процессов, повышению производительности труда и уменьшению отрицательного влияния на организм человека работы в неблагоприятных условиях (высокая температура, повышенная влажность и др.), а также реабилитация рабочих с теми или иными профзаболеваниями.

В последние годы украинскими физиологами труда проводится большая работа по изучению влияния на организм человека работы, требующей большого умственного и эмоционального напряжения, в основном это труд разных операторов. Проводятся также работы по определению психо-физиологических критериев, используемых при профотборе операторов разного профиля.

Вопросы физиологии сельскохозяйственных животных разрабатывались во Львовском институте биохимии и физиологии сельскохозяйственных животных, Украинском научно-исследовательском институте животноводства в Аскания-Нова, Полтавском институте свиноводства и кафедрах физиологии сельскохозяйственных, зоотехнических и ветеринарных институтов. Особенно существенный вклад в физиологию сельскохозяйственных животных сделан коллективом кафедры физиологии Харьковского зоотехнического института, на которой на протяжении ряда лет (1933—1953) изучались проблемы сравнительной и возрастной гематологии сельскохозяйственных животных. Создан атлас гематологии сельскохозяйственных и лабораторных животных (В. Н. Никитин). На этой же кафедре проведены фундаментальные исследования по физиологии пищеварения у жвачных, а также физиологии и биохимии лактации. На основе полученных данных сделаны ценные рекомендации по подбору кормов, частоты доения и др.

В Полтавском институте свиноводства под руководством А. В. Квасницкого на протяжении ряда лет проводятся исследования по физиологии пищеварения, лактации, размножения и высшей нервной деятельности свиней. Получены основополагающие данные о процессах переваривания пищи в желудке и тонком кишечнике свиней разного возраста, на основании чего даны практические рекомендации по правилам кормления. На основе данных, полученных при изучении лактации, разработаны рекомендации по выращиванию поросят в период молочного кормления. Разработанный в институте метод фракционного искусственного оплодотворения получил широкое практическое применение. За работы по физиологии сельскохозяйственных животных А. В. Квасницкому присуждена Государственная премия УССР за 1974 г.

Большая и полезная для животноводства научная работа проводилась в Украинском научно-исследовательском институте гибридизации и акклиматизации животных в Аскания-Нова по выведению новых пород сельскохозяйственных животных. В теоретическом отношении большой интерес представляют работы М. М. Завадовского о гормональной обусловленности полового развития животных и переделке полов у птиц.

В Украинском научно-исследовательском институте физиологии и биохимии сельскохозяйственных животных проведены работы по повышению биологической ценности кормов и изучению влияния разных

пищевых рационов на обменные процессы в организме животных и роли гормонов в деятельности молочной железы лактирующих коров.

На кафедрах физиологии высших сельскохозяйственных и зооветеринарных учебных заведений проведена большая работа по изучению физиологии пищеварения, лактации, обменных процессов у животных разного возраста и при различных условиях. В результате этих исследований разработан ряд практических рекомендаций по повышению продуктивности животноводства.

Сегодня, встречая знаменательную дату 60-летия образования Союза Советских Социалистических Республик, физиологи УССР полны решимости внести свой достойный вклад в отечественную науку и строительство социализма в нашей стране.

УДК 576.12+612.822.3

А. И. Карамян, Т. Н. Соллертинская, Н. Я. Сологуб

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ДИЭНЦЕФАЛО-КОРТИКАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ФИЛОГЕНЕЗЕ ПОЗВОНОЧНЫХ

В многолетних исследованиях нашей лаборатории при изучении функциональной эволюции мозга в целом и его основных систем интеграции — таламо-кортикальной и гипоталамо-кортикальной были установлены закономерности их развития, выдвинуты основные положения об эволюции интегративной деятельности мозга в филогенетическом ряду позвоночных и выделены определенные критические этапы развития мозга [12, 14]. В связи с этими исследованиями возник вопрос о выяснении генезиса различных формаций коры головного мозга: архи-, палео- и неокортекса. До последнего времени считали, что ключом к пониманию функций новой коры являются таламические ядерные образования [34, 36]. Гипоталамическим же структурам принадлежит лишь в основном роль специфического активатора функций лимбической системы мозга [37, 42]. Однако литературные данные последних лет [2, 3, 17, 28], и в особенности эволюционные данные нашей лаборатории, свидетельствуют о том, что это положение ошибочно и что у млекопитающих гипоталамические ядра имеют афферентные связи с новой корой [14, 24, 25].

Мы изучали сравнительную роль таламических и гипоталамических ядерных образований в формировании основных формаций коры головного мозга. При этом в отличие от многих других исследователей, изучавших отдельно формирование таламо- и гипоталамо-кортикальных систем, мы стремились исследовать их значение и конвергенцию в формациях коры на каждом этапе эволюционного развития позвоночных.

Методика исследований

Опыты проведены на 25 кроликах, 15 крысах и 8 обезьянах. Опыты на кроликах и обезьянах выполнены под смешанным хлоралозо-нембуталовым наркозом из расчета 35 мг/кг хлоралозы + 15 мг/кг нембутала внутривенно. Крыс обездвигивали *d*-тубокурарином из расчета 0,2 мг/кг. Вызванные потенциалы (ВП) и экстраклеточные нейрональные реакции регистрировали с помощью серебряных шариковых или стеклянных микроэлектродов, заполненных 2,5 М раствором KCl (диаметр кончика — 1–2 мкм, сопротивлением от 3 до 10 МОм). Таламические и гипоталамические ядра раздражали прямоугольными импульсами тока (0,1–0,8 мА, 0,1–0,5 мс) через биполярные стальные электроды с диаметром кончика 50–70 мкм и межэлектродным расстоянием 100–300 мкм. Интервал между стимулами 5 с. Раздражающие электроды погружали в гипоталамические образования согласно стереотаксическим координатам по [40 и 41], в таламические — по [30 и 32].

Изучение ответов нейронов заднелатерального ядра таламуса крыс (LP) на раздражители различных модальностей осуществляли с помощью стеклянных жидкостных микроэлектродов сопротивлением 5–15 МОм. В качестве сенсорных раздражителей использовали вспышку света энергией 0,27 Дж, звуковой щелчок — 70 дБ над абсолютным порогом слышимости и электрокожное раздражение контралатеральной лапы (сила тока — 1,5 мА, длительность — 0,5 мс). Обработку ответов нейронов LP и VII поля коры крыс осуществляли на анализаторе Нейрон-2 в режиме перипостстимульных гистограмм ППСГ. Эпоха анализатора составляла 1 с, ширина квантования (бина) — 2 мс, число накоплений (*n*) равно 50. В конце опыта область раздражения маркировали электролитически постоянным током (15 мА) в течение 10 мин и верифицировали в соответствии с расположением ядер по атласам на окрашенных кармином фронтальных срезах мозга, толщиной от 60 до 90 мкм.

Результаты исследований

Результаты наших предыдущих электрофизиологических исследований, выполненных с помощью регистрации ВП и нейрональных ответов, показали, что у лягушек примордиальный гиппокамп является той неспециализированной формацией переднего мозга, куда проецируются афференты различных модальностей (световые, соматические, обонятельные, висцеральные) и куда конвергируют восходящие влияния от всех гипоталамических и таламических образований [6, 13, 22]. При этом при исследовании нейрональных реакций в ответ на раздражение как таламуса, так и гипоталамуса можно четко наблюдать наличие не только поли-, но и мономодальных нейронов [6, 13]. Таким образом, у амфибий гипоталамус и таламус являются основными источниками афферентного снабжения гиппокампальной коры. Это физиологическое положение получило подтверждение с заключением, вытекающим из морфологических и гистохимических исследований. Так, в исследованиях, выполненных по методике серебрения Финка—Хеймера, Эббессона и Бильшовского, было установлено, что после электролитического разрушения как переднего (преоптическая область), заднего (дорсальные и вентральные отделы) гипоталамуса, так и различных ядер таламуса (постеролатеральное и постероцентральные ядра) массивные дегенеративные изменения обнаруживались в одних и тех же отделах примордиального гиппокампа, практически во всех его областях (парагиппокампальная примордиальная, аммонов рог, зубчатая фасция). Особенно высокая концентрация распавшихся частиц отмечалась в медиальной части примордиального гиппокампа [18].

В следующей серии опытов с помощью гистохимических исследований посредством инъекции 30 % раствора пероксидазы хрена (Sigma-VI) в примордиальный гиппокамп был выявлен ретроградный аксональный транспорт фермента в ядерных образованиях как таламуса, так и гипоталамуса.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что у амфибий примордиальная гиппокампальная формация является основной воспринимающей системой для всей восходящей афферентации из таламуса и гипоталамуса. У рептилий отмечается по сравнению с амфибиями более четкая специализация ядерных образований как таламуса, так и гипоталамуса. В таламусе черепах может быть четко выделено круглое ядро, которое, по последним данным [33], может быть рассмотрено как гомолог ассоциативных ядер заднелатерального таламуса и подушки. В гипоталамусе почти полностью дифференцирован его передний отдел. В заднем отделе гипоталамуса различаются основные ядра (мамиллярные тела) и клеточные зоны, формируются новые системы связей с полушариями переднего мозга.

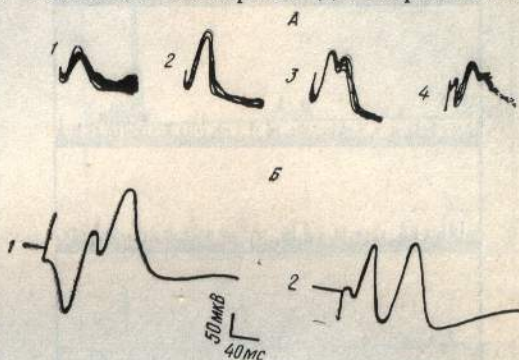
В электрофизиологических экспериментах, выполненных в нашей лаборатории, были получены данные о том, что в отличие от лягушек у черепах таламические ядерные образования проецируются в более поздние сформировавшиеся формации конечного мозга. Было установлено, что наиболее древний стриатальный отдел конечного мозга получает основной афферентный приток из тегментума среднего мозга. Расположенный над ним дорсальный вентрикулярный край является основным местом восходящих проекций круглого ядра таламуса. Филогенетически же наиболее молодой кортикальный уровень конечного мозга черепах получает восходящую афферентацию от наружного коленчатого тела [4, 5]. Именно при раздражении этого ядерного образования черепах в новой коре выявляются коротколатентные ВП и нейрональные реакции. Наличие трех афферентных входов к трем уровням переднего мозга черепах было подтверждено в экспериментально-морфологических исследованиях [16]. Иная картина афферентного снабжения конечного мозга черепах отмечалась со стороны гипо-

таламуса. В электрофизиологических опытах, проведенных на различных представителях рептилий, установлено, что так же, как и у амфибий, у черепах и варанов гиппокампальная кора продолжает оставаться основным адресатом для всей восходящей из гипоталамуса афферентации [23, 24]. Однако наиболее коротколатентные ответы в крупно- и мелкоклеточной части этой коры выявляются при раздражении заднего отдела гипоталамуса (рис. 1, А).

Эти электрофизиологические данные полностью коррелируют с параллельно проведенными в лаборатории экспериментально-морфологическими исследованиями, согласно которым [19] разрушение гипоталамических образований у черепах вызывает обширные дегенеративные

Рис. 1. Характер восходящих (А) и нисходящих (Б) связей гипоталамуса с гиппокампом рептилий.

А — ВП в различных частях мелкоклеточной (1, 2) и крупноклеточной (3) части гиппокампа и в пириформной коре (4); скорость развертки 20 мс. Б — ВП в переднем (1) и заднем (2) отделе гипоталамуса черепах при раздражении дорсального гиппокампа.



изменения в гиппокампальных структурах мозга. Тесные двусторонние связи гипоталамических образований с гиппокампальными структурами рептилий были установлены в другой серии опытов, посвященных электрофизиологическому и экспериментально-морфологическому изучению гиппокампо-гипоталамической системы у черепах. Так было выявлено, что при раздражении дорсального гиппокампа в переднем (перивентрикулярное ядро) и в заднем отделе (мамиллярная область) гипоталамуса черепах регистрируются коротколатентные ВП и нейрональные ответы (рис. 1, Б). И именно в этих ядерных образованиях выявлен терминальный распад после разрушения дорсального гиппокампа [26].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что у рептилий функциональная организация афферентных связей таламуса и гипоталамуса различна — таламические ядерные образования имеют четкое представительство в новой коре и в структурах стриарной области, тогда как гипоталамические ядерные образования по афферентным и эфферентным проекциям связаны преимущественно с гиппокампальной корой. Как известно, в восходящем ряду млекопитающих отмечаются дальнейшие прогрессивные изменения в структурной организации промежуточного мозга и в развитии различных формаций новой коры. Из всех зон новой коры у млекопитающих наибольший интерес у нас вызвала ассоциативная кора, так как именно эта область конечного мозга претерпевает наиболее интенсивное развитие в ряду млекопитающих.

Мы не будем останавливаться на особенностях восходящих связей различных таламических ядер с разными зонами ассоциативной коры у млекопитающих, поскольку этот вопрос прекрасно освещен в недавно вышедшей монографии [21]. В нашей работе определенный интерес мы придавали изучению восходящих связей основного ассоциативного ядра таламуса — заднелатерального (LP), особенно прогрессивно развивающегося в ряду млекопитающих и служащего одним из основных источников афферентации для париетальной ассоциативной коры. Однако, прежде чем изучать характер его восходящих связей с ассоциативной корой млекопитающих, мы исследовали сенсорные входы в

это ядро, т. е. механизмы интеграции входных сигналов, поступающих в LP от различных сенсорных систем.

В опытах на крысах установлено, что по характеру ответов на сенсорные стимулы 65 исследованных нейронов LP таламуса отвечали формированием реакций возбуждения и торможения, как физического,

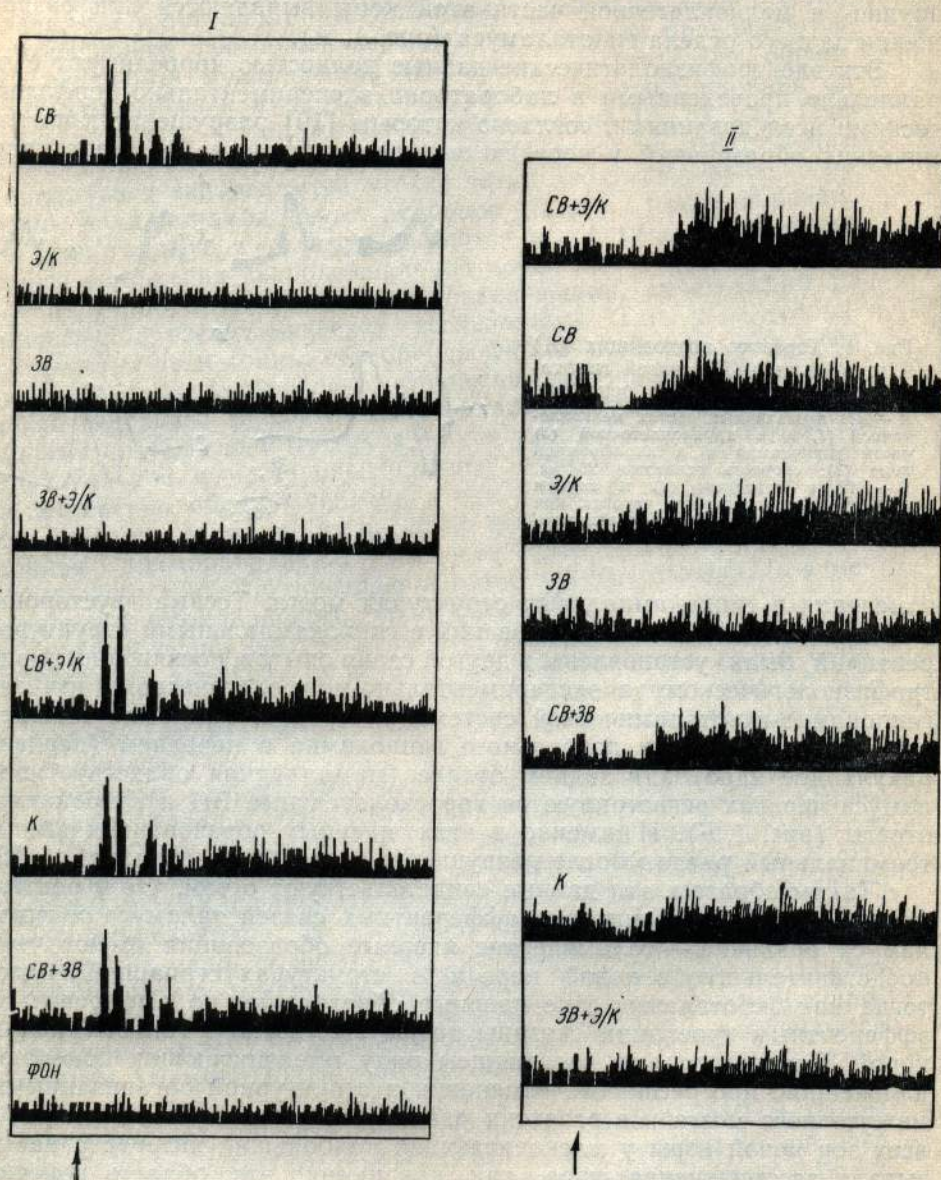


Рис. 2. Перипостстимульная гистограмма (ППСГ) реакций модальностеспецифичного (I) и полимодального (II) нейронов заднелатерального ядра таламуса крысы при периферическом раздражении сенсорных систем.

Стрелкой отмечен момент нанесения раздражения, СВ, ЗВ, Э/К — световой, звуковой, электрокожный раздражители соответственно. К — стимул, когда все три раздражителя применялись одновременно. Эпоха анализа составляет 1 с, ширина квантования (бина) равна 2 мс, число накоплений (n) равно 50. Калибровка: от оси ординат 5 имп, в бине, по оси абсцисс — 100 мс.

так и тонического типа. Анализ перипостстимульных гистограмм показал, что 28 % единиц отвечают на раздражение только одной модальности. При этом нейроны мономодального типа имеют только зрительные и соматосенсорные входы. На рис. 2, I показаны примеры перипостстимульных гистограмм ответов модально-специфического ней-

рона, им физическ раздража звуково с други что гов

Ост

стимул На рис меры грам нейрон и сомат ющегоо скому ночно кожн нейрон по то дальн ного вил, цифи сенсо ется ным и ин тека моэ

нов ляц ком сенс вме ная буд +3

Рис. нов чек

I — цию ший па.

ти не де ни пр к: б: п: в: в: р: 2

пающих
етов на
твечали
ческого,

рона, имеющего телецептивный вход и реагирующего возбуждением по физическому типу. Видно, что при одиночном предъявлении сенсорных раздражителей нейрон отвечает на световой стимул, не реагируя на звуковой и электрокожный. При сочетанном действии светового стимула с другими раздражителями паттерн ответа практически не изменяется, что говорит о мономодальном типе реагирования этого нейрона.

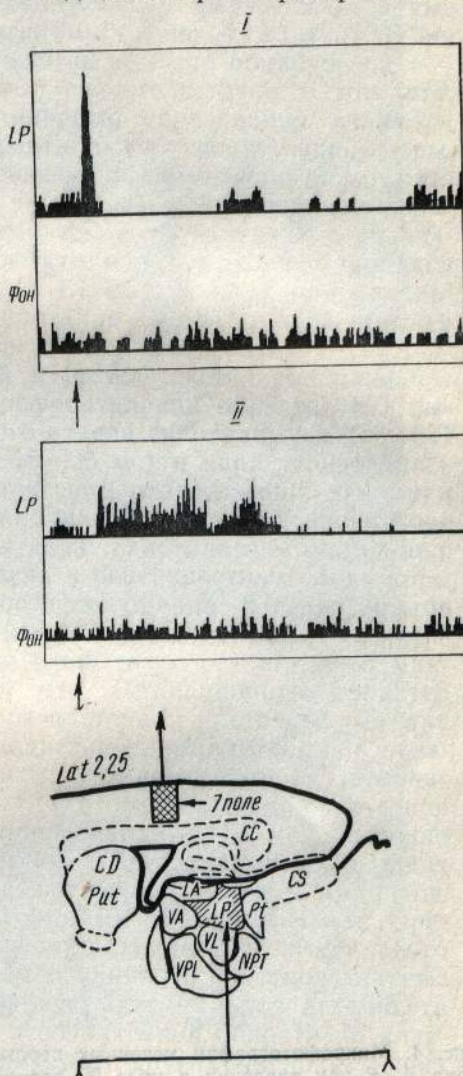
Остальные 72 % единиц были полимодальными. При одиночной стимуляции они отвечали более чем на один сенсорный раздражитель.

На рис. 2, II представлены примеры перипостстимульных гистограмм ответов полимодального нейрона, имеющего зрительный и соматический входы и отвечающего возбуждением по тоническому типу. Видно, что при одиночном предъявлении электрокожного и светового стимула нейрон отвечает возбуждением по тоническому типу на обе модальности. Прием гетеромодального парного тестирования выявил, что у части модально-специфичных нейронов при гетеросенсорной стимуляции наблюдается взаимодействие между входными сигналами. Взаимодействие и интеграция ответов может протекать по возбудительному, тормозному или смешанному типу.

У полимодальных же нейронов при гетеросенсорной стимуляции, либо при предъявлении комплекса, т. е. когда все три сенсорных входа предъявлены вместе, наблюдается неаддитивная интеграция сигналов по возбудительному (СВ+ЭК, СВ+ЗВ) или тормозному (ЭВ+ЭК)

Рис. 3. ППСГ реакций корковых нейронов VII поля крысы в ответ на электрическое раздражение заднелатерального ядра таламуса.

I — нейрон, имеющий возбуждательную реакцию физического типа, II — нейрон, отвечающий возбуждательной реакцией тонического типа. Остальные параметры ППСГ см. рис. 2.



типу. Таким образом, интеграция входных сигналов у полимодальных нейронов протекает большей частью по неаддитивному закону и определяется, по-видимому, соотношением возбуждительно-тормозных влияний от разных сенсорных систем таламуса. Исследование восходящих проекций LP таламуса к полю 7 ассоциативной коры у грызунов показало следующее: при одиночной стимуляции этого ядра в поле 7 были зарегистрированы ВП позитивной конфигурации. При послойном погружении отводящего электрода, начиная с глубины 0,2 мм от поверхности полушарий, отмечалось уменьшение амплитуды позитивной волны (I—III слои). На глубине III—IV слоя наблюдалась полная реверсия негативно-позитивного ответа. Эти данные о тесных функцио-

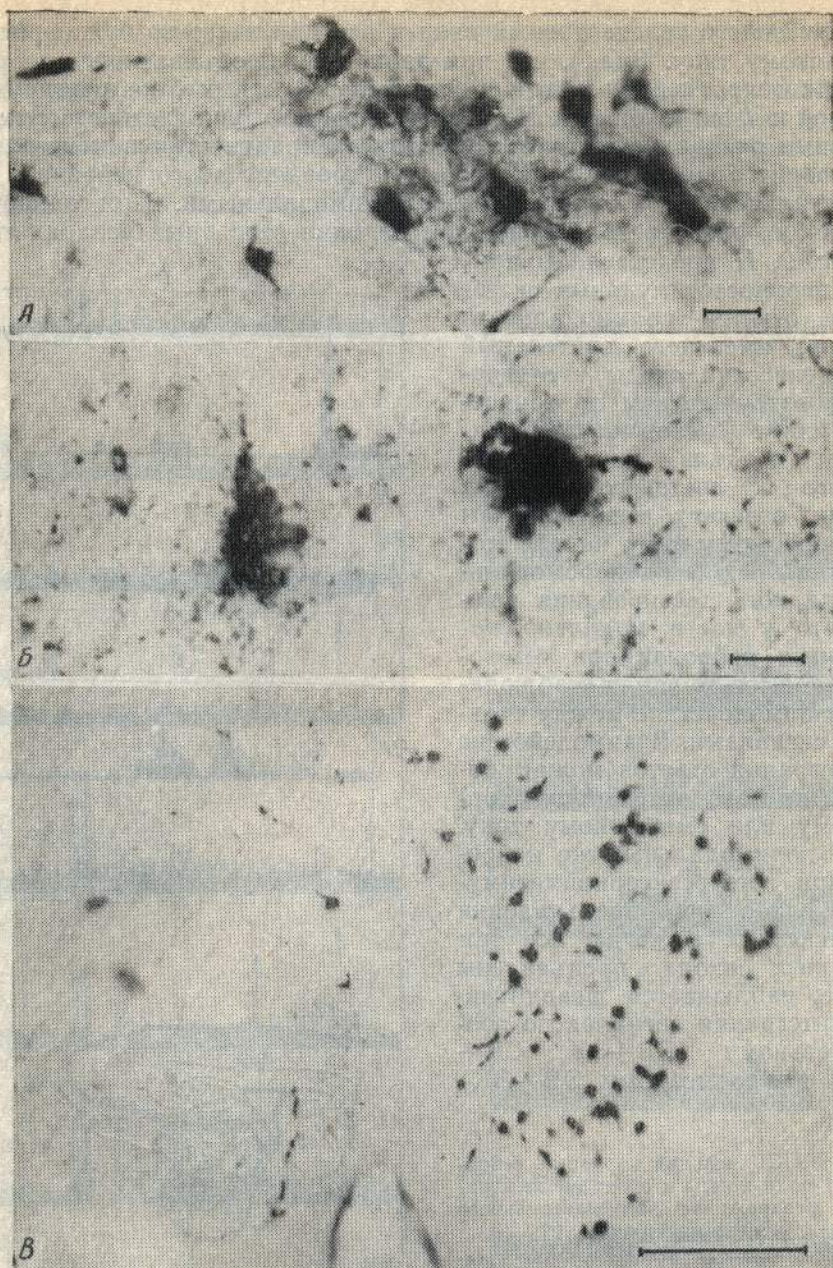


Рис. 4. Микрофотографии меченных пероксидазой хрена нейронов в ядрах диэнцефалона А, Б при введении в поле 29 ретроспленниальной коры, В — в поле СА1 гиппокампа.

А — в антеродорсальном ядре таламуса, Б — в заднелатеральном ядре таламуса, В — в паравентрикулярном ядре гипоталамуса. Масштаб: на А, Б — 100 мкм, на В 1000 мкм.

нальных связях ЛР с полем 7 были подтверждены в следующей серии исследований с регистрацией вызванной нейрональной активности (рис. 3). Было установлено, что отвечающие на одиночную стимуляцию ЛР нейроны локализованы преимущественно в глубоких слоях поля 7 (от 1 до 1,6 мм). Клеточные элементы на стимуляцию этого ядра реагировали формированием реакций как возбуждательного, так и тормозного типа, физического и тонического характера (рис. 3). Однако большинство нейронов (80 %) были физическими.

Эти электрофизиологические данные получили подтверждение в результатах гистохимических исследований лаборатории. Так, введение пероксидазы хрена в древнюю ассоциативную кору крыс (поле 29) выявило меченые клетки в заднелатеральном, медио-дорсальном ядрах таламуса и в ядерных образованиях его передней группы. П — позитивные клетки в гипоталамических образованиях были единичными (рис. 4, А, Б). Инъекция пероксидазы хрена в гиппокампальные структуры (поле СА1) вызывала ретроградный транспорт фермента в ядерные образования заднего и переднего гипоталамуса (рис. 4, В) [20]. В ассоциативных ядрах таламуса меченые клетки не были обнаружены.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что, начиная от рептилий, таламические ядерные образования являются одним из основных источников афферентного снабжения новой коры. У млекопитающих (грызуны) таламические афференты проецируются к различным зонам и слоям древней и старой ассоциативной коры. Изучение восходящих связей гипоталамических образований к различным зонам ассоциативной коры млекопитающих показало: у кроликов в древней ассоциативной коре (29 поле) ВП выявляются при раздражении как переднего, так и заднего гипоталамуса; ВП в этой области регистрируются в виде коротколатентных вызванных ответов, обладающих высокой степенью устойчивости к ритмическому раздражению [24]. В новой ассоциативной коре (префронтальная область) ВП выявлялись лишь при раздражении заднего отдела гипоталамуса. Эти ВП имели длинный латентный период (от 18—25 мс) и характеризовались высокой степенью истощения при ритмическом раздражении, даже при частоте стимуляции 1 Гц. Послойный анализ ВП в ассоциативной коре кроликов при раздражении заднего отдела гипоталамуса установил, что зона генерации этих ВП локализована в поверхностных слоях коры на глубине от 0 до 200 мк от поверхности полушарий. В серии опытов с регистрацией вызванной нейрональной активности, были подтверждены и уточнены данные, полученные в опытах с регистрацией макроответов. При этом было выявлено, что активационный характер нейронального ответа является основным паттерном клеточной реакции в новой коре в ответ на раздражение заднегипоталамических образований [8, 15, 25]. По сравнению с грызунами у хищных (кошки) отмечалось укорочение латентных периодов ВП в ассоциативной коре при раздражении заднегипоталамических образований до 4 мс. Особенно интенсивные эволюционные преобразования в организации восходящих гипоталамо-неокортикальных систем связей наблюдаются у приматов. Исследования, проведенные в лаборатории на обезьянах-макаках-резусах, показали [9], что при раздражении заднего и латерального гипоталамуса в новой коре регистрируются наиболее коротколатентные ответы (латентный период до 2 мс). Фокус максимальной активности этих ВП локализован во фронтальной ассоциативной области по классификации Снайдера и Ли [41]. В отличие от других млекопитающих ВП во фронтальной коре обезьян выявлялись в виде простых негативных высокоамплитудных колебаний. При продвижении регистрирующего электрода в каудальном направлении (прецентральная область) в ответ на стимуляцию заднего гипоталамуса ВП регистрировались в форме полифазных позитивно-негативно-позитивных колебаний с более длинным латентным периодом по сравнению с ВП во фронтальной ассоциативной коре. Послойный анализ ВП показал, что в отличие от грызунов у приматов зона гипоталамических афферентов в новой коре более обширна и обнаруживается в двух ее слоях: на уровне плексиморфного слоя — I фокус ВП, в котором он представлен в виде простого негативного колебания, II фокус ВП обнаружен на глубине более чем 1000 мкм от поверхности полушарий (внутренний слой пирамидальных клеток), где ВП представлен в виде простого позитивного ответа [15].

Изучение восходящих связей гипоталамуса обезьян с новой корой на нейрональном уровне установило (рис. 5), что максимальное количество клеточных элементов обнаружено в средней фронтальной области на глубине от 500 до 1500 мкм от поверхности полушарий. Было показано, что при раздражении заднего отдела гипоталамуса доминирующей формой нейронального ответа в новой коре было формирование активационных реакций фазического типа.

Полученные нами физиологические данные о прямых восходящих связях заднего и латерального отделов гипоталамуса обезьян с фронтальной и ассоциативной корой получили подтверждение в нейроморфологических и гистохимических исследованиях зарубежных авторов

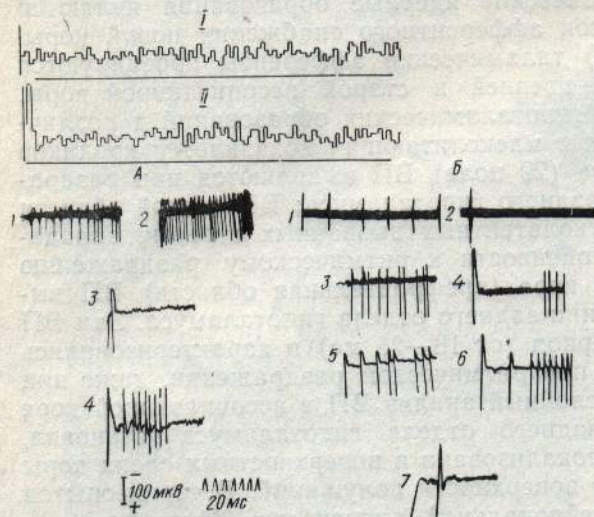


Рис. 5. Клеточные реакции фронтальной ассоциативной коры обезьян при раздражении заднего (А) и латерального (Б) гипоталамуса.

На А: потенциалы спонтанно работающей клетки. I — фон, 2 — ответ. 3—4 нейрональные реакции молчащих клеток. На Б: 1—6 — активность трех спонтанно работающих клеток; слева — фон, справа — ответ; 7 — нейрональная реакция молчащей клетки. Вверху — I, II — постстимульные гистограммы нейронов средних отделов фронтальной коры мозга обезьян на электрическую стимуляцию заднего отдела гипоталамуса. I — фон, II — реакция на стимуляцию.

последних лет [35, 39]. Согласно этим данным, инъекция пероксидазы хрена во фронтальную, прецентральную и височную кору обезьян-макак-резусов выявляет аксональный ретроградный транспорт пероксидазы в ядерные образования заднего и латерального отдела гипоталамуса.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют о том, что в восходящем ряду млекопитающих отмечается прогрессивное формирование олиго- и моносинаптических связей с вновь формирующимися зонами фронтальной ассоциативной коры и наблюдается увеличение количества клеточных слоев в новой коре, воспринимающих гипоталамическую афферентацию.

Мы не останавливаемся на особенностях функциональной организации таламо-кортикальной системы у высших млекопитающих. В настоящее время имеется много работ в этом аспекте [1, 21, 29]. Следует лишь подчеркнуть, что, как показали эти исследования, фокус максимальной активности ВП при раздражении ассоциативных таламических ядер LP, медиальных МД выявляется в ассоциативной новой коре, причем таламические афференты локализованы в глубоких слоях этой коры.

Обсуждение результатов исследований

Из изложенных экспериментальных данных, таким образом, следует, что на ранних этапах формирования кортикальных формаций основным полем для восходящей афферентации из таламуса и гипоталамуса является архикортекс. При этом как по электрофизиологическим, так и морфологическим критериям отмечается конвергенция гипоталамических и таламических афферентов в одни и те же отделы и слои

примордиального гиппокампа. На этапе рептилий наблюдается дивергентный характер этих двух систем связей. Таламические ядерные образования устанавливают двусторонние связи с новой корой [4, 5], тогда как гипоталамические ядра как по характеру афферентных, так и эфферентных проекций имеют преимущественные структурные и функциональные связи с гиппокампальной корой [14, 24, 25, 26]. В восходящем ряду млекопитающих наблюдается прогрессивное формирование связей олиго- и моносинаптического типа с ассоциативными зонами новой коры. Как показали результаты проведенных нами исследований, а также литературные данные [1, 2, 15, 21, 27], уже у грызунов различные ядерные образования таламуса формируют восходящую систему связей с древней (поле 29) и новой (париетальная область) ассоциативной корой. Гипоталамические же ядерные образования у грызунов имеют полисинаптические связи с новой ассоциативной корой. У высших млекопитающих, как было указано выше, отмечается прогрессивное формирование олиго- и моносинаптических связей неогипоталамических образований (задний отдел гипоталамуса) с вновь формирующимися зонами фронтальной ассоциативной коры. Однако следует подчеркнуть, что, согласно последним литературным данным, выполненным как по классическим морфологическим методам, так и ауторадиографическим и гистохимическим [31, 38, 43], у обезьян ассоциативные ядра таламуса имеют структурные связи не только с париетальной и височной, но и с фронтальной областью. Так, в этих работах выявлены проекции медиальной части *pulvinar* — основного ассоциативного ядра таламуса к глубоким слоям фронтальной ассоциативной коры. Очевидно, приматы и являются тем критическим этапом эволюции, на котором в слоях высших интегративных центров новой коры — фронтальной ассоциативной области происходит конвергенция таламических и гипоталамических влияний. Такая конвергенция двух основных систем интеграции, несущих различную информацию, направлена на повышение интегративной деятельности мозга.

A. I. Karamyan, T. N. Sollertinskaya, N. Ya. Sologub

PECULIARITIES IN FORMATION OF DIENCEPHALOCORTICAL INTERRELATIONS IN PHYLOGENESIS OF VERTEBRATES

Summary

Electrophysiological, experimental-morphological and histochemical methods were used to study the role and convergence of the thalamocortical and hypothalamocortical systems in main cortical formations at basic critical stages of vertebrates evolution. It is stated that in amphibians a primordial hippocamp is the nonspecialized formation where afferents of various modalities are projected to and ascending influences of the thalamus and hypothalamus converge in. In reptiles these connections are of divergent character. Thalamic afferents are mainly projected to the new cortex, while hypothalamic nuclear formations, both in afferent and efferent projections, are chiefly connected with the hippocamp cortex. In an ascending row of mammals, monkeys are notable for a progressive creation of connections of neohypothalamic formations and associative thalamic nuclei with the associative cortex as well as for convergence of these afferents in the frontal associative area.

Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Academy of Sciences, USSR, Leningrad

Список литературы

1. Адрианов О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. — М.: Медицина, 1976.—279 с.
2. Акопян Э. В. Зрительные таламические афференты поля 29 лимбической коры крысы. — Нейрофизиология, 1982, 14, № 2, с. 135—139.
3. Баклаваджян О. Г., Аствацатурян Э. Г., Дартинян А. Г., Еганова В. С. Электрофизиологическая характеристика гипоталамо-корковых вызванных потенциалов у кошек. — Биол. журн. Армении, 1973, 26, № 9, с. 19—26.

4. Белехова М. Г. Таламо-телеэнцефальная система рептилий. — Л.: Наука, 1977. — 217 с.
5. Белехова М. Г. Электрофизиологическое изучение восходящих проекций тегмента среднего мозга черепах. — Докл. АН СССР, 1978, 242, № 2, с. 461—464.
6. Веселкин Н. П., Агаян А. Л., Номоконова Л. М. (*Vesselkin N. P., Agayan A. L. and Nomoikonoia L. M.*) A study of thalamo-telencephalic afferent system in frogs. — Brain, Behav. and Evolut., 1971, 4, N 4, p. 295—302.
7. Джангиров П. Л. Электрофизиологическое исследование функциональных связей гипоталамуса с передним мозгом у черепахи. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1978, 14, №1, с. 95—98.
8. Джангиров П. Л. Функциональные взаимоотношения гипоталамуса и неокортекса у кроликов. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1978, 14, № 6, с. 603—607.
9. Джангиров П. Л., Соллертинская Т. Н. Электрофизиологическое исследование гипоталамо-неокортикальных связей у обезьяны. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1978, 14, № 2, с. 140—143.
10. Загоруйко Т. М., Луканидина В. Е. Исследование древнего текто-таламокортикального пути зрительной системы у крысы. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1978, 14, № 2, с. 132—139.
11. Казаков В. Н., Кравцов В. Я., Рассохин В. Н. Электрофизиологическое исследование кортико-гипоталамических взаимоотношений у кошки. — Нейрофизиология, 1976, 8, № 4, с. 358—365.
12. Карамян А. И. Функциональная эволюция мозга позвоночных. — Л.: Наука, 1970. — 304 с.
13. Карамян А. И. О формировании структурной и функциональной организации палео-, архи- и неокортекса в филогенезе домлекопитающих позвоночных. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1972, 8, № 3, с. 324—332.
14. Карамян А. И. Эволюция конечного мозга позвоночных. — Л.: Наука, 1976. — 256 с.
15. Карамян А. И., Соллертинская Т. Н., Загоруйко Т. М., Сологуб Н. Я. Системная организация восходящих функциональных связей гипоталамуса с ассоциативными зонами коры у млекопитающих. В кн.: Материалы симпозиума «Интегративная деятельность нейрона». М., 1979, с. 5—7.
16. Косарева А. А. Аfferентные и эfferентные связи круглого ядра черепахи. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1974, 10, № 4, с. 395—399.
17. Номоконова Л. М. Связи заднего дорсального таламуса с передним мозгом у лягушки *Rana ridibunda*. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1974, 10, № 3, с. 297—299.
18. Номоконова Л. М. Гипоталамо-телеэнцефальные связи у лягушки *Rana ridibunda*. — В кн.: Морфологические основы функциональной эволюции. Л.: Наука, 1978, с. 58—63.
19. Номоконова Л. М. Морфологическое исследование проекций переднего отдела гипоталамуса к конечному мозгу у болотной черепахи. — Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1980, 79, № 9, с. 25—39.
20. Пахомова А. С. Дизэнцефальные афференты гиппокампа крысы. — Нейрофизиология, 1981, 13, № 4, с. 359—364.
21. Серков Ф. Н., Казаков В. Н. Нейрофизиология таламуса. — Киев: Наук. думка, 1980. — 260 с.
22. Соллертинская Т. Н. Электрофизиологическое исследование гипоталамотелеэнцефальных взаимоотношений у лягушки *Rana temporaria*. — В кн.: Электрофизиологические исследования центральной нервной системы позвоночных. Л.: Наука, 1970, с. 191—201.
23. Соллертинская Т. Н. Электрофизиологическое исследование гипоталамокортикальных связей у рептилий. — Журн. эволюц. биохимии и физиологии, 1967, 3, № 1, с. 55—65.
24. Соллертинская Т. Н. Гипоталамо-кортикальные связи в филогенезе позвоночных. — Успехи физиол. наук, 1973, № 4, с. 54—89.
25. Соллертинская Т. Н. Значение гипоталамо-неокортикальной и амигдало-неокортикальной систем интеграции в поведенческой деятельности млекопитающих: Материалы Всесоюз. симпозиума «Системная организация эмоций». М., 1978.
26. Соллертинская Т. Н., Авакян Р. Т., Гайдаенко Г. В. Морфо-функциональная организация кортико-гипоталамической системы связей у рептилий. — В кн.: Состояние и перспективы развития мозга. М.: Наука, 1979, с. 225—227.
27. Сологуб Н. Я. Гетеросенсорная интеграция сигналов в заднелатеральном ядре таламуса крысы. — В кн.: Материалы VIII Всесоюз. конф. по электрофизиологии центр. нерв. системы. Ереван, 1980, с. 432—433.
28. Судаков К. В. Биологические мотивации. — М.: Медицина, 1971. — 304 с.
29. Хохрякова И. М. О таламических проекциях в теменную область коры кошки. — В кн.: Эволюция функций теменных долей мозга. Л.: Наука, 1971, с. 22—23.
30. Albe-Fessard D., Stutinsky F., Libouban S. Atlas Stereotaxique du diencephale du rat blanc. — Paris, 1966. — 94 p.
31. Bos F., Beneyento L. A. Projections of the medial pulvinar to orbital cortex and frontal eye fields in the Rhesus Monkey (*Macaca mulata*) — Exp. Neurol., 1975, 49, N 2, p. 487—496.

32. Fífkova E., Marsala G. Stereotaxic podkorových struktur mozku krysy krolíka a kosky. — Praha, 1960.—126 p.
33. Hall W. C., Ebner F. F. Thalamo-telencephalic projections in the turtle (*Pseudemys scripta*). — J. Compar. Neurol., 1970, 140, N 1, p. 101—122.
34. Kappers Ariens C. U., Huber E. C., Grosby G. C. The comparative anatomy of the nervous System of vertebrates including man. — New York: Macmillan co., 1936, vol. 2. — 990 p.
35. Kievit J., Kuypers G. F. M. Basal forebrain and Hypothalamic connections to frontal cortex in the rhesus monkey. — Science, 1975, 187, N 4177, p. 660—662.
36. Le Gros Clark W. E. The structure and connections of the thalamus. — Brain, 1932, 55, N 3, p. 406—470.
37. Mac Lean P. Contrasting function of limbic and neocortical system of the brain and their relevance to psychophysiological aspects of medicine. — Amer. J. Med., 1958, 25, N 4, p. 511—529.
38. Mathers L. H. The synaptic organization of the cortical projection to the pulvinar of the squirrel monkeys. — J. Comp. Neurol., 1972, 146, N 1, p. 43—60.
39. Mesulam M.-M., Hoesen Gary W., van Pandya Deepak N., Geschwind N. Limbic and sensory connections of the inferior parietal lobule (area PG) in the rhesus monkey: a study with a new method for horseradish peroxidase histochemistry. — Brain Res., 1977, 136, N 3, p. 393—414.
40. Sawyer C. H., Everett F. W., Green F. D. The rabbit diencephalon in stereotaxic coordinates. — J. Comp. Neurol., 1954, 101, N 3, p. 801—824.
41. Snider R. S., Lee F. Stereotaxic atlas of the monkey brain (*Macaca mulatta*) Univ. Chicado Press, 1961.—117 p.
42. Tokizane T. Sleep mechanisms: hypothalamic control of cortical activity. — In: Aspects anatomo-fonctionnels de la physiologie du sommeil. Paris: Centre Nat. Rech-Sci, 1965, v. 15, p. 1—185.
43. Trojanowski J. A., Jacobson S. Medial pulvinar afferents to frontal eye fields in rhesus monkey demonstrated by horseradish peroxidase. — Brain Res., 1974, 80, N 3, p. 395—441.

Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И. М. Сеченова АН СССР, Ленинград

Поступила в редакцию
12.III 1982 г.

УДК 612.825:612.826.1

А. Г. Полякова, О. С. Адрианов

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЕ НИСХОДЯЩИЕ ВЛИЯНИЯ В НЕПРОЕКЦИОННЫХ КОРТИКО-ТАЛАМИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ МОЗГА

Наличие избирательных двусторонних связей между каждой из полисенсорных областей неокортекса и рядом структур центральной нервной системы, включая таламические, широко описано в нейрофизиологической литературе [1, 15—17, 21, 22]. На основе таких взаимоотношений в мозге формируются обособленные таламо-кортико-таламические непроекционные системы, представленные в коре полисенсорными областями, а в таламусе — соответствующими ассоциативными ядрами, подобно тому как это имеет место в специфических проекционных системах между соответствующими зонами неокортекса и релейными ядрами [2]. В литературе описаны таламо-фронтальная и таламо-париетальная системы [4—6]. Непременным звеном первой из них служит медиодорсальное ядро (MD), второй — подушка (Pul) и задне-латеральное ядро (LP). Принцип избирательности подкорково-корковых двусторонних связей целесообразно распространить и на взаимоотношения моторной интегративно-пусковой области неокортекса с ассоциативными ядрами, в том числе MD [5, 13, 17], и таким образом выделить наряду с указанными системами также интегративно-пусковую (моторную).

Важным аспектом изучения непроекционных таламо-кортико-таламических систем является еще не выясненный вопрос о характере влияний их корковых областей на разнородную импульсацию, поступающую в те или иные ассоциативные таламические структуры.

Мы исследовали особенности кортикофугальных воздействий полисенсорных областей на гетерогенные афферентные потоки в названных ядрах таламуса внутри интегративно-пусковой или ассоциативных парието-таламической и фронто-таламической систем мозга кошки.

Методика исследований

Исследование проведено на 68 наркотизированных нембуталом (30—40 мг/кг) кошках. На одном животном локально охлаждали различные области коры или повторно одну и ту же область. Всего проведено 160 наблюдений, подразделенных на четыре серии (по 40 наблюдений в каждой): I — охлаждение теменной области (участки, расположенные на передней латеральной и передне-средней супрасильвиевой извилинах), регистрация вызванных потенциалов (ВП) в LP; II — охлаждение той же области, регистрация ВП в Pul; III — охлаждение лобной области (дорсолатеральная часть прореальной извилины), регистрация ВП в MD; IV — охлаждение моторной области (участки, расположенные на передней сигмовидной извилине), регистрация ВП также в MD. Во всех названных ядрах ВП отводили как на зрительные, так и соматические стимулы (диффузная вспышка света и раздражение нервов плечевого сплетения). Во время 30 мин охлаждения соответствующей области коры в каждом из исследуемых ядер таламуса ВП регистрировали одним и тем же электродом поочередно на зрительные и соматические раздражения с интервалом 15—30 с. Это позволяло сравнивать характер изменений ВП на раздражения разной модальности в одинаковых условиях эксперимента. Температура в охлаждаемой зоне коры, измеряемая термопарами хромель-копель, составляла 19—20 °С. Более детальное описание используемых в работе методических приемов опубликовано ранее [10, 11].

Результаты исследований и их обсуждение

В LP и Pul таламуса в ответ на одиночные вспышки света регулярно регистрировались ВП, первичный компонент которых формировался афферентацией, поступающей по специфическим проводящим путям, тогда как вторичный — посылками ретикулярного генеза [10, 11].

Охлаждение теменной области приводило к быстрым и существенным изменениям этих «зрительных» ВП (ЗВП) в LP. Уже через 15—30 с после аппликации холода на кору ЗВП начинали уменьшаться

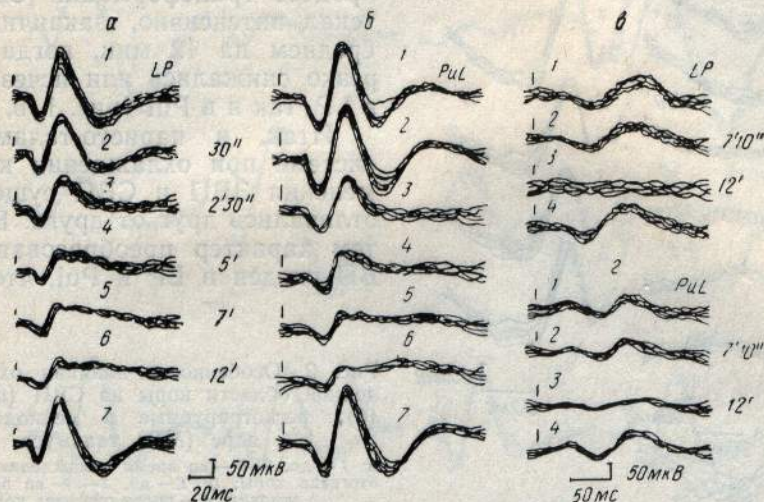


Рис. 1. Особенности влияния охлаждения теменной области коры на «зрительные» — ЗВП (а, б) и «соматические» вызванные потенциалы — СВП (в, г), регистрируемые в заднелатеральном ядре — LP (а, в) и подушке — Pul (б, г) таламуса.

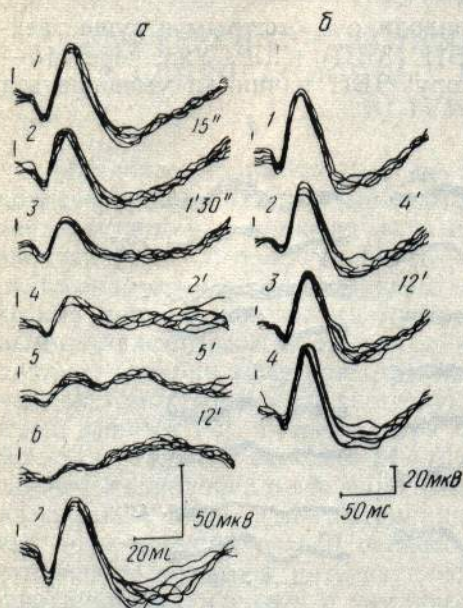
а, б: — до, 2—6 — во время охлаждения, 7 — после отогрева коры; в, г: 1 — до, 2—3 — во время охлаждения, 4 — после отогрева коры. На этом и последующих рисунках на каждом кадре обозначено время с начала охлаждения.

(рис. 1, а, 2). Так, в течение 1 мин первичный компонент, представляющий собой положительно-отрицательное колебание, снижался в среднем на 12 %; следующая за ним положительная волна, входящая в состав вторичного компонента, редуцировалась на 46 %. Еще более существенные преобразования ЗВП устанавливались на последующих этапах охлаждения. Вторичный компонент полностью исчезал (рис. 1, а, 3), и через некоторое время (на 4—5 мин) вместо него возникала постепенно увеличивающаяся по длительности протекающая новая отрицательная волна (рис. 1, а, 4—6), которая регистрировалась до конца охлаждения теменной области. Что же касается первичного компонента ЗВП, то примерно в течение первых 12 мин аппликации холода на кору обе его волны продолжали уменьшаться, причем значительно: положительная волна снижалась в среднем на 52 %, отрицательная — на 82 % (рис. 1, а, 3—6). В последующем, вплоть до окончания охлаждения коры, каких-либо существенных сдвигов ЗВП в LP не наблюдалось.

Во время охлаждения теменной области в Pul также отмечались изменения первичного и вторичного компонентов ЗВП (рис. 1, б). В течение первых 1,5—2 мин их амплитуда могла увеличиваться на 10—20 % (рис. 1, б, 2). Однако это не сказывалось на общем характере последующих преобразований указанных компонентов ЗВП в Pul, которые соответствовали изменениям тех же компонентов ЗВП в LP (ср. рис. 1, а и б).

Наряду с ЗВП в той же точке LP или Pul регистрировали ВП на раздражения нервов плечевого сплетения. У этих «соматических» ВП

(СВП) наиболее отчетливо представлен вторичный компонент (рис. 1, в, 1; г, 1), формируемый импульсами ретикулярного происхождения [10]. В ряде опытов ему предшествовал менее регулярный и часто плохо выраженный неспецифический ответ (рис. 1, г, 1). При охлаждении теменной коры обращают на себя внимание поздние сроки изменений СВП в LP и Pul. Четкая тенденция уменьшения обоих компонентов



СВП начинала прослеживаться примерно на 8 мин охлаждения (рис. 1, в, 2; г, 2). В дальнейшем процесс трансформации СВП протекал интенсивно, заканчиваясь в среднем на 12 мин, когда ответы резко снижались или исчезали как в LP, так и в Pul (рис. 1, в, 3; г, 3).

Итак, в парieto-таламической системе при охлаждении коры изменения ЗВП и СВП существенно отличались друг от друга. Вместе с тем характер преобразований этих ВП сходен в LP и Pul, что свиде-

Рис. 2. Особенности влияния охлаждения лобной области коры на СВП (а) и ЗВП (б), регистрируемые в медиодорсальном ядре (MD) таламуса.

а: 1 — до, 2—6 — во время охлаждения, 7 — после отогрева коры; б: 1 — до, 2—3 — во время охлаждения, 4 — после отогрева коры.

тельствуем об однородном типе реагирования последних на кортикофугальные влияния теменной области. С другой стороны, сходные реакции LPA и Pul на восходящую афферентацию позволили объединить указанные ядра в единый комплекс [8, 9, 19]. Таким образом, сопоставление литературных и собственных данных дает возможность полагать, что LP и Pul функционируют как единый комплекс в ответ на поступление не только восходящих, но и нисходящих (кортикофугальных) влияний.

Переходя к рассмотрению фронто-таламической системы, следует отметить, что охлаждение лобной области неодинаково действовало на ЗВП и СВП в MD, где первичный компонент обоих видов ВП генерировался сигналами, проецирующимися по специфическим путям, а вторичный — импульсами ретикулярного происхождения [12]. По срокам и типу протекания преобразования СВП в MD сходны с наблюдаемыми во время охлаждения теменной коры у ЗВП в LP и Pul (ср. рис. 1, а, б и 2, а). Различия состояли лишь в некотором несовпадении изменений абсолютных величин ответов. Первоначальное уменьшение СВП в MD прослеживалось через 12—15 с после охлаждения лобной коры; примерно к 12 мин положительная волна первичного компонента снижалась в среднем на 68 %, отрицательная — на 87 %; поздний компонент исчезал к концу 2 мин; новая отрицательная волна появлялась на 3—4 мин и регистрировалась до конца локального холодного воздействия на кору (рис. 2, а, 2—6).

Преобразования ЗВП в MD при охлаждении лобной области значительно отличались от изменений, наблюдаемых у СВП. Сравнительно поздно, лишь на 4 мин, обнаруживалось небольшое уменьшение ЗВП, причем снижался только первичный компонент в среднем на 12 % (рис. 2, б, 2). На остальных этапах охлаждения ЗВП сохранялись примерно на том же уровне, включая и период, когда СВП еще продолжали изменяться (ср. рис. 2, а, 5, 6 и рис. 2, б, 3).

Быстрые сроки начальных преобразований ЗВП в LP и Pul и СВП в MD при охлаждении соответственно теменной и лобной областей, наблюдаемые в то время, когда ВП в самом охлаждаемом участке коры резко уменьшались [11], позволяют думать о непосредственном влиянии полисенсорных областей на указанные подкорковые ответы. Такой характер влияний обусловлен морфофункциональной организацией ассоциативных систем, в которых корковые структуры связаны

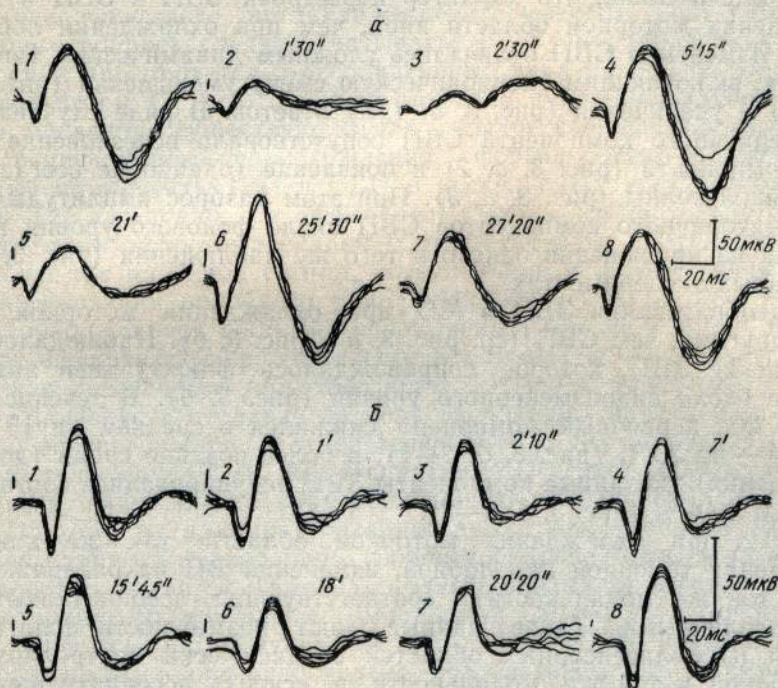


Рис. 3. Особенности влияния охлаждения моторной области коры на СВП (а) и ЗВП (б), регистрируемые в медиодорсальном ядре (MD) ядра таламуса.

а — фрагменты изменений СВП: 1 — до охлаждения, 2—4 в течение первых 6 мин, 5—7 — в течение 21—28 мин охлаждения; 8 — после отогрева коры. б — фрагменты изменений ЗВП: 1 — до охлаждения; 2—4 — в течение первых 7 мин, 5—7 — в течение 16—21 мин охлаждения; 8 — после отогрева коры.

прямыми двусторонними путями со «своими» ассоциативными ядрами таламуса: теменная — с LP и Pul [1, 11, 21], а лобная — с MD [1, 5, 17]. Вместе с тем более поздние изменения ВП, регистрируемые в тех же ядрах на стимуляцию другой модальности, свидетельствуют об опосредованном воздействии на них полисенсорных областей. Таким образом, несмотря на тесные прямые связи между рассматриваемыми корковыми и таламическими образованиями, теменная область, оказывая непосредственное действие в LP и Pul на зрительные послышки, лишь опосредованно влияет в них на соматические импульсы; и напротив, лобная область, непосредственно воздействуя в MD на соматические послышки, лишь опосредованно регулирует прохождение через это ядро потока зрительной информации.

Касаясь механизмов опосредованного влияния исследуемых полисенсорных областей на афферентацию определенной модальности в ассоциативных ядрах таламуса, можно думать, что оно реализуется благодаря наличию полисинаптических обходных нисходящих путей. Так, теменная область контролирует соматические импульсы, адресующиеся в LP и Pul не на уровне последних, а в ретикулярной формации среднего мозга, откуда эти потоки возбуждений по сложной цепи переключений в других таламических структурах поступают в оба рассматриваемые ядра [10, 11].

Те же быстрые сроки (через 15—30 с) начальных изменений СВП и ЗВП в МД при охлаждении моторной коры (рис. 3, а, б) дают возможность полагать, что указанная область непосредственно влияет в МД как на соматическую, так и зрительную афферентацию. В основе этого лежат избирательные прямые связи моторной коры с данным ядром [5, 6, 13], которое таким образом входит не только в фронтоталамическую, но и в интегративно-пусковую систему.

Примечательно, что характер перестроек СВП и ЗВП в МД при охлаждении моторной области иной, чем при охлаждении лобной области. Изменения СВП отличались сложным динамическим типом протекания, включающим аperiodическую смену уменьшения (рис. 3, а, 2, 3, 5, 7) и увеличения (рис. 3, а, 4, б) ответов. В ряде случаев снижению первичного компонента СВП сопутствовало исчезновение вторичного компонента (рис. 3, а, 2) и появление (однако не всегда) новой негативной волны (рис. 3, а, 3). При этом разброс амплитуды первичного и вторичного компонентов СВП около фонового уровня варьировал как на протяжении одного и того же наблюдения (рис. 3, а), так и в разных экспериментах.

Преобразования ЗВП в МД при охлаждении моторной области были другими, чем СВП (ср. рис. 3, а и рис. 3, б). Наблюдалось лишь уменьшение ЗВП, которое сопровождалось флюктуацией амплитуды ответов около видоизмененного уровня (рис. 3, б). В течение первых 10—15 мин первичный компонент снижался в среднем на 15 %, вторичный — на 23 % (рис. 3, б, 2—4); в более поздние сроки (до 30 мин охлаждения) указанные компоненты ЗВП редуцировались соответственно на 30 и 44 % (рис. 3, б, 5—7).

Итак, при охлаждении моторной области, так же как и при охлаждении теменной или лобной, изменения ВП на раздражения одной и той же модальности в соответствующих ассоциативных ядрах были различными. Такие данные дают возможность полагать, что каждая из полисенсорных областей специфически контролирует сигналы одной и той же модальности в «своих» ассоциативных ядрах. При этом постепенное уменьшение или исчезновение подкорковых ВП в парието-таламической и фронтоталамической системах во время локального охлаждения их корковых областей свидетельствует о том, что последние оказывают в норме на указанные ВП облегчающее нисходящее влияние, отличающееся тоническим типом протекания. В отличие от ассоциативных в интегративно-пусковой системе со стороны моторной области прослеживалась динамическая регуляция соматических сигналов в МД. Отличаясь фазическим типом протекания, она включала наряду с облегчающими в тормозные эффекты (попеременное уменьшение и увеличение СВП в МД при охлаждении моторной коры). На зрительные же посылки в МД выявлялось лишь облегчающее влияние моторной области, однако иное, чем у лобной (неодинаковый характер уменьшения ЗВП при охлаждении названных областей).

Таким образом, в ассоциативной фронтоталамической и интегративно-пусковой системах МД функционирует неодинаково. Это в свою очередь позволяет сделать вывод о том, что кортикофугальные влияния различных полисенсорных областей характеризуются тонкой функциональной специализацией. Такая организация кортикофугальных путей, по-видимому, и определяет неодинаковый характер регуляции одного и того же ядра со стороны областей коры, принадлежащих к неодинаковым кортико-таламическим системам.

Наряду с описанными различиями следует указать и на черты сходства исследуемых систем. Резко выраженный неодинаковый характер изменений отдельных компонентов ВП на раздражения разной модальности в одной и той же точке ассоциативного ядра при охлаждении соответствующей области коры свидетельствует о том, что

последняя оказывает дифференцированное влияние на гетерогенные сигналы в «своих» ассоциативных ядрах. Это селективное модально-специфическое воздействие полисенсорных областей на ядра, по всей видимости, реализуется благодаря функциональному подразделению каждой из рассматриваемых систем на отдельные подсистемы. Существуют также подсистемы, которые передают в ассоциативные ядра избирательные кортикофугальные влияния полисенсорных областей на сигналы одной и той же модальности, но различного функционального генеза (специфического, ретикуло-неспецифического). При рассмотрении данного вопроса следует учитывать, что разнородная восходящая импульсация проецируется в ассоциативные ядра на обособленные афферентные входы [3, 4, 8, 14]. Как показали наши предыдущие исследования, последние существуют и для посылок специфического и ретикуло-неспецифического происхождения, формирующих первичный и вторичный компоненты ЗВП и СВП в исследуемых ассоциативных ядрах [10—12]. Очевидно, эти афферентные входы избирательно связаны с подсистемами, которые передают соответствующие кортикофугальные влияния на тот или иной сигнал, поступающий в ассоциативные ядра.

В организации подобного рода взаимосвязей в ассоциативных и интегративно-пусковой системах существенное значение имеет функциональная специфика ядер, деятельность которых контролируется определенной полисенсорной областью коры. LP и Pul имеют преимущественное отношение к передаче на кору восходящих зрительных потоков и только опосредованное и второстепенное — к переключению соматической импульсации [9, 10, 20]. Напротив, MD играет специализированную роль в проекциях на кору восходящих соматических потоков [5, 7, 23]. По тому же принципу организованы и ответственные за фильтрацию сигналов на подкорковом уровне кортикофугальные воздействия полисенсорных областей. Теменная область оказывает мощное и прямое влияние именно на зрительные импульсы в LP и Pul, а лобная и моторная области — на соматические посылки в MD по сравнению в менее интенсивным и опосредованным воздействием на афферентацию иной модальности в указанных ядрах. Сопоставление этих фактов позволяет думать о соответствии кортикофугальных и кортикопетальных влияний в ассоциативных ядрах. Таким образом, установленное морфологами перекрытие восходящих и нисходящих проекций в ядрах таламуса [1, 21, 24] подтверждается и физиологическими экспериментами. Очевидно, благодаря такому построению интегративно-пусковой и ассоциативных систем, а также подразделению их кортикопетальных и кортикофугальных каналов связи на отдельные подсистемы, передающие сигналы лишь определенного сенсорного качества, эти сигналы не теряют своей модальной и функциональной специфики ни по пути в кору, ни в самих полисенсорных образованиях неокортекса, ни в их нисходящих проекциях, адресующихся в ассоциативные ядра таламуса.

A. G. Polyakova, O. S. Adrianov

DIFFERENTIATED DESCENDING INFLUENCES IN NONPROJECTION CORTICOTHALAMIC SYSTEMS OF THE BRAIN

Summary

Local cooling of the cerebral cortex polysensory areas in cats under nembutal anesthesia results in the evoked potentials variations in the corresponding associative thalamic nuclei (pulvinar, lateralis posterior, dorsalis medialis). These nuclei and corresponding cortical areas form individual corticothalamic systems (parietothalamic, frontothalamic and integrative-trigger system of the motor cortical area). It is shown that each cortical area has a differentiated influence on afferentation of different modality and of different functional value which is projected to association thalamic nuclei. Specificity of cortical influences in the systems under study, specific cortical control of the same nucleus activity and overlapping of descending and ascending influences on associative thalamic nuclei are discussed.

Список литературы

1. Адрианов О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. — М.: Медицина, 1976.—278 с.
2. Адрианов О. С., Полякова А. Г. О закономерностях таламо-кортикальных взаимоотношений в системной деятельности мозга. — В кн.: XIII съезд Всесоюз. физиол. о-ва им. И. П. Павлова, Л.: Наука, 1979, т. 1, с. 3—5.
3. Бабминдра В. П., Васильева Л. А. Морфофункциональная организация заднего латерального ядра таламуса кошки. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1973, 23, № 1, с. 174—181.
4. Бабминдра В. П., Толченова Г. А. Структурная организация таламо-теменной ассоциативной системы. — Вестн. ЛГУ, 1972, № 9, с. 78—96.
5. Батуев А. С. Функции двигательного анализатора. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1970.—224 с.
6. Батуев А. С. Эволюция лобных долей и интегративная деятельность мозга. — Л.: Медицина, 1973.—127 с.
7. Дуриная Р. А. Кортикальный контроль неспецифических систем мозга. — М.: Медицина, 1975.—204 с.
8. Крайндлер А., Кригель Э. Интегративная роль комплекса *pulvinar nucleus lateralis posterior* в зрительном и слуховом восприятии. — В кн. Зрительный и слуховой анализаторы. М.: Медицина, 1969, с. 83—90.
9. Малолетнев В. И. Электрофизиологическая характеристика подушки таламуса. — Тбилиси: Мецниереба, 1977.—172 с.
10. Полякова А. Г. О роли заднего латерального ядра таламуса кошки в проведении периферических и корковых полисенсорных влияний. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1977, 27, № 5, с. 1049—1060.
11. Полякова А. Л. Механизмы взаимодействия теменной ассоциативной и проекционных областей неокортекса кошки. — Нейрофизиология, 1978, 10, № 6, с. 573—581.
12. Полякова А. Г. Модально-специфическая организация ассоциативных ядер таламуса. — В кн.: Материалы VIII Всесоюз. конф. по электрофизиологии ЦНС. Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1980, с. 400—401.
13. Робинер И. С. Кортикальная проекция ядер медиальной группы зрительного бугра и их функциональное значение. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1968, 18, № 5, с. 886—894.
14. Albe-Fessard D., Fessard A. Thalamic integrations and their consequences at the telencephalic level. — In: Progress in Brain Research. /Ed. by G. Moruzzi, A. Fessard, H. H. Jasper. Amsterdam, etc., 1963, vol. 1, p. 115—148.
15. Amato G., La Grutta V. Transferimento di impulsi dal pulvinar al giro soprasilviano controlaterale nel gatto. — Boll. Soc. ital. biol. sper., 1974 (1975), 50, N 13, p. 1008—1012.
16. Blum P. S., Day M. J., Carpenter M. B., Gilman S. Thalamic components of the ascending vestibular system. — Exp. Neurol., 1979, 64, N 3, p. 587—603.
17. Buser P., Bignall K. E. Nonprimary sensory projections on the cat neocortex. — In: Intern. Rev. Neurobiol. /Ed. by C. C. Pfeiffer. New York; London, 1967, 10, p. 111—165.
18. Chalupa L., Fish S. Response characteristics of visual and extravisual neurons in the pulvinar and lateral posterior nuclei of the cat. — Exp. Neurol., 1978, 61, N 1, p. 96—120.
19. Graybiel A. M. Some thalamocortical projections of the pulvinar lateralis posterior system of the thalamus in the cat. — Brain Res., 1970, 22, N 1, p. 131—136.
20. Graybiel A. M. The thalamo-cortical projection of the so-called posterior nuclear group: a study with anterograde degeneration methods in the cat. — Brain Res., 1973, 49, N 2, p. 229—244.
21. Jones E. G., Powell T. P. S. An analysis of the posterior group of thalamic nuclei on the basis of its afferent connections. — J. Comp. Neurol. 1971, 143, N 2, p. 185—215.
22. Oka H., Jinnai K., Yamamoto T. The parieto-rubro-olivary pathway in the cat. — Exp. Brain Res., 1979, 37, N 1, p. 115—125.
23. Poggio E. F., Mountcastle V. B. A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. Central nervous mechanisms in pain. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1960, 106, N 2, p. 266—316.
24. Rinvik E. Organization of corticothalamic pathways. — In: Corticothalamic Projections and Sensorimotor Activities. Raven, New York, 1972, p. 57—88.

Институт мозга АМН СССР, Москва

Поступила в редакцию
12.III 1982 г.

УДК 612.822.1:612.826

Н. Ф. Суворов, А. Ф. Якимовский

УЧАСТИЕ ДОФАМИНОРЕАКТИВНОЙ СИСТЕМЫ НЕОСТРИАТУМА КРЫС В МЕХАНИЗМАХ УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНОГО ИЗБЕГАНИЯ

Важным звеном в системной организации условных рефлексов являются стриарные ядра и их связи с дофаминергической системой черной субстанции среднего мозга [7, 12]. Наиболее изученным в этом отношении следует считать вопрос о роли дофамина неостриатума в обеспечении условнорефлекторных форм избегательного поведения [2, 3, 6], хотя и в этом плане нет общей точки зрения о тонких механизмах участия дофамина в избегательном поведении. Более того, сами факты зачастую противоречивы. Основные причины таких противоречий, по-видимому, связаны со сложностью и многоканальностью взаимоотношений базальных ганглиев с черной субстанцией [9], с морфологической, медиаторной, функциональной неоднородностью стриарных образований. Так, методом ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена показано, что нейроны, дающие начало стрионигральному пучку, расположены большей частью в дорсальных отделах головки хвостатого ядра [4], причем та его часть, которая содержит ацетилхолин, исходит из дорсо-латерального сегмента [11]. Нигростриарный пучок в свою очередь складывается из нескольких волокон, имеющих различную локализацию тел нейронов в черной субстанции и неодинаковое распределение дофаминергических терминалей в дорсальном и вентральном отделах головки хвостатого ядра [5]. Следствием этого является неравномерность распределения медиаторов и их ферментов в отделах неостриатума [10].

Мы изучали функциональную гетерогенность дофаминореактивной системы ростральной области неостриатума крыс посредством двустороннего введения в его дорсальный или вентральный отделы дофамина на фоне выработки условнорефлекторной реакции избегания и на фоне реализации упроченной условной связи.

Методика исследований

Работа проведена на 63 белых крысах-самцах линии Вистар массой 200—300 г. Условнорефлекторную реакцию избегания вырабатывали в модифицированной челночной камере. Передвижения животного регистрировали через датчики проволоочного пола, разделенного на 6 платформ. Электроток силой 1 мА подавали через пол на 5 с действия условного раздражителя (метроном 240 уд/мин, время действия — 10 с), если животное не переходило из затемненной половины в безопасную освещенную. Сочетания подавали через 45 с. Дофамин вводили в объеме 1,5 мкл в физиологическом растворе со скоростью 1 мкл/мин в дозах 3 и 6 мкг. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор в том же объеме. Микроканюли имплантировали в ростральную область неостриатума по следующим координатам: на 2 мм ростральнее брегмы, латеральнее средней линии на 2,0—2,5 мм и вентральнее поверхности черепа на 4,5 или 6 мм (рис. 1). Микроканюли укрепляли на поверхности черепа протакрилом.

В I серии дофамин вводили на фоне выработки условнорефлекторной реакции избегания: 15 крысам микроинъекции производили в дорсальный отдел (9 животным вводили дофамин, 6 — физиологический раствор); 12 крысам — в вентральный отдел (6 животным — дофамин, 6 — физиологический раствор). За 20 мин до начала опыта производили микроинъекции; в каждом опыте подавали по 20 сочетаний. Определяли процент правильных ответов и латентные периоды условнорефлекторного избегания за 5, 10, 15, 20 сочетаний в каждом опыте. На каждом животном проведено по три эксперимента; опыты ставили через день. Во II серии изучали влияние введения дофамина на фоне упроченной условнорефлекторной реакции избегания. 20 крысам микроинъекции производили в дорсальный отдел (13 животным вводили дофамин и 7 — физио-

логический раствор), а 11 крысам — в вентральный отдел (8 животным — дофамин и 3 — физиологический раствор). У крыс сначала вырабатывали рефлекс до уровня 80—90 % правильных ответов, а затем им имплантировали микроканюли. Эксперименты начинали на 4—5 день после операции и проводили их ежедневно в течение 9 дней; за опыт животное получало по 20 сочетаний. На 3, 5, 7 день производили микроинъекции, и опыт начинали через 15 мин после введения вещества. В течение первых 5 мин эксперимента определяли свободное поведение животного в камере, и только затем начинали подавать условный раздражитель. Определяли те же показатели, что и в

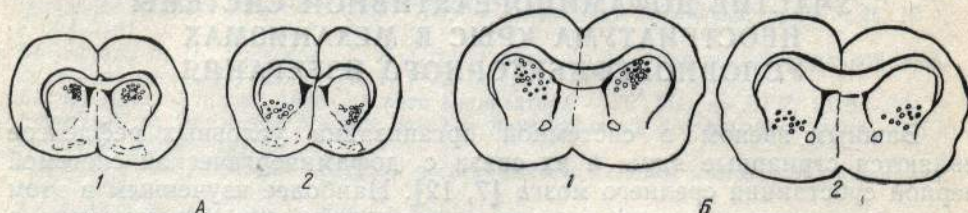


Рис. 1. Схема локализации микроканюль в дорсальном (1) и вентральном (2) отделах ростральной области неостриатума крыс.

А — серия опытов с выработкой рефлекса избегания; Б — с реализацией упроченного рефлекса.

первой серии экспериментов и учитывали число переходов, не связанных с выполнением рефлекса или пассивного избегания тока. Величину скрытого периода условнорефлекторной реакции избегания в день микроинъекции сравнивали с его средним значением в предыдущий и последующий дни опытов; полученные сдвиги выражали в процентах и усредняли.

Достоверность различий показателей опытных и контрольных групп определяли по критерию Стьюдента с использованием ЭВМ «Wang-12200».

Результаты исследований

I серия экспериментов показала, что одна и та же доза дофамина, введенная в дорсальный или вентральный отделы неостриатума, оказывает различное воздействие на динамику условнорефлекторной реакции избегания по мере ее выработки (рис. 2). Микроинъекции 3 мкг дофамина в дорсальный отдел неостриатума значительно ускоряли выработку рефлекса по сравнению с контролем и сокращали его латентный период в среднем на 35 %. Эти сдвиги наблюдались только в начальных стадиях обучения. При введении той же дозы дофамина в вентральный отдел — значимых отличий от контрольной группы не наблюдалось. Введение 6 мкг дофамина в вентральный отдел не влияло

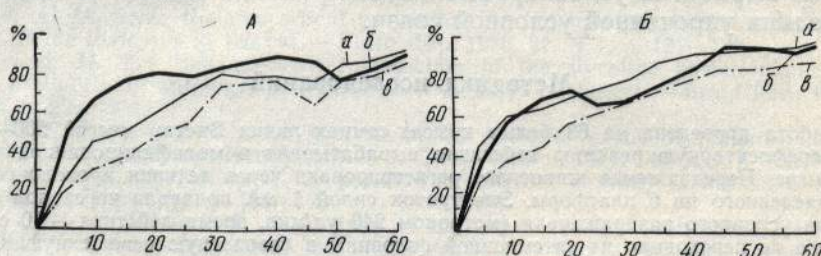


Рис. 2. Динамика правильных ответов по мере выработки условно-рефлекторной реакции избегания у крыс на фоне двустороннего введения дофамина в дорсальный (А) и вентральный (Б) отделы ростральной области неостриатума.

По горизонтали — число сочетаний; по вертикали — уровень правильных ответов в %, α — контроль с физиологическим раствором, β — 3 мкг дофамина, γ — 6 мкг дофамина.

на длительность скрытого периода, но снижало скорость выработки рефлекса; микроинъекции этой дозы в дорсальный отдел были эффективны только в начальных стадиях обучения.

Животные II серии экспериментов с упроченным рефлексом в отличие от животных первой серии вели себя в камере значительно спокойнее: пассивное избегание отсутствовало, спонтанная двигательная активность не превышала в среднем за опыт 0,7—1,0 перехода в мин.

Животные чаще всего дремали, даже в промежутках между сочетаниями. Дофамин, введенный в дорсальный отдел в дозе 3 мкг, улучшал реализацию рефлекса: 9 из 10 животных демонстрировали безошибочное выполнение условнорефлекторной реакции избегания в опытной группе и 4 из 7 — в контрольной. После такой микроинъекции латентный период реакции сокращался более чем в два раза (рис. 3, А). Как и в первой серии экспериментов, введение 3 мкг дофамина в вентральный отдел было не эффективно. Дофамин в дозе 6 мкг не влиял на

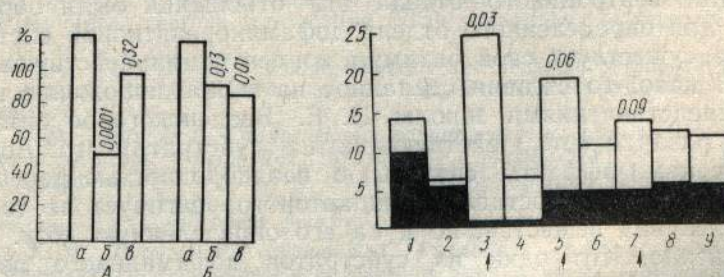


Рис. 3. Изменение латентного периода условнорефлекторной реакции избегания при двустороннем введении дофамина в дорсальный (А) и вентральный (Б) отделы неостриатума крыс.

Цифры обозначают доверительную вероятность при сравнении данной величины с контролем. Остальные обозначения см. рис. 2.

Рис. 4. Двигательная активность крыс, сопровождающая поисковую стереотипию с 15 по 20 мин после микроинъекции в вентральный отдел ростральной области неостриатума физиологического раствора (черные столбики) и 6 мкг дофамина (светлые столбики).

По горизонтали — дни опытов; стрелками показаны дни микроинъекций; по вертикали — число переходов за 5 мин. Остальные обозначения см. рис. 3.

правильность выполнения условнорефлекторной реакции избегания как при его введении в дорсальный, так и в вентральные отделы неостриатума. Правда, в последнем случае возникал комплекс стереотипного поведения. Животные медленно передвигались по камере, периодически вставая на задние лапы, вынюхивали воздух, пол и стены камеры. Максимальное проявление стереотипии наблюдалось в интервале с 20 по 30 мин после микроинъекции, и она продолжалась в течение часа. В период подачи сочетаний поисковая стереотипия ослабевала, но полностью не исчезала и не препятствовала выполнению животным условнорефлекторной реакции избегания. На рис. 4 показана динамика переходов, сопровождающих поисковую стереотипию на 15—20 мин после введения 6 мкг дофамина в вентральный отдел неостриатума.

Обсуждение результатов исследований

За последние годы получены подтверждения различной роли дорсального и вентрального отделов хвостатого ядра в механизмах условнорефлекторного обеспечения [7]. В нашей лаборатории микроэлектродные исследования на бодрствующих кошках (Ю. М. Дрягин) выявили качественно различную перестройку фоновой активности нейронов в вентральном и дорсальном отделах хвостатого ядра после функционального выключения черной субстанции. Эксперименты с электростимуляцией хвостатых ядер кошек показали, что так называемое «каудатное угнетение» поведения легче вызывается из дорсо-медиальных отделов головки хвостатого ядра, тогда как стереотипное поведение — только из вентральных отделов [1]. Последний эффект легко модифицировался фенамином и галоперидолом, но не изменялся при системном введении кофеина, что указывает на его связь с дофамином неостриатума [8]. Полученные нами данные свидетельствуют, что именно при введении дофамина в вентральный отдел неостриатума

крыс возникали стереотипные действия, а при микроинъекциях в дорсальный отдел — менялись показатели условнорефлекторной реакции избегания. Заслуживает внимания тот факт, что наиболее чувствительными оказались начальные стадии выработки рефлекса, что говорит о включении дофаминореактивной системы неостриатума в механизмы замыкания и фиксации временной связи.

В наших экспериментах введение 3 мкг дофамина в неостриатум оказалось эффективным для дорсального отдела, а 6 мкг — неэффективным. Для вентрального отдела эти отношения были обратными. Очевидно, для определенного отдела дофаминореактивной системы неостриатума существует свой оптимум концентрации действующего медиатора. В какой-то степени сделанное нами предположение перекликается с представлениями школы Н. Е. Введенского об оптимуме и пессимуме раздражений, действующих на субстрат мозга. Возможно, полученные нами эффекты связаны с неоднородностью рецепторного аппарата, каждая из составляющих которого реагирует не только на определенный вид вещества, но и на его определенную дозу. В частности, показано, что один из субстратов дофаминового рецептора обладает высокой степенью сродства к галоперидолу и нейролептикам в целом, а другой — к циклической АМФ [9]. Возможно, существует и третий, пока еще плохо изученный дофаминочувствительный субстрат [13]. Распределяются эти виды дофаминовых рецепторов по областям мозга неодинаково [14]. Таким образом, неоднородность дофаминореактивного аппарата неостриатума в сочетании с неодинаковым распределением терминалей нигро-стриарного пучка в неостриатуме создают функциональную гетерогенность роstralной области неостриатума крыс, обусловленную дофаминореактивной системой этого образования.

N. F. Suvorov, A. F. Yakimovsky

ON THE ROLE OF RAT DOPAMINERGIC NEOSTRIATAL SYSTEM UNDER CONDITION-AVOIDANCE RESPONSES

Summary

Behavioural changes were different when dopamine was injected into dorsal or ventral area of rat's neostriatum. The condition avoidance response became facilitated after administration of 3 μ g dopamine into the dorsal area, but was inhibited after administration of 6 μ g into the ventral area of the neostriatum. Stereotyped movements were produced only from the ventral area. This suggests functional differentiation between dorsal and ventral parts of the rat neostriatum probably due to the dopaminoreactive system.

Laboratory of Higher Nervous Activity Physiology,
Institute of Physiology, Academy of Sciences, USSR, Leningrad

Список литературы

1. Арушанян Э. Б., Шишлянникова Л. В. Груминг, как феномен, связанный с деятельностью хвостатого ядра. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1980, 30, № 2, с. 407—409.
2. Громова Е. А. Эмоциональная память и ее механизмы. — М.: Наука, 1980.—181 с.
3. Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н. О моноаминергических влияниях хвостатого ядра на реакцию избегания крыс. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1973, 23, № 6, с. 1187—1194.
4. Олешко Н. Н., Майский В. А., Черкес В. А., Березовский В. К. Исследование нейронной организации хвостатого ядра кошки с помощью метода ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена. — Докл. АН СССР, 1979, 249, № 5, с. 1258—1261.
5. Отеллин В. А. Ультратонкая организация синаптического аппарата стриопаллидарного комплекса кошки. — В кн.: Стриопаллидарная система. Л.: Наука, 1973, с. 83—98.
6. Саульская Н. Б. Содержание дофамина в нигро-стриарной системе при выработке и реализации условнорефлекторных реакций избегания различной сложности у крыс. — Физиол. журн. АН СССР, 1981, 67, № 6, с. 797—802.

7. Суворов Н. Ф. Стриатная система и поведение. — Л.: Наука, 1980.—280 с.
8. Шишлянникова Л. В. Влияние фенамина и кофеина на изменение поведения, возникающее после прекращения электрической стимуляции хвостатого ядра у кошек. — Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1979, 87, № 12, с. 685—688.
9. Dray A. The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships. — Neuroscience, 1979, 4, N 10, p. 1407—1439.
10. Gaspar P., Javoy-Agid F., Ploska A., Agid Y. Regional distribution of neurotransmitter synthesizing enzymes in the basal ganglia of human brain. — J. Neurochem., 1980, 34, N 2, p. 278—283.
11. Kaiya H., Okniaga M., Namba M. et al. Ultrastructure of acetylcholinesterase containing striato-nigral neurons transporting HRP retrogradely. — Neurosci. Lett., 1979, 14, N 1, p. 7—11.
12. Krauthamer G. M. Catecholamines in behavior and sensomotor integration: the neostriatal system. — In: Catecholamines and behavior. New York: Plenum press, 1975, p. 59—88.
13. Reisine T. D., Nagy J. I., Fibiger H. C., Jamamura I. Y. Localization of dopamine receptors in rat brain. — Brain Res., 1979, 169, N 1, p. 209—214.
14. Thal L. J., Makman M. H., Ahg H. S. et al. ^3H -Spiroperidol binding and dopamine-stimulated adenylate cyclase: evidence for multiple classes of receptors in primate brain regions. — Life Sci., 1978, 23, N 6, p. 623—634.
15. (Uzunov K. G., Glbov G. P.) Узунув К. Г., Гълъбов Г. П. Стриопетални проекции на средномозъчните допаминергични групи у плъх и котка. — Неврология, психиатрия и неврохирургия, 1978, 17, № 2, п. 93—106.

Лаборатория физиологии высшей нервной деятельности
Института физиологии им. И. П. Павлова, Ленинград

Поступила в редакцию
12.III 1982 г.

УДК 612.825:612.826.4:612.821.6

В. Н. Казаков, Н. В. Маевская, П. Я. Кравцов,
О. В. Обоничкая, Л. С. Дубирный, С. Н. Щербаков, Е. Е. Сердюк

АНАЛИЗ УЧАСТИЯ ГИППОКАМПА В ПОВЕДЕНИИ

Сложные формы поведения реализуются на основе совместной деятельности различных уровней и структур головного мозга и включают относительно специфические черты, присущие отдельным его образованиям.

Исследования функционального значения гиппокампа продемонстрировали его участие в различных формах поведения [11, 15, 17, 19], что, очевидно, связано не с полифункциональностью структуры, а с ее участием в наиболее универсальных механизмах приспособительного поведения. Необходимым условием приспособления является, как известно, повторяемость событий [1] и, следовательно, закрепление и возможность извлечения их следов. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что гиппокамп участвует в более или менее сложных проявлениях функции памяти. Наименее изученным при этом является функциональное назначение отдельных частей гиппокампа и их связей с другими структурами мозга.

Весьма четко роль гиппокампа проявляется в угасании ориентировочного рефлекса. Этот процесс является «негативным выражением формирования следа памяти» [6], проявлением «активного игнорирования» [20]. Нарушение угасания ориентировочного рефлекса, а следовательно, нарушение адекватности приспособительной деятельности «является одним из самых ярких изменений в поведении гиппокампэктомированных животных» [6]. В наших экспериментах мы также наблюдали восстановление и последующее неугасание энцефалографического и вегетативных компонентов ориентировочного рефлекса у кошек после двусторонней электрокоагуляции дорсального гиппокампа (рис. 1). Подобное нарушение возможности анализа сигналов внешней среды, действующих изолированно в условиях специально оборудованной камеры, свидетельствует о грубых изменениях способности к сопоставлению следов памяти с текущей информацией.

При помощи стимуляции гиппокампа нами исследовано его участие и в другой форме приспособительного поведения — выработке и осуществлении условного рефлекса. Анализ большого числа методически разнородных исследований [6] свидетельствует о том, что стимуляция гиппокампа непосредственно после выработки рефлекса при параметрах стимула, вызывающих судорожную активность, обычно приводит к ретроградной амнезии, однако слабое раздражение способно облегчить образование рефлекса.

Нами проанализировано значение различных отделов гиппокампа в формировании условного рефлекса: медиального отдела дорсального и вентрального гиппокампа (поле CA_1), латерального — дорсального и заднего (поле CA_3). Методической особенностью являлось то, что электрическое раздражение гиппокампа совпадало во времени с действием условного сигнала, а не следовало за ним.

Стимуляция различных отделов гиппокампа (прямоугольные импульсы 100/с, 25—50 мкА в течение 15 с), сопровождавшаяся слабой ориентировочной реакцией (поворот головы, настораживание, фиксация взгляда), в первые дни существенно не повлияла на выработку положительного ответа на звонок у кошек, предварительно обученных нажиму на педаль для получения пищи. Рефлекс считался выработанным,

когда нажиму на педаль предшествовала четкая ориентировочная реакция на звуковое раздражение. Такая оценка позволяла отграничить условнорефлекторную реакцию от межсигнальных незаторможенных нажимов, число которых определяло степень выработки условного торможения. Упрочение рефлекса и условного торможения осуществлялось относительно независимо (рис. 2). При стимуляции гиппокампа

формирование условного торможения значительно затянулось при сравнении с контролем и межсигнальные попытки сохранились.

Нарушилось при стимуляции и выполнение отсроченных реакций: раздражение в период 10 с отсрочки уменьшило число правильных ответов в два раза по сравнению с контролем. Можно предположить, что отрицательное влияние как на образование

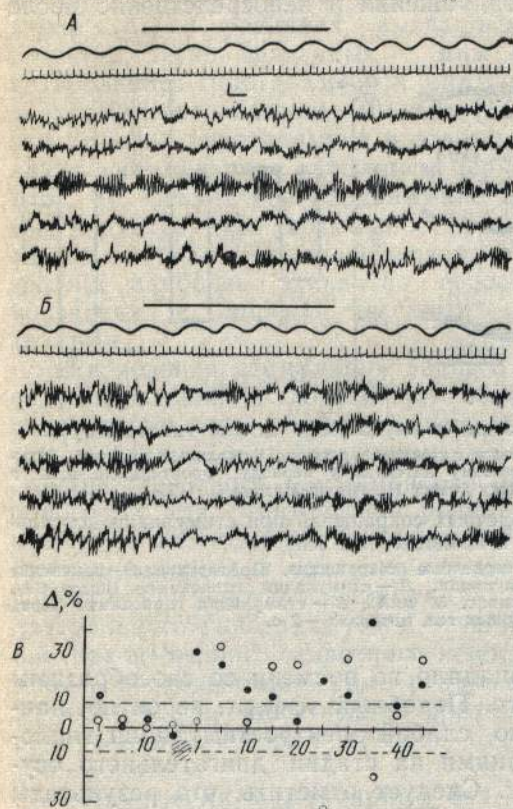


Рис. 1. Изменения ЭЭГ, частоты дыхания и сердечных сокращений в процессе угашения ориентировочного рефлекса после коагуляции дорсального гиппокампа.

А, Б — сверху вниз: отметка звукового раздражения (1000 Гц), пневмограмма, ЭЭГ, ЭЭГ: ОФК слева, поясная извилина, медиальный гипоталамус слева, медиальные ядра таламуса слева, то же — справа. Калибровка — 1 с, 100 мкВ. А — до коагуляции, опыт № 4, 5 стимул; Б — после коагуляции дорсального гиппокампа, опыт № 5, 50 стимул; В — изменения частоты дыхания (белые кружки) и частоты сердечных сокращений (черные кружки) при повторении звукового стимула. По горизонтали — порядковые номера стимулов, по вертикали — изменение частоты в % по отношению к уровню до стимуляции. Пунктиром показаны границы изменения в диапазоне $\pm 10\%$. Заштрихованный участок — коагуляция гиппокампа.

Рис. 2. Динамика выработки условного торможения у кошек.

Прерывистая линия — динамика межсигнальных реакций до упрочения условного рефлекса, сплошная линия — то же после упрочения. По горизонтали — порядковый номер опыта, по вертикали — общее число ошибочных реакций за десять межсигнальных интервалов опыта. А—Д — контрольные животные, Е — предварительная двусторонняя коагуляция посткоммиссурального свода.

условного рефлекса, так и на осуществление отсроченного поведения связано в данном случае с возникновением ориентировочной реакции, которая выполняет роль своеобразного отвлекающего стимула.

Раздражение латеральных областей гиппокампа (100 имп./с, 30—80 мкА) вызывало состояние типа «стоп-реакции», текущая деятельность животного прекращалась. При этом вообще не удавалось выработать условный рефлекс, так как животное не реагировало ни на звонок, ни на мясо в кормушке. К пятому-четвертому дню прекратились и какие-либо попытки нажима на педаль, поскольку она утратила свое сигнальное значение. Таким образом, на примере выработки рефлекса была подтверждена функциональная гетерогенность различных в цитоархитектоническом отношении отделов гиппокампа.

Что касается влияния гиппокампа на осуществление упроченного пищевого рефлекса, то стимуляция поля CA_1 в течение 15 с при частоте раздражения 8 и 100 имп./с и амплитуде стимула, подпороговой и пороговой для соматической реакции, не изменила характера условнорефлекторного ответа и проявления условного торможения. В повторных пробах с интервалом 3—5 мин (частота 8 имп./с, 30—80 мкА) латентный период рефлекса во время раздражения и непосредственно после

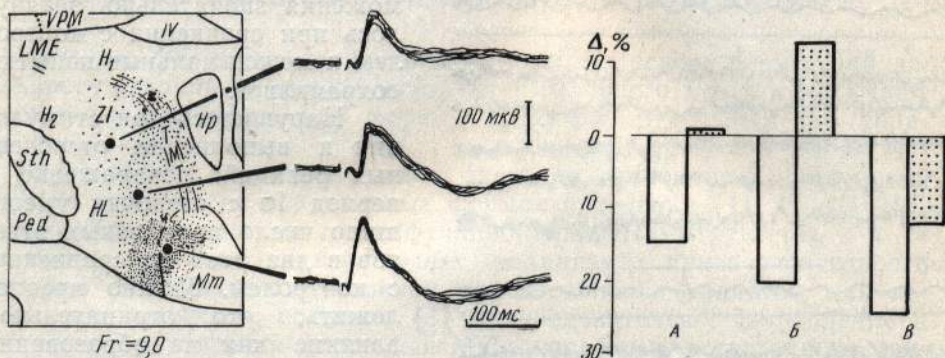


Рис. 3. Проекция дорсального гиппокампа в каудальном отделе гипоталамуса. Показаны три зоны в зависимости от длительности латентного периода фокальных реакций. Максимальная частота точек соответствует минимальному латентному периоду. Фронтальный план и обозначения структур даны по атласу Jasper H., Ajmon-Marsan L. (1954).

Рис. 4. Изменение частоты дыхания и сердечных сокращений при стимуляции дорсального гиппокампа и мамиллярных тел.

Белые столбики — дыхание; заштрихованные — сердечные сокращения. По вертикали — изменение частоты в % по отношению к уровню до стимуляции. А — стимуляция гиппокампа (после CA_1 , 8 имп./с, 50 мкА), Б — мамиллярных тел (8 имп./с, 50 мкА), В — стимуляция гиппокампа перед стимуляцией мамиллярных тел, интервал — 2 с.

него удлинялся на 4—5 с, что совпадало во времени со своеобразным состоянием «успокоения» животного. Подобный эффект, вероятно, наиболее характерен для относительно слабой электростимуляции гиппокампа [4, 10] и связан с изменениями на стадии двигательного осуществления рефлекторной реакции. Следует отметить, что результаты отдельных исследований неоднозначны [9, 18, 23, 24, 26, 27], что зависит, очевидно, от параметров и локализации раздражения, а также исходного функционального состояния животного.

Нарушение путей большого лимбического круга за счет двусторонней электрокоагуляции (5—6 мА в течение 30 с) волокон посткомиссурального свода не изменило возможность выработки условных рефлексов (рис. 2) и не отразилось на ранее выработанных навыках, способности их воспроизведения после длительного перерыва, т. е. способности к сохранению и извлечению следов памяти. Необходимо учитывать, что подобная операция нарушает лишь прямые связи поля CA_1 со структурами заднего и латерального гипоталамуса, связи же с передними ядрами таламуса и далее с поясной извилиной — сохраняются [25, 29, 33].

Известно, что только при взаимодействии с палео- и неокортикальными структурами обеспечивается полноценность эмоционально-мотивационного поведения, вызванного электростимуляцией гипоталамуса [3, 22]. Это наиболее четко продемонстрировано фармакологическими исследованиями [5]. Вместе с тем результаты повреждения, раздражения и разобщения отдельных структур, в частности гипоталамуса и гиппокампа, весьма разнородны, что затрудняет суждение о функциональном назначении их связей. Так, наряду со сведениями об облегчающем влиянии стимуляции гиппокампа на пищевое поведение, вызванное последующим раздражением латерального гипоталамуса [2], на реакцию самораздражения заднего гипоталамуса [7] имеются и проти-

воположные данные об увеличении порога и латентного периода пищевого [13] и защитного [2] поведения, реакции атаки [32], вызванных стимуляцией; предполагается [12], что через гиппокамп осуществляется тормозное действие фронтальной и передне-теменной областей коры больших полушарий на пищевые центры гипоталамуса.

Методом предшествующего раздражения, а также разобщения нами исследовано участие медиального отдела дорсального гиппокампа (поле СА₁) в реакциях, вызванных стимуляцией гипоталамических структур, тесно связанных с ним морфологически — заднего отдела латерального гипоталамуса и мамиллярных тел [28]. Согласно нашим электрофизиологическим данным [14], фокальные реакции в каудальных отделах гипоталамуса в ответ на раздражение гиппокампа возникают с наименьшим латентным периодом именно в этих образованиях (рис. 3). Совместное раздражение и последующее разобщение мозговых структур дает возможность выделить и рассмотреть отдельные звенья системы их динамического объединения. Подобный прием позволяет наиболее адекватно сопоставить результаты исследования поведения с морфологическими и электрофизиологическими сведениями.

Раздельная стимуляция заднего отдела латерального гипоталамуса, латеральной и дорсальной областей медиального мамиллярного ядра, гиппокампа сопровождалась развитием целостного ответа — не только внешними проявлениями, но и изменением эмоционального состояния животного — в том числе при параметрах раздражения, подпороговых для соматической реакции — что проявлялось в изменении ответа на тест-стимулы во время раздражения и в последствии, в снижении порога и усилении соматических, вегетативных и ЭЭГ компонентов при повторных стимулах с интервалом до 10 мин. Стимуляция латерального гипоталамуса в течение 30 с вызывала пищевое поведение накормленного животного непосредственно во время раздражения либо в последствии. При раздражении с частотой 100 имп./с (30—50 мкА) еще предшествовала кратковременная ориентировочно-поисковая реакция, которая обычно отсутствовала при частоте 8 имп./с (50—80 мкА).

Стимуляция мамиллярных тел при частоте раздражения 8 имп./с (30—50 мкА) не сопровождалась какой-либо активной поведенческой реакцией, текущая деятельность не нарушалась. По мере увеличения амплитуды стимула, а также при его повторении с интервалом 3—5 мин наблюдалось четкое углубление состояния успокоения животного, кошка принимала удобную позу, зажимивалась. Как во время раздражения, так и в последствии частота дыхания и сердечный ритм преимущественно урежались, однако четкая согласованность в направленности и степени изменений отсутствовала. По мере повторения урежение становилось более стабильным. Стимуляция в режиме 100 имп./с (25—50 мкА) вызывала развитие реакции типа ориентировочной (настораживание, оглядывание), которая по мере увеличения амплитуды стимула и длительности периода раздражения до 30 с переходила в поведение типа поиска с беспокойством, настороженностью, кратковременной голосовой реакцией, возникающей периодически. Изменения вегетативных показателей как во время раздражения, так и в последствии были относительно невелики (6—29 % — дыхание, 2—15 % — сердечный ритм), но чрезвычайно переменны.

Эффект стимуляции гиппокампа при частоте раздражения 8 имп./с (30—80 мкА) был сходен с эффектом раздражения мамиллярных тел, внешние проявления отсутствовали, дыхание обычно урежалось, на фоне исходной двигательной активности наблюдалось успокоение. Наиболее характерным ответом для раздражения гиппокампа с частотой 100 имп./с, как указывалось выше, была ориентировочная реакция без выраженного поведенческого компонента — настораживание, фиксация

взгляда, поворот головы. В изменениях частоты дыхания и сердечных сокращений не было четкой согласованности.

Результаты последовательного раздражения структур свидетельствуют о модулирующем, преимущественно активирующем влиянии поля СА₁ гиппокампа на латеральный гипоталамус и мамиллярные тела. Это влияние может проявляться в различных вариантах в зависимости от особенностей эффектов отдельных гипоталамических структур и частотной характеристики раздражающего стимула: в изменении порога реакции, изменении скорости развертывания поведенческого ответа, стабилизации однонаправленного сдвига частоты сердечных сокращений и дыхания. Так, при сочетании подпороговых для поведенческих проявлений раздражений гиппокампа и латерального гипоталамуса в режиме 8 имп./с по 30 с с интервалом 2—3 с возникало пищевое поведение, т. е. снижался его порог (см. таблицу). Контролем в том же опыте служило раздельное раздражение каждой структуры по 30 с с тем же интервалом. Стимуляция гиппокампа (8 имп./с) перед мамиллярными телами (8 и 100 имп./с) не повлияла на соматический компонент реакции, но вызвала своеобразное упорядочение урежающего эффекта со стороны дыхания и сердечных сокращений (рис. 4), что в контрольных исследованиях соответствовало углублению эмоционального состояния. Раздражение гиппокампа в режиме 100 имп./с способствовало более быстрому формированию поведенческой реакции при высокочастотном раздражении мамиллярных тел (см. таблицу), сдвигало вегетативные и электрографические показатели в сторону активации — при их низкочастотном раздражении.

Изменение поведенческой реакции при раздельной и комбинированной стимуляции гиппокампа и гипоталамуса

№ животного	Раздражаемая структура	Параметры стимула	Характер реакции
4	1) Гиппокамп	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Поза не изменена
	2) Гиппокамп*	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Поза не изменена
	1) Латеральный гипоталамус	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Поворот головы
	2) Латеральный гипоталамус	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Поворот головы
	1) Гиппокамп	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Поза не изменена
	2) Латеральный гипоталамус	8 имп/с, 50 мкА, 30 с	Через 2 мин поиск, еда
10	1) Гиппокамп	100 имп/с, 30 мкА, 15 с	Поворот головы, фиксация взгляда
	2) Гиппокамп	100 имп/с, 30 мкА, 15 с	Поворот головы, фиксация взгляда
	1) Мамиллярные тела	100 имп/с, 40 мкА, 15 с	Оглядывание, подъем в конце стимуляции
	2) Мамиллярные тела	100 имп/с, 40 мкА, 15 с	Передвижение, поиск, обнюхивание, голосовая реакция
	1) Гиппокамп	100 имп/с, 30 мкА, 15 с	Поворот головы, фиксация взгляда
	2) Мамиллярные тела	100 имп/с, 40 мкА, 15 с	Быстрый подъем, передвижение, голосовая реакция

* Интервал между стимулами 1) и 2)—2—3 с.

После коагуляции волокон посткомиссурального свода характер ответов на раздельное низко- и высокочастотное раздражение гиппокампа и мамиллярных тел сохранился при некотором увеличении порога поведенческой реакции на стимуляцию мамиллярных тел с частотой 100 имп./с. Модулирующее действие предварительной стимуля-

ции гиппокампа на соматические и вегетативные проявления последующей стимуляции мамиллярных тел было полностью устранено, что свидетельствует о его опосредовании через пути свода.

Сведения о влиянии стимуляции гиппокампа на гипоталамус разнородны по форме экспериментов, противоречивы по результатам и их трактовке. Объектами изучения являются натуральное мотивационное поведение, эффекты стимуляции и самостимуляции различных отделов гипоталамуса, условные рефлексы, главным образом базирующиеся на пищевом подкреплении, вегетативные проявления [2, 6, 16, 17, 19 и др.]. В значительной части случаев отмечается тормозное влияние гиппокампа. Можно предположить, что наряду с различием объектов исследования и параметров стимула основной причиной получения противоположных результатов является неодинаковое расположение электродов, не учитывающее гетерогенность его клеточных полей и морфологические особенности их связей [6]. Что касается трактовки полученных данных, то, очевидно, судя по результатам наших исследований, нельзя согласиться с тем, что модулирующее влияние поля CA_1 гиппокампа специфично именно для пищевого поведения [2]. Если и следует говорить о специфичности действия, то не в отношении определенной мотивации, а только в смысле модулирующего влияния на структуры, непосредственно связанные с полем CA_1 . Нет единого мнения и о возможном механизме положительного влияния гиппокампа на гипоталамус. Справедливо отмечая, что стимуляция коры головного мозга нередко вызывает не активацию ее специфической деятельности, а дезорганизацию [6, 17] высказывается предположение о положительном влиянии раздражения гиппокампа как результате прекращения его исходного тормозного воздействия [17]. Однако существует достаточно оснований и для другого объяснения, тем более, что слабое раздражение гиппокампа в наших экспериментах не сопровождалось возникновением судорожной активности, что говорит против подавления его нормальной деятельности. Противоречия в результатах и их трактовке устраняются, если признать возможность разнонаправленных влияний со стороны гиппокампа, что, в частности, предположено при исследовании эффектов самораздражения гипоталамуса в условиях коагуляции вентрального либо дорсального отделов септофорникальной системы [8]. Анализ нейрональных исследований позволяет заключить, что преимущественно активирующе на непосредственно связанные с ним образования гипоталамуса и на лимбические ядра таламуса влияет поле CA_1 гиппокампа [21, 30, 31]; тормозное действие на те же структуры может осуществляться за счет полисинаптических влияний поля CA_3 через латеральное ядро перегородки, прекомиссуральный свод и систему МППМ [6]. Можно предположить, что наблюдавшееся нами модулирующее действие предварительного раздражения гиппокампа на эффекты стимуляции гипоталамуса связано с его прямым активирующим влиянием.

V. N. Kazakov, N. V. Mayevskaya, P. Ya. Kravtsov,
O. V. Obonitskaya, L. S. Dubirny, S. N. Shcherbakov, E. E. Serdyuk

ANALYSIS OF HIPPOCAMP PARTICIPATION IN BEHAVIOUR

Summary

In chronic experiments on cats electric stimulation of medial sections of the dorsal and ventral hippocamp (CA_1 field) during conditioned stimulus delays and that of the lateral hippocamp (CA_3 field) makes it impossible to work out a conditioned instrumental reflex (CR) and conditioned inhibition. Stimulation of the CA_1 field, subliminal and liminal for somatic manifestation, does not affect realization of the strengthened CR, repeated stimuli prolong the latent period of CR. Electrocoagulation of the postcommissural vault does not affect either the character of CR or the possibility of its formation. Sti-

mulation of the CA₁ field lowers the threshold of the nutritional behaviour due to irritation of the posterior section of the lateral hypothalamus and of the orientational behaviour under irritation of the mamillary bodies.

Department of Normal Physiology,
Medical Institute, Donetsk

Список литературы

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968.—547 с.
2. Белозерцев Ю. А. Нейрофармакологическое изучение палеокортикально-гипоталамических механизмов пищевого поведения. — В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, с. 245—265.
3. Беритов И. С. Структура и функции коры большого мозга. — М.: Наука, 1969.—532 с.
4. Вавилова Н. М. Влияние электрического раздражения гиппокампа на безусловные и условные рефлексы у собак в онтогенезе. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1966, 16, вып. 5, с. 830—837.
5. Вальдман А. В., Козловская М. М. Нейрофармакологический анализ морфофункциональной организации ориентировочного, поискового, пищевого и оборонительного поведения кроликов. — В кн.: Структура и функция архипалеокортекса: V Гагрские беседы. М.: Наука, 1968, с. 319—337.
6. Виноградова О. С. Гиппокамп и память. — М.: Наука, 1975.—333 с.
7. Воробьева Т. М. О роли взаимоотношений некоторых элементов лимбико-ретикулярного комплекса в реализации самораздражения. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1969, 19, вып. 4, с. 680—686.
8. Воробьева Т. М. Роль морфофункциональных связей лимбической системы в осуществлении реакции самораздражения. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1973, 22, вып. 3, с. 557—565.
9. Воронин Л. Г. Сравнительно-физиологические данные о роли гиппокампа в условнорефлекторной деятельности. — В кн.: Структура и функция архипалеокортекса: V Гагрские беседы. М.: Наука, 1968, с. 181—192.
10. Воронин Л. Г., Иорданис К. А., Кунцевич М. В., Доброва Л. С. Влияние электрического раздражения головного мозга на пищедобывательные условные рефлексы у кроликов. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1962, 12, вып. 5, с. 922—931.
11. Гамбарян Л. С., Коваль И. Н. Гиппокамп. Физиология и морфология. — Ереван: Изд-во АН АрмССР, 1973. 103 с.
12. Зилов В. Г. К изучению кортикофугальных механизмов пищевой реакции. — Пробл. физиологии гипоталамуса, 1975, вып. 9, с. 9—16.
13. Зилов В. Г., Рогачева С. К. Гиппокампально-ретикулярные влияния на вызванную пищевую реакцию кроликов. — Пробл. физиологии гипоталамуса, 1973, вып. 7, с. 38—45.
14. Казаков В. Н., Кравцов П. Я., Рассохин В. Н. Электрофизиологическое исследование кортико-гипоталамических взаимоотношений. — Нейрофизиология, 1976, 8, № 4, с. 358—363.
15. Меринг Т. А. Некоторые структурно-функциональные особенности гиппокампа. — Успехи физиол. наук, 1974, 5, № 3, с. 102—122.
16. Нуцубидзе М. А. Об участии гиппокампа в высшей нервной деятельности. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1964, 14, вып. 1, с. 172—179.
17. Ониани Т. Н. Интегративные функции лимбической системы. — В кн.: Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование—сон. Тбилиси: Мецниереба, 1979, т. 3, с. 165—237.
18. Ониани Т. Н., Мгалоблишвили М. М. Активация и инактивация пищедвигательного условного рефлекса в ответ на электрическое раздражение подкорковых структур головного мозга и динамика отсроченных реакций. — В кн.: Нейрофизиология эмоций и цикла бодрствование—сон. Тбилиси: Мецниереба, 1976, т. 2, с. 117—134.
19. Пигарева М. Л. Лимбические механизмы переключения (гиппокамп и миндалина). — М.: Наука, 1978.—151 с.
20. Прибрам К. Языки мозга. — М.: Прогресс, 1975.—464 с.
21. Серков Ф. Н., Казаков В. Н. Нейрофизиология таламуса. — Киев: Наук. думка, 1980.—260 с.
22. Судаков К. В. Биологические мотивации. — М.: Медицина, 1971.—304 с.
23. Тушмалова Н. А. О влиянии гиппокампа на условные рефлексы кроликов. — Тр. Ин-та высш. нерв. деятельности. Сер. физиол. М., 1961, 6, с. 203—210.
24. Тушмалова Н. А. Влияние электрического раздражения гиппокампа на условные рефлексы после введения аминазина. — Тр. Ин-та высш. нерв. деятельности. Сер. физиол. М., 1962, 7, с. 265—270.
25. Унгуадзе А. А. Ответы поясной извилины коры на раздражение дорсального гиппокампа у кошки. — Нейрофизиология, 1981, 13, № 1, с. 7—13.
26. Урманчиева Т. Г., Сысоева А. Ф. О значении гиппокампа в условнорефлекторной памяти. — В кн.: Характеристика и происхождение памяти позвоночных животных: VI Гагрские беседы. Тбилиси: Мецниереба, 1972, с. 116—128.

27. *Endrözi E., Koranyi L.* The effects of electrical stimulation of the limbic system on conditional somatomotor patterns in doublechoice conditioned reflex in cats. — *Acta Physiol. Hung.*, 1959, 28, N 4, p. 327—337.
28. *Isaacson R. L.* The limbic system. — New York; London: Plenum press, 1976.—292 p.
29. *Johnson T. N.* An experimental study of the fornix and hypothalamo-tegmental tracts in the cat. — *J. Comp. Neurol.*, 1965, 125, N 1, p. 29—36.
30. *Parmeggiani P. L., Azzaroni A., Lenzi P.* On the functional significance of the circuit of Papez. — *Brain Res.*, 1971, 30, N 3, p. 457—470.
31. *Poletti C., Kinnard M., McLean P.* Analysis of hippocampal influence on mamillary region in awake sitting squirrel monkey. — *EEG and Clin. Neurophysiol.*, 1970, 29, N 3, p. 322—331.
32. *Siegel A., Flynn J. P.* Differential effects of electrical stimulation and lesion of the hippocampus and adjacent region upon attack behavior in cats. — *Brain Res.*, 1968, 7, N 2, p. 252—267.
33. *Simmons H. J.* Limbic projections to the anterior nuclei of the thalamus in the squirrel monkey. — *Anat. Rec.*, 1971, 169, N 3, p. 429—434.

Кафедра нормальной физиологии
Донецкого медицинского института

Поступила в редакцию
7.VI 1982 г.

УДК 612.821.7

Т. Н. Ониани, А. Я. Начкебия

К ВОПРОСУ ГИППОКАМПО-МЕЗОДИЭНЦЕФАЛИЧЕСКИХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ

В нейрофизиологии широко распространенным и признанным является положение о реципрочном взаимоотношении между мезэнцефалической ретикулярной формацией и гиппокампом [1, 2, 4, 16, 20, 27, 28, 36]. Оно основывается на следующих фактах: 1) раздражение гиппокампа подавляет вызванные потенциалы мезэнцефалической ретикулярной формации в ответ на сенсорные послышки [11]; 2) раздражение гиппокампа может затормозить двигательную реакцию, вызванную электростимуляцией сенсомоторной области новой коры [21, 33], а также поведенческие реакции, вызванные раздражением гипоталамуса [32]; 3) раздражение гиппокампа вызывает прекращение произвольных движений, развитие реакции застывания [24] и торможение ориентировочных, пищевых и оборонительных рефлексов [5, 10, 22]; 4) в результате изучения влияния повреждения гиппокампа на угашение предварительно выработанных навыков было выдвинуто положение о том, что в интактном мозге гиппокамп связан с организацией внутреннего торможения [16]. С другой стороны, при электрическом раздражении ретикулярной формации в гиппокампе развивается гиперсинхронизация электрической активности в диапазоне тета-ритма, что расценивается как суммарное выражение гиперполяризационных постсинаптических тормозящих потенциалов пирамидных клеток [3, 12, 13].

Однако дальнейшие исследования показали, что указанные факты не могут быть вескими доказательствами реципрочного взаимоотношения между гиппокампом и мезэнцефалической ретикулярной формацией. Так, например, было показано, что в ответ на одиночное раздражение гиппокампа в нейронах ретикулярной формации первоначально возникает не гиперполяризационный постсинаптический тормозящий потенциал, как это следовало ожидать при наличии реципрочных взаимоотношений между этими структурами, а деполяризационный возбуждающий постсинаптический потенциал [18]. Что же касается влияния гиппокампа на двигательную реакцию, вызванную электростимуляцией сенсомоторной коры, то неизвестно, где и на каком уровне оно реализуется, а торможение ориентировочного, пищевого и оборонительного рефлекса при раздражении гиппокампа протекает на фоне реакции застывания, которая со своей стороны обусловлена развитием эпилептиформных разрядов [15, 24]. По вопросу электрофизиологических основ генеза гиппокампального тета-ритма в литературе имеются разногласия. По одним данным [17], во время тета-ритма в пирамидных нейронах преимущественно развиваются возбуждающие постсинаптические потенциалы, по другим [19] — этот ритм коррелирует с закономерным чередованием возбуждающих и тормозящих постсинаптических потенциалов в пирамидных нейронах гиппокампа, и, наконец, показано, что функциональное выключение гиппокампа не оказывает значительного влияния на ход угашения условных пищедвигательных рефлексов [30], т. е. он не необходим для организации внутреннего торможения, если оно на самом деле лежит в основе угашения.

При оценке данных по изучению эффектов прямого электрического раздражения гиппокампа непременно нужно учитывать, что эта структура имеет низкий порог судорожных разрядов. Пороговым эффектом раздражения гиппокампа большей частью является развитие эпилепти-

формных разрядов, что, по понятным причинам, затрудняет использование этого метода для выяснения роли гиппокампа в регуляции вегетативных, соматических, электроэнцефалографических и поведенческих реакций. При дальнейшем изучении этих вопросов необходимо проводить точный контроль с регистрацией электрической активности гиппокампа и других структур мозга.

Методика исследований

Опыты проведены на 20 кошках. В I серии изучали вегетативные, соматические, электроэнцефалографические и поведенческие реакции, вызванные прямым электрическим раздражением дорсального гиппокампа. Во II серии изучали динамику порогов эпилептиформных разрядов при электрическом раздражении гиппокампа и скрытых периодов развития этих разрядов в зависимости от фазы цикла бодрствование — сон. В III серии изучали влияние перерезки ствола мозга перед буграми четверохолмия на электрическую активность нео- и архипалеокортекса во время цикла бодрствование — сон, а также влияние вызванных у тех же животных эпилептиформных разрядов гиппокампа на электроэнцефалограмму. Для этого металлические электроды диаметром 150—200 мкм с фабричной изоляцией хронически вживляли в различные корковые и подкорковые структуры мозга. Операцию проводили под нембуталовым наркозом (30—35 мг/кг). Координаты определяли по [25]. Электрическое раздражение гиппокампа осуществляли прямоугольными стимулами от генератора с радиочастотной приставкой на выходе через хронически вживленные биполярные электроды с межэлектродным расстоянием 1—2 мм, фоновую и вызванную электрическую активность структур нео- и архипалеокортекса, а также сердечного ритма регистрировали на чернилопишущем полиграфе. Для определения различных фаз цикла бодрствование — сон, кроме электроэнцефалограммы, электрогиппокампограммы и сердечного ритма регистрировали также активность шейной мышцы и движение глазных яблок. Ствол мозга перерезали широко известным в литературе методом [29, 34]. Данные обрабатывали статистически и достоверность наблюдаемых измерений определяли по Т-критерию Стьюдента.

Для определения локализации хронически вживленных электродов и проверки перерезки ствола мозга производили морфологический контроль. Животных забивали, для этого под нембуталовым наркозом через сонные артерии пропускали нейтральный формалин, мозг доставали из черепа и фиксировали в том же растворе формалина. После фиксации делали серийные фронтальные срезы.

Результаты исследований

1. *Вегетативные, соматические, электроэнцефалографические и поведенческие реакции, вызванные электрическим раздражением гиппокампа.* Низкочастотное раздражение (2—8/с) гиппокампа, так же как и многих других структур головного мозга [11], иногда может вызывать синхронизацию электроэнцефалограммы, по-видимому, путем активации таламо-кортикальной синхронизирующей системы. Высокочастотное раздражение тех же точек часто приводило к противоположному эффекту — к десинхронизации электроэнцефалограммы (рис. 1, А), которая в виде последействия продолжалась и после прекращения раздражения, как это наблюдается и при раздражении восходящих активирующих систем головного мозга [6]. Поведенческим коррелятом десинхронизации электроэнцефалограммы в этих опытах являлось пробуждение животного и ориентировочная реакция, а вегетативным — значительное учащение сердечного ритма. Даже небольшое усиление раздражения вызывало развитие эпилептиформных разрядов, которые возникали либо на фоне раздражения, либо в виде разряда последействия (рис. 1, Б). Поведенческим коррелятом эпилептиформных разрядов, вызванных электрическим раздражением гиппокампа, были реакции застывания, либо так называемый «автоматизм еды».

Очень часто пороговым электроэнцефалографическим эффектом электрического раздражения гиппокампа являлось развитие в нем эпилептиформных разрядов, однако, если раздражение производилось на фоне медленноволновой фазы сна, разрядам, как правило, предшествовала фаза десинхронизации электроэнцефалограммы. Примеры этого иллюстрируются на рис. 2. При определенной силе раздражающих стимулов, когда в контралатеральном гиппокампе уже появляется за-

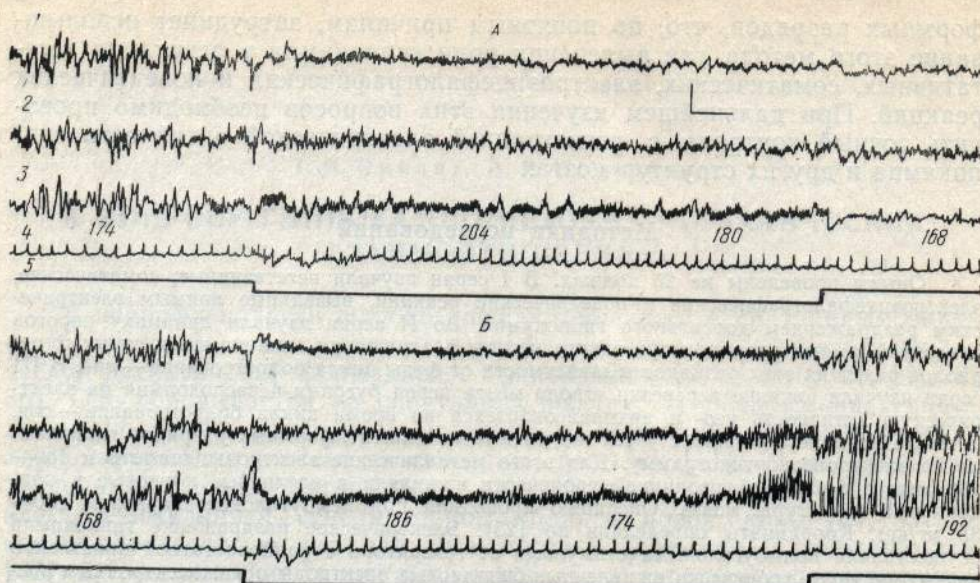


Рис. 1. Влияние электрического раздражения дорсального гиппокампа на электрическую активность новой коры.

1 — сенсомоторная область, 2 — слуховая область, 3 — зрительная область, 4 — электрокардиограмма (цифры указывают частоту сердечного ритма), 5 — отметка раздражения (включение раздражения отмечается отклонением вниз). Параметры раздражения: на А — 3 В, 200/с, 0,1 мс; на Б — 4 В, 200/с, 0,1 мс. Калибровка: 200 мкВ, 1 с.

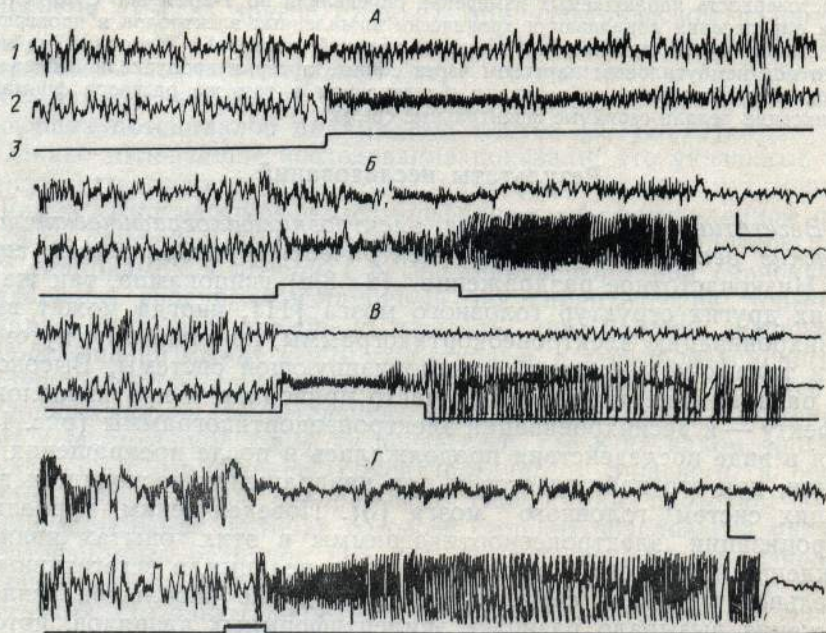


Рис. 2. Влияние раздражения гиппокампа и вызванных в нем эпилептиформных разрядов на электроэнцефалограмму.

1 — сенсомоторная область новой коры, 2 — дорсальный гиппокамп, 3 — отметка электрического раздражения. А, Б, В — записи при интактном мозге, Г — запись на кошке с перерезкой ствола мозга перед буграми четверохолмия. Параметры раздражения: на А — 5 В, 200/с, 0,1 мс; на Б — 6 В, 200/с, 0,1 мс; на В — 6,5 В, 200/с, 0,1 мс; на Г — 5 В, 200/с, 0,1 мс. Калибровка: 200 мкВ, 2 с.

метное угнетение медленной электрической активности, суммарная электрическая активность новой коры претерпевает менее значительные изменения (рис. 2, А). Слабое усиление раздражения ведет к развитию эпилептиформных разрядов в гиппокампе, которые в виде разрядов последствия остаются и после прекращения раздражения (рис. 2, Б).

В новой коре десинхронизация медленной электрической активности начинается еще до начала эпилептиформных разрядов, а после их появления она выражена еще четче. На рис. 2, В проиллюстрирован еще более наглядный пример фазы общей десинхронизации медленной электрической активности как новой коры, так и гиппокампа перед развитием гиппокампальных эпилептиформных разрядов, вызванных его электрическим раздражением. Интересно отметить, что во всех

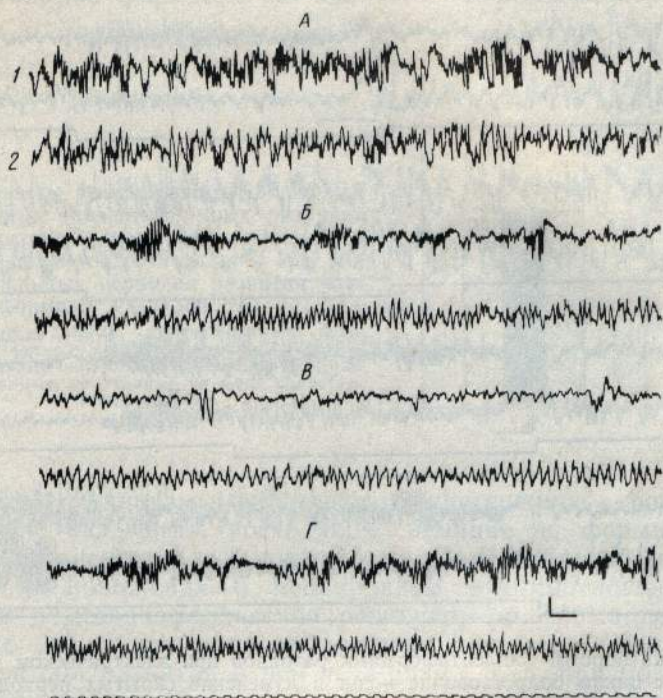


Рис. 3. Динамика электрической активности новой коры и гиппокампа кошки в цикле бодрствование — сон после перерезки ствола мозга перед буграми четверохолмия (объяснение в тексте).

1 — сенсомоторная область новой коры, 2 — дорсальный гиппокамп. Калибровка: 200 мкВ, 2 с.

случаях развития локальных гиппокампальных эпилептиформных разрядов электрическая активность новой коры десинхронизируется. Все эти факты явно указывают на то, что раздражением гиппокампа можно вызвать реакцию общей активации мозга, и естественно полагать, что она вызывается вовлечением в действие мезодиэнцефалических активирующих структур, которые под влиянием импульсации со стороны гиппокампа, по всей вероятности, возбуждаются.

В развитии феномена общей активации, вызванной электрическим раздражением гиппокампа, кроме мезэнцефалической ретикулярной формации могут участвовать и диэнцефалические активирующие структуры. На это указывают результаты наших специальных опытов, проведенных на препаратах с перерезкой ствола мозга перед буграми четверохолмия. Если после перерезки электрическим раздражением вызываются локальные эпилептиформные разряды в гиппокампе, то на их фоне медленная высокоамплитудная электрическая активность новой коры, характерная для таких животных (рис. 2, Г), десинхронизируется. Так как вторичное вовлечение в возбуждение мезэнцефалической ретикулярной формации на препаратах с перерезкой ствола мозга перед буграми четверохолмия исключается, то единственным возможным источником общей активации мозга остается структура диэнцефалона.

2. Динамика электрической активности гиппокампа и порогов эпилептиформных разрядов в цикле бодрствование — сон. Известно, что при различных уровнях бодрствования [23] и в различных фазах сна [26] электрическая активность гиппокампа претерпевает закономерные изменения. Активное бодрствование с манифестацией мотивированных поведенческих реакций и парадоксальная фаза сна характеризуются выраженной гиперсинхронизацией в диапазоне тета-ритма,

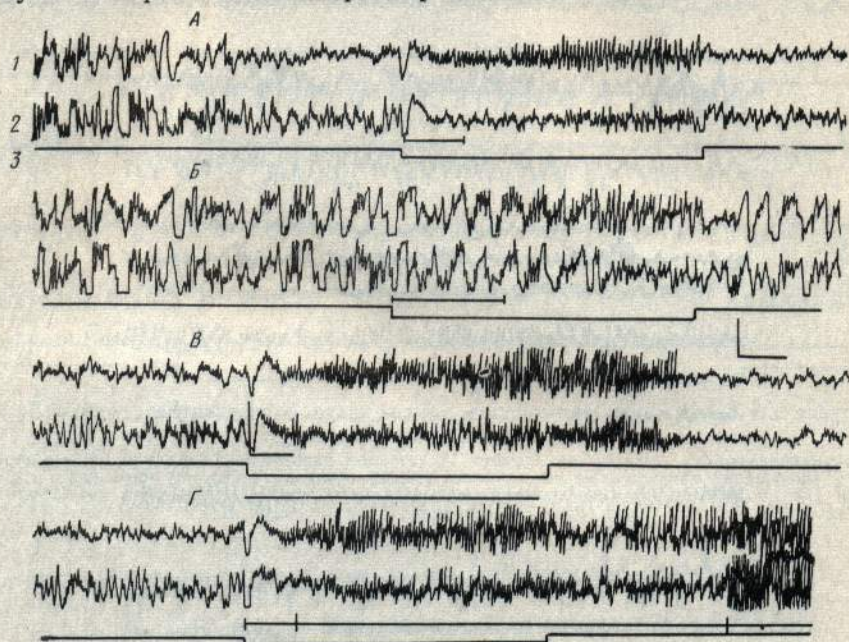


Рис. 4. Динамика порогов эпилептиформных разрядов при электрическом раздражении в разных фазах цикла бодрствование — сон и изменение скрытых периодов развития эпилептиформных разрядов по фазам цикла бодрствование — сон.

1 — сенсомоторная область коры, 2 — дорсальный гиппокамп, 3 — отметка раздражения (включение раздражения отмечается отклонением вниз). Параметры раздражения: на А, Б, В — 5 В, 200/с, 0,1 мс. Скрытые периоды развития эпилептиформных разрядов отмечаются черточками под записями электрогиппокампограммы. Калибровка: 200 мкВ, 2 с.

тогда как при пассивном бодрствовании наблюдается его угнетение, а в ортодоксальной фазе сна в гиппокампе превалируют высокоамплитудные медленные потенциалы дельта и субдельта рангов.

До последнего времени роль мезэнцефалической ретикулярной формации в регуляции тета-ритма в цикле бодрствование — сон, считалась ведущей [см. 31]. Однако в последнее время получены веские доказательства и о роли диэнцефалических активирующих структур в формировании данной активности. Ранее было установлено, что через определенное время после перерезки ствола мозга перед буграми четверохолмия у собак [14] и у кошек [9, 34, 35] восстанавливается цикл бодрствование — сон, при котором происходит закономерное чередование синхронизации и десинхронизации электронеокортикограммы. В дальнейшем Олмстед и Виллабланка [29] показали, что гиппокамп кошек на фоне бодрствования и после перерезки ствола мозга перед буграми четверохолмия может генерировать тета-ритм почти с той же степенью, как при интактном мозге. Наши опыты подтвердили наличие вышеуказанного факта и вместе с тем выявили некоторые добавочные детали. Оказалось, что при переходе медленноволнового сна (рис. 3, А) в бодрствование гиппокампальный тета-ритм появляется еще до наступления полной десинхронизации электронеокортикограммы на фоне веретенообразной активности (рис. 3, Б). Затем следует фаза полной десинхронизации электронеокортикограммы с парал-

лельной синхронизацией электрогиппокампограммы в диапазоне тета-ритма (рис. 3, В). Восстановление медленноволнового сна тоже проходит через переходную стадию, когда регулярный гиппокампальный тета-ритм в определенное время сохраняется на фоне веретеннообразной активности новой коры (рис. 3, Г). Все это указывает на то, что для формирования гиппокампального тета-ритма влияние мезэнцефалической ретикулярной формации не является необходимым. Видимо, ди-



Рис. 5. Результаты статистической обработки величины порогов эпилептиформных разрядов при электрическом раздражении гиппокампа в разных фазах цикла бодрствование — сон (А) и изменения скрытых периодов развития эпилептиформных разрядов. (Б).

Светлые столбики — данные, полученные на фоне бодрствования, черные — на фоне медленноволнового сна, заштрихованные — при парадоксальном сне. За 100 % берутся данные, полученные на фоне бодрствования.

энцефалические механизмы регуляции бодрствование — сон способны самостоятельно оказывать восходящее влияние и формировать все основные виды электрической активности коры головного мозга.

Исходя из положения о реципрокном взаимоотношении между гиппокампом и мезэнцефалической ретикулярной формацией [1, 2, 4, 16, 20, 27, 28, 36], нужно полагать наличие торможения гиппокампальных нейронов при развитии в нем тета-ритма, т. е. при бодрствовании и парадоксальном сне. Одним из путей проверки этого положения может быть изучение динамики возбудимости гиппокампа в цикле бодрствование — сон выявленной наблюдением за динамикой порогов электрического раздражения, необходимого для вызова в нем эпилептиформных разрядов.

На кошках с хронически вживленными электродами было проведено систематическое исследование динамики пороговых значений интенсивности электрического раздражения гиппокампа, которая вызывает в нем эпилептиформные разряды без поведенческого пробуждения, в зависимости от той или иной фазы сна. Статистический анализ материала показал, что во всех фазах цикла бодрствование — сон эпилептиформные разряды в гиппокампе возникают примерно при одних и тех же параметрах электрического раздражения, и пороги их, таким образом, не претерпевают значительных изменений (рис. 5, А). Следует, однако отметить тот факт, что на фоне парадоксальной фазы сна эпилептиформные разряды в гиппокампе выражены лучше (рис. 4, В), нежели на фоне медленноволновой фазы сна (рис. 4, Б) или даже при спокойном бодрствовании (рис. 4, А). Этот факт указывает, что в парадоксальной фазе сна вследствие сильного влияния ретикулярной формации возбудимость гиппокампа по сравнению с медленноволновым сном, значительно повышается.

Характерно, что, как при пороговых (рис. 4, А, Б, В), так и надпороговых (рис. 4, Г) силах электрического раздражения гиппокампа, эпилептиформные разряды на фоне раздражения появляются со значительным скрытым периодом, который флуктуирует в зависимости от фазы цикла бодрствование — сон. Скрытый период развития эпилептиформных разрядов при одних и тех же параметрах раздражения во время медленноволнового сна увеличивается (рис. 4, Б), а при парадок-

сальном сне заметно укорачивается (рис. 4, В) по сравнению с величинами, зарегистрированными на фоне бодрствования (рис. 4, А).

Интерес заслуживает тот факт, что при парадоксальном сне скрытый период развития вызванных гиппокампадных эпилептиформных разрядов меньше, нежели при спокойном бодрствовании (рис. 4, А). Это можно объяснить тем, что во время парадоксальной фазы сна активность мезодиэнцефалических активирующих структур повышается не только до уровня спокойного бодрствования, но и до уровня активного эмоционального бодрствования [7].

На рис. 5, Б приводятся результаты статистической обработки данных по динамике скрытых периодов развития гиппокампадных эпилептиформных разрядов в различных фазах цикла бодрствование — сон. Во время медленноволнового сна скрытый период возникновения эпилептиформных разрядов (черный столбик) статистически достоверно увеличивается по сравнению как с простым бодрствованием (светлый столбик), так и по сравнению с парадоксальным сном (заштрихованный столбик).

Таким образом, описанные факты указывают, что возбудимость гиппокампа при парадоксальной фазе сна, когда на него интенсивно влияют активирующие структуры мезодиэнцефалона, по сравнению с медленноволновой фазой сна не понижается, а повышается.

Обсуждение результатов исследований

Анализ описанных данных позволяет заключить, что гиппокамп и мезодиэнцефалические структуры не находятся в реципрокных взаимоотношениях, т. е. активность одного из них не должна вызывать торможение или только торможение другого. Полученные фазы указывают, что эти два образования головного мозга могут оказывать друг на друга довольно мощные возбуждающие влияния. Как известно, мезэнцефалическая ретикулярная система считается активирующей в отношении корковых структур [6]. В этом отношении гиппокамп, так же как и другие структуры архипалеокортекса, по-видимому, не является исключением.

Ретикулярная формация среднего мозга на гиппокамп может влиять со стороны входов: от перегородки и от энторинальной коры. Показано, что на фоне медленноволнового сна активация энторинального входа, вызванная раздражением ретикулярной формации, вызывает десинхронизацию не только электрогиппокампограммы, но и электро-неокортикограммы, т. е. через энторинальный вход ретикулярная формация на гиппокамп и на новую кору влияет одинаково активирующе [8]. По-видимому, то же происходит и при раздражении диэнцефальных активирующих структур.

Развитие в гиппокампе синхронизации в диапазоне тета-ритма в ответ на активацию ретикуло-септальной системы, так же как и гипоталамо-септальной системы, не вызывает в нем понижения возбудимости. Возбудимость гиппокампа при этом даже слегка повышается, о чем свидетельствует отсутствие увеличения порога локальных эпилептиформных разрядов на фоне бодрствования и парадоксального сна, когда в связи с усилением активности мезодиэнцефалических структур гиппокампа тета-ритм сильно выражен по сравнению с медленноволновым сном, когда активность ретикулярной формации понижается; уменьшение скрытого периода и более четкое проявление вызванных эпилептиформных разрядов гиппокампа на фоне парадоксального сна по сравнению с медленноволновым сном.

Если бы даже удалось доказать, что тета-ритм является интегрированным отражением только тормозящих постсинаптических потенциалов в пирамидных клетках гиппокампа, то это не служило бы веским доказательством тормозящего влияния ретикулярной формации

мозга на эти клетки. При обсуждении данного вопроса важное значение имеет тот факт, что пейсмекерный механизм гиппокампального тета-ритма локализован в медиальном септуме, а мезодиэнцефальные активирующие структуры своей импульсацией вызывают его функционирование.

Несмотря на то, что норадренергические восходящие волокна от синего пятна моста оканчиваются прямо на пирамидных нейронах гиппокампа, их непосредственное участие в формировании тета-ритма не показано. Поскольку у кошек с перерезкой ствола мозга перед буграми четверохолмия тета-ритм гиппокампа может быть так же выражен, как у интактных животных [29], особая роль норадренергической системы ствола мозга в формировании гиппокампального тета-ритма весьма сомнительна.

Таким образом, изучение вегетативных, электроэнцефалографических и поведенческих эффектов раздражения гиппокампа, динамики порогов гиппокампальных эпилептиформных разрядов и изменения скрытых периодов развития вызванных эпилептиформных разрядов в различных фазах цикла бодрствование — сон не подтверждают наличия реципрокности в гиппокампо-мезодиэнцефалических взаимоотношениях.

Выводы

1. При пороговых электрических раздражениях гиппокампа наблюдаются десинхронизация электронеокортикограммы, изменения сердечного ритма и возникновение реакции внимания, что указывает на вовлечение в возбуждение активирующих структур мезодиэнцефалона.

2. Часто эффектом порогового раздражения гиппокампа является развитие в нем эпилептиформных разрядов, которым, как правило, предшествует более или менее продолжительная фаза десинхронизации электронеокортикограммы.

3. На фоне вызванных эпилептиформных разрядов в гиппокампе наблюдается десинхронизация электронеокортикограммы. Этот факт указывает, что разряды пирамидных нейронов гиппокампа возбуждающе влияют на мезодиэнцефалические активирующие структуры.

4. Пороги гиппокампальных эпилептиформных разрядов, вызванных электрическим раздражением, не претерпевают значительных изменений в различных фазах цикла бодрствование — сон.

5. Максимальные скрытые периоды эпилептиформных разрядов гиппокампа, возникающих в ответ на его электрическое раздражение, наблюдаются при медленноволновом сне, минимальные — на фоне парадоксального сна.

Описанные факты не соответствуют широко распространенному положению, что между гиппокампом и активирующими структурами мезодиэнцефалона существуют реципрокные взаимоотношения и свидетельствуют о наличии между ними возбуждающих связей.

T. N. Oniani, A. Ya. Nachkebioa

ON THE PROBLEM OF HIPPOCAMP-MESODIENCEPHALON INTERRELATIONS

Summary

Electroencephalographic, vegetative and behavioural effects of hippocamp electric stimulation as well as dynamics of epileptiform volley thresholds under hippocamp electric stimulation and changes in the latent period in development of evoked hippocampal epileptiform volleys in different phases of the sleep-wakefulness cycle were studied in cats (oth intact and with cerebri section in front of corpora quadrigemina. The threshold electric stimulations of the hippocamp evoked desynchronization of electroecortico-gram, changes in the cardiac rhythm and origin of the attention reaction, which indicates that mesodiiencephalon activating structures are involved in the excitation. The

development of epileptiform volleys which follow, as a rule, more or less prolonged phase of electroneocorticogram desynchronization in the hippocamp is the effect of its threshold stimulation. This testifies to the fact that in the development of the epileptiform activity the volleys of the hippocamp pyramidal neurons have an exciting effect on the mesodiencephalic activating structures. The thresholds of hippocampal epileptiform volleys evoked by electric stimulation do not undergo significant changes in different phases of the sleep-wakefulness cycle. Maximum latent periods in development of epileptiform volleys of the hippocamp arising in response to its electric stimulation are observed in a slow-wave sleep, minimum ones—against a background of paradoxal sleep.

Institute of Physiology, Academy of Sciences,
Georgian SSR, Tbilisi

Список литературы

1. Анохин П. К. Значение ретикулярной формации для различных форм высшей нервной деятельности. — Физiol. журн. СССР, 1957, 43, № 4, с. 1072—1084.
2. Анохин П. К., Судаков К. В. Реципрокное взаимоотношение гиппокампа и ретикулярной формации в условиях электронаркоза. — Докл. АН СССР, 1970, 192, № 6, с. 934—937.
3. Артеменко Д. П. Участие нейронов гиппокампа в генерации тета-волн. — Нейрофизиология, 1972, 4, № 5, с. 531—539.
4. Виноградова О. С. Гиппокамп и память. — М.: Наука, 1975.—330 с.
5. Воронин Л. Г., Йорданис К. А., Кунцевич М. В., Доброва Л. С. Влияние электрического раздражения головного мозга на пищедобывательные условные рефлексы у кролика. — Журн. высш. нервн. деят., 1962, 12, № 5, с. 922—931.
6. Мзгун Г. Бодрствующий мозг. — М.: Мир, 1965,—211 с.
7. Ониани Т. Н. Корреляция между эмоциональным напряжением и динамикой электрической активности нео-и архипалеокортекса в цикле бодрствование — сон. — Тбилиси: Мецниереба, 1976, т. 2.—200 с.
8. Ониани Т. Н., Унгуадзе А. А., Капанадзе Т. К. и др. Электроэнцефалографические, поведенческие и вегетативные эффекты прямого электрического раздражения некоторых структур архипалеокортекса. — В кн.: Вопросы нейрофизиологии эмоций и цикла бодрствование — сон. Тбилиси: Мецниереба, 1974, т. 1, с. 200.
9. Серков Ф. Н., Макулькин Р. Ф., Тычина Д. И. Электрическая активность мозга после мезэнцефалической перерезки в хронических экспериментах. — Физiol. журн. СССР, 1966, 52, № 7, с. 837—846.
10. Тушмалова Н. А. К вопросу о роли гиппокампа в условнорефлекторной деятельности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М., 1962.—30 с.
11. Adey W. R., Merrillees N. C. R., Suderland S. The entorhinal area: behavioral, evoked potential and histological studies of its interrelationships with brain stem regions. — Brain, 1956, 79, N 1, p. 414—439.
12. Andersen P., Eccles J. C., Loynning J. Location of postsynaptic inhibitory synapses on hippocampal pyramids. — J. Neurophysiol., 1964, 27, N 4, p. 592—607.
13. Andersen P., Eccles J. C., Loynning J. Pathway of postsynaptic inhibition in the hippocampus. — J. Neurophysiol., 1964, 27, N 4, p. 608—618.
14. Batsel H. L. Electroencephalographic synchronization and desynchronization in the chronic «cerveau isole» of the dog. — Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1960, 8, N 12, p. 421—430.
15. Bremner F. Hippocampal activity during avoidance behavior in the rat. — J. Comp. Physiol. Psychol., 1964, 58, N 16, p. 312—329.
16. Douglas R. I. The hippocampus and behavior. — Psychol. Bull., 1967, 67, N 3, p. 416—442.
17. Fujita Y., Sato T. Intracellular records from hippocampal pyramidal cells in rabbit during theta-rhythm activity. — J. Neurophysiol., 1964, 27, N 6, p. 1011—1025.
18. Grantyn A., Broggi G., Mancini M., Marguelli M. Postsynaptic responses of brain stem reticular neurons induced by hippocampal stimulation. — Brain Res., 1972, 36, N 7, p. 441—479.
19. Grantyn R., Grantyn A. Postsynaptic responses of hippocampal neurons to mesencephalic stimulation: depolarizing potentials and discharge patterns. — Brain Res., 1973, 53, N 1, p. 55—69.
20. Grastyan E. The hippocampus and higher nervous activity. — In: The central nervous system and behavior: Conf. Feb., 1959, New York, Washington, 1959, p. 244—259.
21. Grastyan E., Lissak K., Kekesi F. Facilitation and inhibition of conditioned alimentary and defensive reflexes by stimulation of hypothalamus and reticular formation. — Acta Physiol. Hung., 3, N 9, p. 133—151, 1956.
22. Grastyan E., Lissak R., Szabo I., Vebery I. Über die funktionelle Bedeutung des hippocampus. — In: Problems of modern physiology of the nervous and muscle system. Tbilisi: Acad. Sci. Georgian SSR, 1956, p. 67—80.
23. Green I., Arduini A. Hippocampal electrical activity in arousal. — J. Neurophysiol., 1954, 17, N 6, p. 533—557.
24. Hunter G. Further observations on subcortically induced epileptic attacks in unanesthetized animals. — Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1950, 2, N 4, p. 193—207.

25. Jasper H., Ajmone-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. — The National Research Council of Ottawa, Canada, 1954, 68 p.
26. Jouvett M., Mitchel F., Courjon H. I. L'activite electrique du rhinencephale au cours du sommeil chez le chat. — C. R. Soc. Biol. (Paris), 1959, 153, N 1, p. 101—105.
27. Kimble D. P. Possible inhibitory functions of hippocampus. — Neurophysiology, 1969, 7, N 3, p. 235—244.
28. Lena C., Parmeggiani P. L. Hippocampal theta-rhythm and activated sleep. — Helv. Physiol. Acta, 1964, 22, N 2, p. 120—135.
29. Olmsted C. E., Villablanca J. P. Hippocampal theta-rhythm persists in the permanently isolated forebrain of the cat. — Brain Res., Bull., 1977, 2, N 1, p. 93—100.
30. Oniani T. N., Vartanova N. G. Factors of extinction of alimentary instrumental conditioned reflex. — Acta Neurobiol. exp., 1980, 40, N 4, p. 173—198.
31. Robinson T. E. Hippocampal rhythmic slow activity (RSA, theta): a critical analysis of selectives and discussion of possible species-differences. — Brain Res. Rev., 1980, 2, N 1, p. 69—101.
32. Siegel A., Flynn J. P. Differential effects of electrical stimulation and lesions of the hippocampus and adjacent regions upon attack behavior in the cat. — Brain Res., 1968, 7, N 2, p. 252—267.
33. Vanegas H., Flynn J. P. Inhibition of cortically elicited movement by electrical stimulation of the hippocampus. — Brain Res., 1968, 11, N 3, p. 489—506.
34. Villablanca J. Electroencephalogram in the permanently isolated forebrain of the cat. — Science, 1962, 138, N 3536, p. 44—46.
35. Villablanca J. The electrocorticogram in the chronic cerveau isole cat. — Electroenceph. Clin. Neurophysiol., 1965, 19, N 6, p. 576—586.
36. Vinogradova O. S. Functional organization of the limbic system in the process of registration. Facts and Hypotheses. — In: The Hippocampus. New York; London: Plenum., 1975, 3, p. 3—69.

Институт физиологии
АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию
20.VI 1982 г.

УДК 612.826.5:612.822

В. В. Фанарджян, Дж. С. Саркисян, Ю. Х. Григорян

АНАЛИЗ АНТИДРОМНОЙ АКТИВАЦИИ РУБРО-СПИНАЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ СТРУКТУР СТОЛА МОЗГА

В последнее время было показано, что важным свойством организации основных нисходящих систем: кортико-, рубро-, вестибуло- и ретикуло-спинальной является коллатеральное ветвление их аксонов на многих уровнях спинного мозга [2, 7, 8, 9]. Обнаруженные факты представили новый подход к пониманию функций нисходящих систем, а свойство коллатерального ветвления явилось дополнительным критерием в классификации нейронных элементов изученных супраспинальных структур. В нашем предыдущем исследовании [1] было показано, что коллатеральное ветвление аксонов рубро-спинальных нейронов осуществляется и на уровне ствола мозга. Настоящая работа посвящена дальнейшему изучению этого вопроса.

Методика исследований

Опыты проведены на взрослых кошках под нембуталовым наркозом (40—50 мг/кг внутривенно). Внутриклеточное отведение электрической активности нейронов красного ядра осуществляли микроэлектродами, заполненными 2 М раствором цитрата калия с сопротивлением 10—30 МОм. Рубро-спинальные нейроны идентифицировали по антидромному возбуждению посредством раздражения рубро-спинального тракта на уровне S_2 . Нейроны красного ядра испытывали на антидромную активацию и при стимуляции следующих контралатеральных структур ствола мозга: главного тройничного сенсорного ядра (NV_p), ядра лицевого нерва ($NVII$), переднего промежуточного ядра мозжечка (NIA), нисходящего вестибулярного ядра (NVI), латерального ретикулярного ядра (NRL), наружного клиновидного ядра (ECN), главного клиновидного ($NCup$) и нежного (NGr) ядер.

Если в нейроне антидромные ответы возникали при стимуляции двух и более указанных структур, то исследовали коллизию импульсов, возникающих из двух различных точек посредством нанесения пары стимулов по типу кондиционирования-тестирования. Определяли следующие параметры антидромного возбуждения нейрона: латентный период активации при раздражении основного ствола аксона (L_b) и его коллатерали (L_c); время абсолютного рефрактерного периода при стимуляции основного ствола аксона (R_b) и его коллатерали (R_c); время коллизионного взаимодействия антидромных импульсов при раздражении основного ствола аксона и его коллатерали (L_{bc}) и при обратной последовательности нанесения стимулов (L_{cb}). На основании указанных параметров по уравнению Шиноды и соавт. [8] (см. Обсуждение результатов исследований) вычисляли время проведения антидромного импульса в коллатерали (X_c), в основном стволе аксона до (X_a) и после (X_b) отхождения коллатерали (рис. 1, А). Все остальные подробности методики описаны ранее [1].

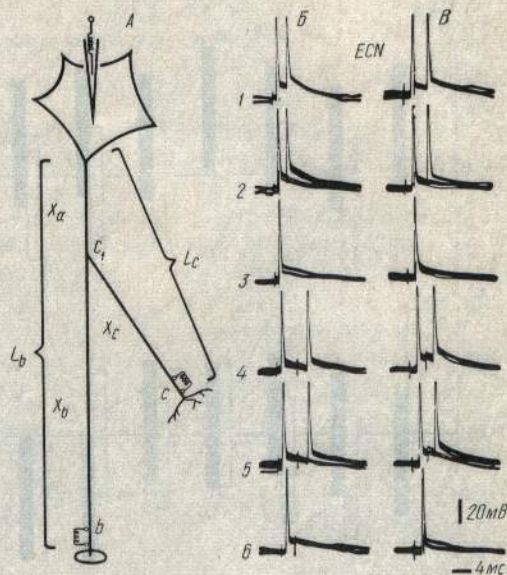
Результаты исследований

Была зарегистрирована активность 195 нейронов красного ядра. 173 нейрона были идентифицированы как рубро-спинальные на основании их антидромных ответов на раздражение рубро-спинального тракта. На 44 рубро-спинальных нейронах с помощью метода коллизионного испытания были достоверно показаны коллатерали аксонов к различным структурам ствола мозга [1]. На рис. 1, Б, В представлен пример анализа коллатерального ветвления аксона рубро-спинального нейрона к ECN . Нейрон отвечал на раздражение спинного мозга с латентным периодом 0,85 мс (L_b); на стимуляцию ECN латентный период составил 1,42 мс (L_c). Как видно из рис. 1, Б, 1—3, рефрактерный период на раздражение спинного мозга, определяемый методом пар-

ного испытания, выявлялся путем обнаружения потенциала действия на второй стимул с вероятностью 100, 50, 0 % в зависимости от интервала между стимулами. При межстимульном интервале 1,22 мс второй ответ возникал приблизительно в 50 % пробегов луча (рис. 1, Б, 2). Указанную величину межстимульного интервала принимали за длительность абсолютного рефрактерного периода (R_b). Выявление второго ответа в 50 % случаев на раздражение ECN обнаруживалось при интервале между стимулами 1,93 мс (R_c) (рис. 1, Б, 2). Такой же

Рис. 1. Антидромная активация рубро-спинального нейрона при стимуляции основного ствола аксона и его коллатерали к наружному клиновидному ядру.

А — схематическое изображение нейрона с коллатеральным ветвлением аксона и параметрами антидромной активации. Б, В: 1—3, измерение рефрактерного периода при раздражении парой стимулов C_2 спинного мозга (Б) и наружного клиновидного ядра (В); 4—6, измерение времени коллизионного взаимодействия при раздражении C_2 спинного мозга и наружного клиновидного ядра (Б) и при обратной последовательности стимулов (В). 1—3 и 4—6 — уменьшение межстимульного интервала (сверху — вниз): на 2, 5 — выявление второго потенциала приблизительно в 50 % пробегов луча; потенциалы зарегистрированы при использовании усилителя постоянного тока посредством наложения 10—20 пробегов луча частотой повторения около 10/с.

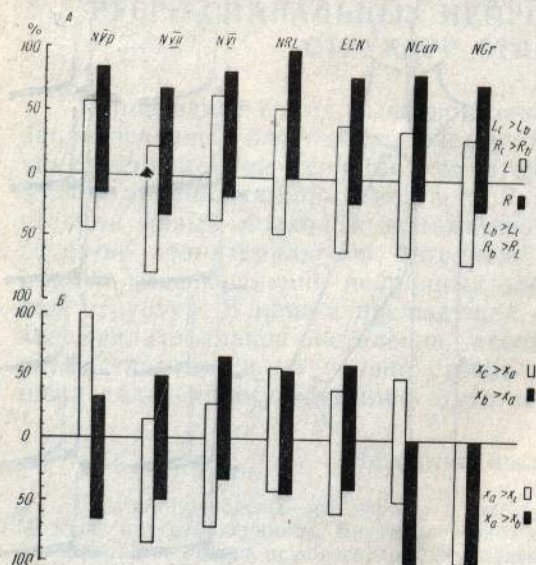


принцип использовался при определении времени коллизионного взаимодействия на стимуляцию спинного мозга и ECN, которое в этом случае составляло 4,05 мс (I_{bc}) (рис. 1, Б, 5). При обратной последовательности стимулов время коллизионного взаимодействия составило 3,24 мс (I_{cb}) (рис. 1, В, 5). Время проведения антидромного импульса в коллатерали (X_c), вычисленное на основании уравнения Шиноды с соавт. [8], составляло 1,36 мс; время проведения антидромного импульса в основном стволе аксона от места раздражения в спинном мозге до пункта отхождения коллатерали (X_b) — 0,73 мс; промежуток времени, необходимый для проведения в основном стволе аксона от места отхождения коллатерали до сомы нейрона (X_a), исчисляли 0,05—0,12 мс. Аналогичным образом было показано коллатеральное ветвление аксонов рубро-спинальных нейронов к другим изученным образованиям ствола мозга [1].

Для выяснения особенностей ветвления коллатералей аксонов рубро-спинальных нейронов и их распределения на уровне ствола мозга исследовали и сопоставляли различные параметры антидромной активации нейронов, временные характеристики проведения импульса в коллатерали, в основном стволе аксона до и после отхождения коллатерали, а также другие показатели активности.

Исследование соотношения латентных периодов антидромных потенциалов действия нейронов красного ядра, возникающих на стимуляцию рубро-спинального тракта и различных отделов ствола мозга, показало в большем проценте случаев превышение величин L_c над L_b для NV_p , NVI , NRL и обратное соотношение указанных показателей для $NVII$ ECN, $NCup$ и NGr . При сопоставлении же рефрактерных периодов основного ствола аксона и коллатералей рубро-спинальных нейронов отмечалось закономерное превышение R_c над R_b для всех исследованных структур ствола мозга (рис. 2, А).

Для сопоставления протяженности и калибра основного ствола аксона и его коллатерали исследовали соотношение X_a и X_c . Было обнаружено превышение значения X_a над X_c для NVII, ECN и NGr и обратное соотношение для NVI, NV_p. Примерно в одинаковом проценте случаев для NRL и NCup наблюдалось превалирование как X_a над X_c , так и X_c над X_a . Заслуживает внимания тот факт, что для наиболее близко расположенной к красному ядру структуры — NV_p имеется 100 % превышение величины X_c над X_a , т. е. выраженное увеличение



времени прохождения возбуждения по коллатерали, тогда как диаметрально противоположная ситуация по результатам соотношения X_a и X_c обнаруживается для NGr — образования, наиболее отдаленного от красного ядра (рис. 2, Б).

Для определения места отхождения коллатерали от основного ствола аксона сопоставляли величины X_a и X_b

Рис. 2. Процентное соотношение различных параметров антидромного возбуждения аксонов рubro-спинальных нейронов и их коллатералей.

Подробности в тексте.

(рис. 2, Б). Было показано в большем проценте случаев превышение X_a над X_b для NV_p, NCup и NGr и превышение X_b над X_a для NVI и EGN. Примерно в одинаковом проценте случаев превышение X_a над X_b и X_b над X_a наблюдались для NVII и NRL. Представляет интерес 100 % превышение X_a над X_b для NCup и Ngr, т. е. факт позднего отхождения коллатерали к наиболее отдаленным от красного ядра структурам.

Было показано, что скорость проведения антидромного импульса находится в зависимости от расстояния между исследованными структурами и красным ядром, а именно с увеличением расстояния наблюдается закономерное повышение скорости проведения. Указанная зависимость отчетливо обнаруживается и на примере изучения различных коллатералей аксона одного и того же рubro-спинального нейрона. На рис. 3 представлен трехмерный график зависимости скорости и времени от расстояния проведения антидромного возбуждения. На А и Б рисунка показана различная крутизна нарастания скорости проведения к различным структурам ствола мозга у двух типов нейронов, что в определенной мере отражает скорость проведения импульса в основном стволе аксона: в большинстве случаев нейроны с более медленной скоростью аксонного проведения в противоположность клеткам с более высокой скоростью проведения обнаруживают медленную крутизну нарастания скорости проведения с увеличением расстояния между красным ядром и исследованными структурами ствола мозга.

Обсуждение результатов исследований

В настоящее время для идентификации антидромного возбуждения нейрона, определения наличия и места отхождения коллатерали от его аксона наиболее удобным является метод коллизионного испытания

[3, 5, 6, 10], основанный на блокаде распространения тестирующего (пробного) антидромного спайка в аксоне нейрона в результате столкновения его со спонтанным, орто- или антидромно вызванным кондиционирующим (предварительным) спайком. При стимуляции коллатеральной ветви аксона возникающий импульс распространяется не только в антидромном направлении к соматической клетке, но и ортодромно по другим ветвям аксона, блокируя в них на определенное время возможность антидромного прохождения импульса. Эта задержка, выявляемая

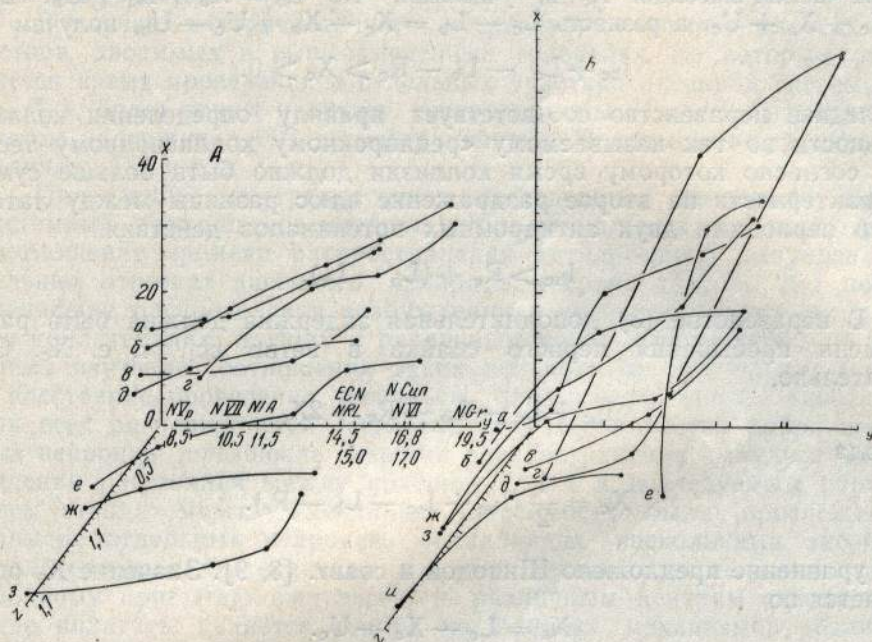


Рис. 3. Трехмерный график зависимости латентного периода, скорости и расстояния проведения антидромного возбуждения при раздражении коллатералей одних и тех же рубро-спинальных нейронов.

А, Б: разные типы рубро-спинальных нейронов, отличающиеся по скорости антидромного проведения в основном стволе аксона; пик частоты распределения скорости проведения соответственно 30–40 м/с (А) и 60–70 м/с (Б); а–и — разные рубро-спинальные нейроны. Ось X — скорость аксонного проведения в основном стволе и в коллатерали, в м/с; ось Y — расстояние между красным ядром и отмеченными образованиями ствола мозга, в мм; ось Z — латентные периоды антидромной активации рубро-спинальных нейронов при раздражении аксонных коллатералей (L_c), в мс.

подачей тестирующих стимулов на блокированную ветвь, позволяет определить длительность прохождения импульса по ней, а отсюда и время прохождения по основному стволу аксона до места отхождения коллатерали.

Если кондиционирующий и тестирующий стимулы наносятся на пункты b и c_1 , находящиеся на основном стволе аксона (рис. 1, А), то максимальное время их взаимодействия должно быть равно

$$I_{bc_1} = X_b + R_{c_1} + U_b - U_{c_1} \quad (1)$$

где R_{c_1} — рефрактерный период при раздражении пункта c_1 , X_b — время прохождения импульса от b до c_1 , U_b и U_{c_1} — время, необходимое для генерации аксонного спайка в пунктах b и c_1 соответственно. Значение U_{c_1} вычитается, так как при определении R_{c_1} оно включается в его величину и теоретически в коллизионной задержке U_{c_1} , участвовать не будет [6, 9].

Это равенство, однако, не будет соблюдаться, если тестирующий стимул наносится на отстоящую от основного ствола аксона точку коллатерали (положим, пункт c). Время коллизии будет превышать соот-

ветствующее выражение $(X_b + R_c + U_b - U_c)$ из-за блокирования ветви cc_1

$$I_{bc} - (X_b + R_c + U_b - U_c) > 0. \quad (2)$$

Поскольку параметры X_b , U_b и U_c непосредственно не измеряются, а таковыми являются, например L_b и L_c — латентные периоды появления потенциалов действия в соме нейрона при стимуляции пунктов b и c , то неравенство можно преобразовать следующим образом. Прибавим к его обеим частям значения X_c и, учитывая, что $L_b = X_b + X_a + U_b$, $L_c = X_c + X_a + U_c$, а разность $L_c - L_b = X_c - X_b + U_c - U_b$, получим

$$I_{bc} + L_c - L_b - R_c > X_c > 0. \quad (3)$$

Последнее неравенство соответствует правилу определения коллатеральности по так называемому «реципрокному коллизийному тесту» [5], согласно которому время коллизии должно быть больше суммы рефрактерности на второе раздражение плюс разницы между латентными периодами двух антидромных потенциалов действия

$$I_{bc} > R_c + (L_b - L_c). \quad (4)$$

В неравенстве (3) дополнительная задержка должна быть равна времени пребывания первого спайка в ветви cc_1 , т. е. X_c . Следовательно,

$$I_{bc} + L_c - L_b - R_c = 2X_c \quad (5)$$

отсюда

$$X_c = \frac{1}{2} (I_{bc} + L_c - L_b - R_c). \quad (6)$$

Это уравнение предложено Шиной и соавт. [8, 9]. Значение X_a определяется по

$$X_a = L_c - X_c - U_c. \quad (7)$$

Фактически, используя те же особенности коллизийного взаимодействия, Андерсон и Йошида [3] предложили методику определения X_a , особенно удобную для нейронов с выраженной фоновой активностью. Спонтанный (или синаптически вызванный) спайк (s), распространяясь ортодромно, будет взаимодействовать с антидромным спайком, вызванным в качестве тестирующего при стимуляции пункта b или c . При этом время коллизии составит

$$I_{sc} = X_a + X_c + R_c - U_c. \quad (8)$$

Учитывая, что $I_{bc} = U_b + X_b + X_c + R_c - U_c$ и $L_b = U_b + X_b + X_a$, можно по трем параметрам I_{sc} , I_{bc} , L_b вычислить X_a согласно уравнению

$$X_a = \frac{1}{2} (I_{sc} - I_{bc} + L_b). \quad (9)$$

При вычислении X_a и X_c могут быть ошибки, связанные с погрешностью измерения. Для их исключения необходимо: определять I и R между стимулами при минимальных задержках, когда второй потенциал действия возникает в 50 % пробегов луча; в качестве дополнительного контроля точности измерений вычислять X_a при двух последовательностях стимулов в коллизийном испытании (I_{bc} , I_{cb}); руководствоваться равенством $I_{bc} - I_{cb} = R_c - R_b$ (с точностью до 0,1—0,2 мс), ибо $I_{bc} - I_{cb} = R_c - R_b + 2(U_b - U_c)$, где разность $U_b - U_c$ очень мала.

Имеют место также ошибки, связанные с различием физических условий при определении R и I . В коллизийном времени рефрактерность меньше, чем измеренная отдельно (при движении двух импульсов в одном антидромном направлении), поскольку кондиционирующий

импульс, проходя ортодромно по коллатерали (I_{bc}), увеличивает период восстановления всего пути с удалением от места тестирующей стимуляции [6]. При методе определения X_a , по Андерсону и Йошиде [3], рефрактерность проявляется одинаково в I_{sc} и I_{bc} , но из-за экстраклеточного отведения латентный период (L), измеренный по СД спайку, оказывается завышенным, что занижает значение X_a . При использовании метода Шиоды с соавт. [8, 9] указанная погрешность экстраклеточного отведения снимается в связи с определением разницы L_b L_c при вычислении X_c .

В случае внутриклеточного исследования измерения всех параметров, вводимых в вышеотмеченные уравнения, по которым определяется время проведения в отдельных участках аксонной системы (X_a , X_b , X_c), более точны и лучше контролируемы: L_b и L_c измеряются с учетом задержки в НС сегменте нейрона, R завышено на известную величину [4] и т. д.

Проведенное внутриклеточное исследование позволило выявить системный принцип организации рубро-спинальных влияний. Анализ соотношения времени распространения антидромного импульса в отдельных отрезках аксонного аппарата нейрона (X_a , X_b , X_c) показал специфику распределения возбуждения в основном стволе аксона и в его коллатералиях, идущих к различным ядрам ствола мозга. В то же время изучение соотношения таких показателей, как время, скорость и расстояние проведения импульса, обнаружило общую зависимость для всех разновидностей (согласно коллатеральности) рубро-спинальных нейронов: повышение скорости распространения импульса при увеличении расстояния между красным ядром и исследуемым образованием ствола мозга. Указанная зависимость была прослежена на примере отдельных нейронов, обладающих несколькими аксонными коллатералиями. Вытекающая из этой зависимости тенденция к синхронному прибытию импульсов к различным центрам ствола мозга, надо полагать, является одним из важных механизмов реализации системной организации рубро-спинальных влияний.

V. V. Fanardjian, Dzh. S. Sarkisyan, Yu. G. Grigoryan

ANALYSIS OF ANTIDROMIC ACTIVATION OF RUBROSPINAL NEURONS TO STIMULATION OF BRAINSTEM STRUCTURES

Summary

Patterns of axon branching of rubrospinal neurons in various brainstem structures are studied in acute experiments on cats by intracellular recording of antidromic potentials and their collision test. Peculiarities of the excitation distribution in the axon main stem and its collaterals extending to various nuclei of the brainstem are shown. It is observed on single neurons with several collaterals that there is a tendency to synchronous arrival of impulses to various brainstem centres due to increasing conductance velocity when the distance between the brainstem structures and the red nucleus is lengthened. Methodical questions of the collision test technique application are discussed.

L. A. Orbeli Institute of Physiology,
Academy of Sciences, Armenian SSR, Yerevan

Список литературы

1. Фанарджян В. В., Саркисян Дж. С., Казарян Н. К. Коллатеральное ветвление аксонов рубро-спинальных нейронов в структурах ствола мозга. — Физиол. журн., СССР, 1982, 68, № 2, с. 235—243.
2. Abzug C., Maeda M., Peterson B. W., Wilson V. J. Cervical branching of lumbar vestibulospinal axons. — J. Physiol., (Lond.), 1974, 243, N 2, p. 499—522.
3. Anderson M. E., Yoshida M. Axonal branching patterns and location of nigrothalamic and nigrocollicular neurons in the cat. — J. Neurophysiol., 1980, 43, N 4, p. 883—895.
4. Coombs J. S., Curtis D. R., Eccles J. C. The interpretation of spike potentials of motoneurons. — J. Physiol., (London), 1957, 139, N 2, p. 198—231.

5. Deniau J. M., Hammond C., Riszk A., Feger J. Electrophysiological properties of identified output neurons of the rat substantia nigra. — *Exp. Brain Res.*, 1978, 32, N 3, p. 409—422.
6. Fuller J. H., Schlag J. D. Determination of antidromic excitation by the collision test: problems of interpretation. — *Brain Res.*, 1976, 112, N 2, p. 283—298.
7. Peterson B. W., Maunz R. A., Pitts N. G., Mackel R. G. Patterns of projection and branching of reticulospinal neurons. — *Exp. Brain Res.*, 1975, 23, N 4, p. 333—351.
8. Shinoda Y., Arnold A. P., Asanuma H. Spinal branching of corticospinal axons in the cat. — *Exp. Brain Res.*, 1976, 26, N 3, p. 215—234.
9. Shinoda Y., Ghez C., Arnold A. Spinal branching of rubrospinal axons in the cat. — *Exp. Brain Res.*, 1977, 30, N 2/3, p. 203—218.
10. Shinoda Y., Yamaguchi T. The intraspinal branching patterns of fast and slow pyramidal tract neurons in the cat. — *J. Physiol.*, (Paris), 1978, 74, N 3, p. 237—238.

Лаборатория физиологии
центральной нервной системы
Института физиологии им. Л. А. Орбели
АН АрмССР, Ереван

Поступила в редакцию
13.III 1982 г.

УДК 612.822:612.825:712.826

О. Г. Баклаваджян, В. С. Еганова, А. Г. Мкртчян

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГИПОТАЛАМО-РЕТИКУЛЯРНЫХ ВЛИЯНИЙ НА АКТИВНОСТЬ НЕЙРОНОВ МОТОРНОЙ КОРЫ

Участие гипоталамуса (Г) в формировании целенаправленного поведения и регуляции соматомоторной активности реализуется благодаря взаимосвязи Г со многими структурами центральной нервной системы. Решающая роль в этих интегративных механизмах принадлежит гипоталамо-корковым связям.

В разработку проблемы гипоталамо-корковых взаимоотношений большой вклад внесли микроэлектрофизиологические исследования украинских физиологов [10—13, 16 и др.]. В ряде работ [2, 3, 14, 18, 22] изучены реакции нейронов пирамидного тракта (ПТ нейронов) и неидентифицированных нейронов сенсомоторной коры на раздражение Г. Однако в литературе нет данных о влиянии Г на активность идентифицированных кортико-рубральных (КР) нейронов соматомоторной коры. Учитывая, что Г принимает участие в регуляции сенсомоторной активности спинного мозга [5, 23, 29 и др.] и, следовательно, является важным подкорковым звеном экстрапирамидной системы мозга, представляется важным сравнительное изучение влияния Г на нейроны пирамидной и экстрапирамидной системы коры мозга. Таких данных в литературе нет. Не изучены также сенсорные свойства корковых нейронов, реагирующих на раздражение Г.

Реакции нейронов моторной коры на восходящий разряд мезэнцефалической ретикулярной формации (МРФ) изучены в ряде микроэлектрофизиологических исследований [5, 17, 24, 27, 28, 30 и др.]. Однако все еще мало данных о сравнительной эффективности восходящего разряда Г и МРФ на активность нейронов сенсомоторной коры [2, 8, 9]. Недостаточно изучены конвергентные свойства нейронов сенсомоторной коры на приток афферентных импульсов гипоталамического и ретикулярного происхождения.

Настоящая работа посвящена микроэлектрофизиологическому анализу этих вопросов, имеющих важное значение для выяснения механизма регуляции гомеостаза возбудимости нейронов коры и интеграции моторных, вегетативных, нейроэндокринных и эмоционально-мотивационных компонентов сложных реакций адаптивного поведения.

Методика исследований

Опыты проведены на кошках, наркотизированных хлоралозой (50—60 мг/кг) и обездвиженных дитилином. Для раздражения подкорковых структур применяли биполярные или монополярные электроды, которые вводили стереотаксически в задний, туберальный и передний Г и в МРФ. Для антидромной идентификации ПТ и КР нейронов пирамидный тракт продолговатого мозга и красное ядро раздражали с помощью монополярных электродов. При изучении периферического соматического рецептивного поля корковых нейронов центральные подушечки конечностей раздражали игольчатыми биполярными электродами.

Спайковую активность нейронов перикруциатной области коры регистрировали внеклеточно стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 1—2 мкм и сопротивлением 3—8 МОм, наполненными 2 М раствором цитрата калия или хлористого натрия.

Потенциалы усиливали и фотографировали с экрана двухлучевого осциллоскопа. По окончании экспериментов производили контроль локализации раздражающих электродов.

Результаты исследований и их обсуждение

При исследовании влияния электрического раздражения Г на активность нейронов перикруциатной области коры изучены реакции 150 ПТ нейронов, 52 КР и 148 неидентифицированных нейронов на одиночную стимуляцию заднего (ЗГ), туберального (ТГ) и переднего (ПГ) гипоталамуса. Установлена максимальная плотность локализации реагирующих нейронов

на глубине 1000—1750 мкм (55,1 %).

Сравнительный анализ эффективности восходящего влияния со стороны Г показал, что нейроны моторной коры более реактивны на раздражение ЗГ и ПГ. Из общего числа исследованных нейронов на раздражение ЗГ, ТГ и ПГ реагировали 240 (68,6 %), 163

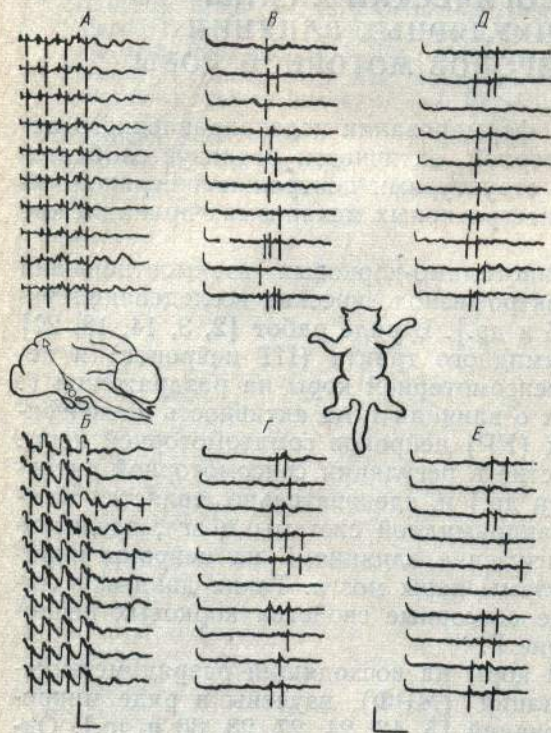


Рис. 1. Антидромные реакции ПТ нейрона в ответ на раздражение пирамидного тракта (А) и ЗГ (Б), а также импульсные реакции того же нейрона на электрокожную стимуляцию передней контралатеральной (В), передней ипсилатеральной (Д), задней контралатеральной (Г) и задней ипсилатеральной (Е) конечностей.

На схеме мозга — дивергентный ПТ нейрон с аксонным коллатералем в ЗГ. Калибровка 0,5 мВ, 5 мс для А, Б и 25 мс для В—Е.

(46,6 %) и 86 (24,6 %) единиц соответственно. При сравнительном анализе эффективности гипоталамического влияния на различные популяции нейронов перикруциатной коры установлено, что гипоталамический восходящий разряд ориентирован преимущественно на ПТ и неидентифицированные нейроны. На раздражение Г реагировало 73,3 % ПТ, 55,7 % КР и 79,1 % неидентифицированных нейронов моторной коры.

Анализ скрытых периодов реакции нейронов на раздражение Г показывает, что активация корковых нейронов может происходить моно-, олиго- и полисинаптическим путем. Интересно, что моносинаптические реакции выявлены только в популяции ПТ и неидентифицированных нейронов. Моносинаптическая реализация гипоталамических влияний на КР нейроны отсутствует. Эти данные оказались несколько неожиданными. Учитывая, что Г является одним из подкорковых структур экстрапирамидной системы мозга, а *a priori* можно было допустить наличие эффективного гипоталамического механизма активации экстрапирамидных, т. е. КР нейронов коры. Более быстрая посылка гипоталамической информации на ПТ нейроны, возможно, биологически обусловлена необходимостью экстренной модуляции активности мотонейронов спинного мозга по каналу кортикофугальных ПТ нейронов. Заслуживают внимания данные о существовании ПТ и КР нейронов с бифуркацией аксонов, коллатерали которых направлены на Г. На рис. 1 приведены осциллограммы, иллюстрирующие антидромные реакции ПТ нейронов на раздражение пирамидного тракта (А) и ЗГ (Б). Очевидно, с помощью этих нейронов запускаются кортикофугальные механизмы

контроля активности как стволовых и спинальных, так и гипоталамических нейронов, обеспечивая тем самым интеграцию различных уровней управления моторной активностью.

Некоторые нейроны перикруциатной области коры реагировали на раздражение двух или даже трех отделов Г. Такие нейроны названы нами условно «полигипоталамическими». Из общего числа исследованных нейронов моторной коры (175 из 350) (50 %) оказались

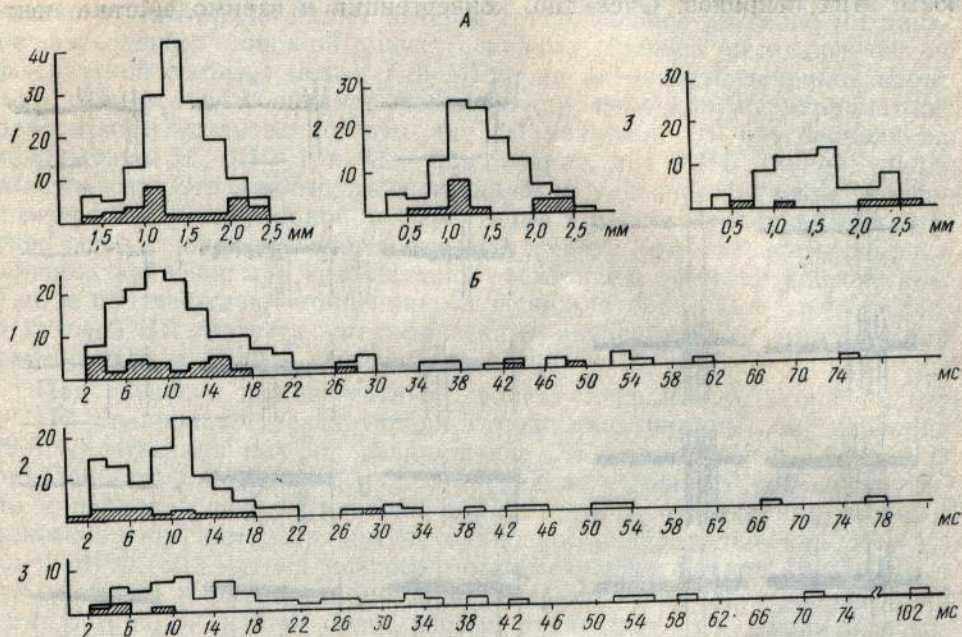


Рис. 2. Гистограммы распределения *m*- и *s*-нейронов (*s*-нейроны заштрихованы) по глубине коры (А, 1, 2, 3) и латентных периодов этих же нейронов (Б, 1, 2, 3), зарегистрированных при раздражении ЗГ (1), ТГ (2) и ПГ (3).

По горизонтали — глубина локализации нейронов в мм (А) и латентный период в мс (Б), по вертикали — число зарегистрированных нейронов.

«полигипоталамическими». Факт существования не только «моно-», но и «полигипоталамических» нейронов свидетельствует, очевидно, о конвергенции мотивационных возбуждений различного биологического значения к одним и тем же корковым нейронам, участвующим в механизмах афферентного синтеза [1].

При изучении сенсорных свойств нейронов коры, на которых ориентировано восходящее влияние Г, оказалось, что большинство нейронов моторной коры, реагирующих на раздражение Г, имеют широкое билатеральное рецептивное поле и отвечают на электрокожное раздражение нескольких конечностей. Согласно классификации Тоу и сотр. [32, 33], такие нейроны названы *m*-нейронами в отличие от так называемых *s*-нейронов, реагирующих на раздражение только одной конечности, т. е. имеющих более узкое периферическое рецептивное поле. Из 350 исследованных нейронов на электрокожное раздражение нескольких конечностей реагировали 236 (67,4 %) *m*-нейронов, на раздражение одной контралатеральной конечности — 61 (17,4 %) *s*-нейронов, ареактивными оказались 53 (15,1 %) нейрона. На рис. 1 показаны реакции «дивергентного» ПТ нейрона типа *m*, реагирующего на раздражение передней контралатеральной (рис. 1, В), передней ипсилатеральной (рис. 1, Д), задней контралатеральной (рис. 1, Г) и задней ипсилатеральной (рис. 1, Е) конечностей.

При анализе локализации *m*- и *s*-нейронов был выявлен почти одинаковый характер распределения их по поперечнику коры (рис. 2, А). Гистограммы распределения скрытых периодов реакции *m*- и *s*-ней-

ронов на раздражение ЗГ, ТГ и ПГ показывают, что *s*-нейроны разряжаются с более коротким скрытым периодом по сравнению с *m*-нейронами (рис. 2, Б). Эти гистограммы показывают также более эффективное влияние ЗГ (рис. 2, Б, 1) и ТГ (рис. 2, Б, 2) по сравнению с ПГ (рис. 2, Б, 3).

Данные о реактивности нейронов коры на гипоталамическое и электрокожное раздражение свидетельствуют о высокой конвергентной емкости этих нейронов. Очевидно, конвергенция и взаимодействие цент-

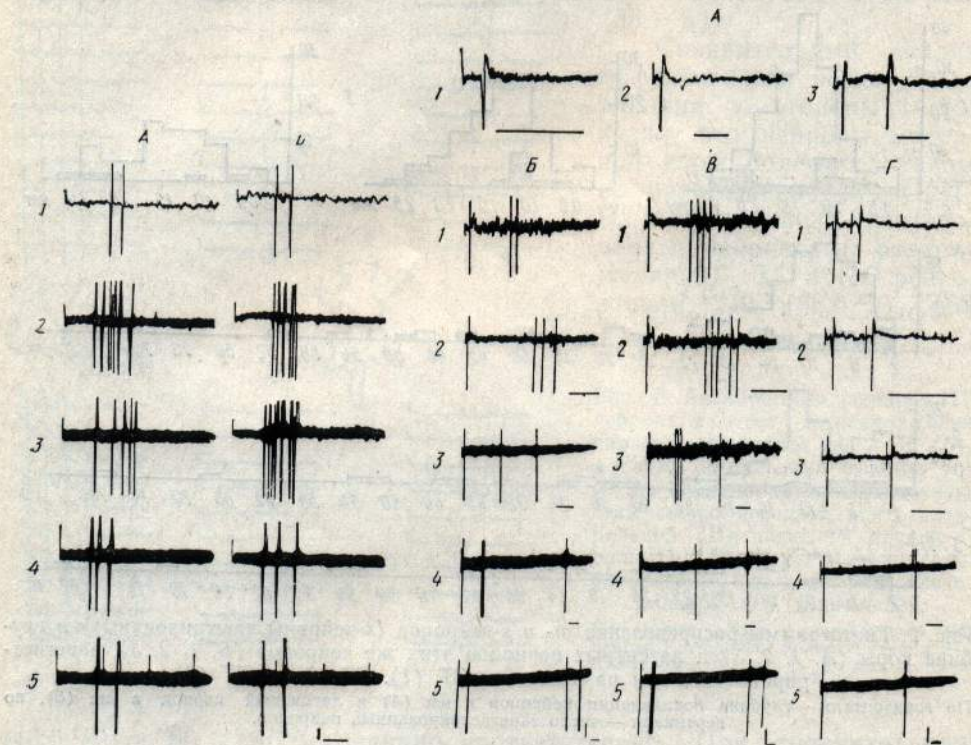


Рис. 3. Транссинаптический разряд коркового нейрона на раздражение ЗГ (А) и МРФ (Б).

А, Б: 1 — одиночный пробег луча осциллографа и 2 — суперпозиция, зарегистрированные при раздражении частотой 0,25 имп/с; 3—5 — при ритмической стимуляции частотой 1, 10 и 60 имп/с соответственно. Калибровка: время — 10 мс, амплитуда — 1 мкВ.

Рис. 4. Реакции нейрона перикруциатной области коры на раздражение ЗГ и МРФ.

А: 1—2 — антидромный ответ нейрона на раздражение ЗГ при быстрой и медленной развертке луча осциллографа; 3 — антидромный спайк на раздражение МРФ (наложение 5 пробегов луча); Б: 1—5 — реакции нейрона при парной стимуляции ЗГ с интервалами между стимулами 25, 50, 80, 180 и 300 мс; В: 1—5 — реакции нейрона при парной стимуляции МРФ с интервалами 25, 50, 80, 180 и 300 мс; Г: 1—5 — взаимодействие разномодальных стимулов с интервалами 10, 20, 50, 150 и 200 мс соответственно (раздражение ЗГ — кондиционирующее, МРФ — тестирующее). Калибровка: время — для А — 10 мс, для Б, В и Г — 20 мс; амплитуда — 500 мкВ.

ральных и афферентных потоков импульсов происходит как на корковом, так и до коркового уровня [3]. Взаимодействие гипоталамических и периферических сигналов до уровня коры указывает на возможность гипоталамической модуляции возбудимости корковых нейронов посредством регуляции притока соматостатических импульсов к ним.

Установлено, что взаимодействие гипоталамической и соматосенсорной импульсации происходит по типу «блокирования» [6]. При этом предшествующее гипоталамическое раздражение подавляло ответ на тестирующий электрокожный стимул, а кондиционирующий электрокожный стимул таким же образом подавляет ответ того же нейрона на гипоталамическое раздражение. Но возможны случаи, когда Г подавлял ответ на последующий электрокожный стимул, а последний, будучи кондиционирующим, не влиял на возникновение реакции нейрона в от-

вет на тестирующее раздражение Г, или электрокожный стимул подавлял ответ на раздражение Г, а предшествующий гипоталамический стимул не приводил к угнетению реакций на соматическую импульсацию.

В регуляции возбудимости нейронов коры и формировании механизмов интегративной деятельности этих нейронов принимает участие система гипоталамо-корковых и ретикуло-корковых взаимоотношений. В связи с этим представляет интерес сравнительное изучение механизмов восходящих влияний двух основных звеньев неспецифической афферентной системы мозга, Г и МРФ, на активность нейронов коры. При сравнительном анализе реактивности нейронов перикруциатной области коры установлено, что из 117 нейронов 110 реагировали на раздражение ЗГ (94 %) и 93 — на раздражение МРФ (88 %) транссинаптически. Эти данные, указывающие на удельное значение гипоталамической и ретикулярной афферентаций в регуляции активности нейронов коры, свидетельствуют о высокой степени эффективности разряда корковых нейронов при возбуждении восходящей афферентной системы ЗГ и не подтверждают концепцию японских авторов [31 и др.], согласно которой ЗГ является специфическим активирующим центром для архикортекса, а МРФ — для неокортекса.

При изучении конвергентных свойств нейронов установлено, что из 117 нейронов, реагирующих транссинаптически, 86 нейронов (73,5 %) отвечали как на раздражение ЗГ, так и МРФ. На рис. 3 приведены осциллограммы, иллюстрирующие наличие такой конвергенции к нейронам перикруциатной области коры, отвечавшим двойным транссинаптическим разрядом на одиночное раздражение как ЗГ (А), так и МРФ (Б). Разряд нейрона имел скрытый период 12—14 мс и был устойчив к ритмическому предъявлению стимула с частотой до 1 имп/с (рис. 3, 3). При более частых раздражениях реакции истощались (рис. 3, 4—5).

Транссинаптические реакции некоторых нейронов со скрытым периодом 2—4 мс при раздражении ЗГ и МРФ характеризовались небольшой флуктуацией скрытых периодов ответов в пределах 0,5 мс, что свидетельствует, очевидно, о моносинаптической природе коротколатентных гипоталамо-корковых и ретикуло-корковых вызванных разрядов. Данные ряда электрофизиологических [3, 7, 8, 16, 18, 22 и др.] и морфологических [19, 25, 26] исследований указывают на существование прямых гипоталамо-корковых связей. О моносинаптической связи Г со структурами неокортекса свидетельствуют и данные об антидромной активации нейронов Г при раздражении коры [4, 10, 11 и др.]. В последние годы применением современных гистохимических методик ауторадиографии [21 и др.] и ретроградного транспорта фермента пероксидазы хрена [20, 25] установлены прямые моносинаптические проекции МРФ в различные области коры мозга.

При раздражении ЗГ и МРФ большой процент реактивных нейронов перикруциатной области коры активируются антидромно и, следовательно, являются выходными кортико-гипоталамическими и кортико-ретикулярными нейронами. Из 59 нейронов, активировавшихся антидромно, 34 реагировали только на ЗГ (57,6 %), 9 — только на раздражение МРФ (15,3 %). Остальные 16 нейронов (27,1 %) отвечали антидромно на раздражение как ЗГ, так и МРФ. Установленный нами факт преобладания антидромных реакций при раздражении ЗГ свидетельствует о более выраженном кортикофугальном влиянии перикруциатной области коры на нейроны ЗГ, чем на нейроны МРФ. Данные о прямой проекции некоторых нейронов фронтальной области коры получены и рядом других авторов [4, 10, 11 и др.]. Впервые установленный нами факт об антидромной активации одного и того же коркового нейрона при раздражении как ЗГ, так и МРФ свидетельствует о

дихотомизации аксона кортикофугального нейрона и о дивергенции его коллатералей в ЗГ и МРФ. Средний скрытый период антидромных реакций нейронов коры на раздражение ЗГ составляет $2,4 \pm 0,2$ мс, ретикулярной формации — $3,2 \pm 0,3$ мс. Поскольку расстояние от ЗГ и МРФ до передней сигмовидной извилины составляет 30 и 40 мм соответственно, то скорость проведения возбуждения по волокнам кортикофугальных нейронов в среднем равна 12,5 м/с.

Представляют интерес данные об антидромном и ортодромном транссинаптическом возбуждении некоторых нейронов перикруциатной коры на раздражение ЗГ и МРФ, свидетельствующие о наличии реципрокной двусторонней связи некоторых нейронов коры с неспецифическими афферентными системами ЗГ и МРФ. Выявлены нейроны, реагирующие транссинаптически и антидромно на раздражение как ЗГ, так и МРФ. На рис. 4 приведены реакции нейрона такого типа. На осциллограммах показаны антидромные разряды с латентным периодом 2,5 мс при раздражении как ЗГ (4, А, 1—2), так и МРФ (4, А, 3). При применении парных стимулов (ЗГ+ЗГ, МРФ+МРФ) вместо фазы поствозбудительного торможения выявлялся период облегчения, который выражался в появлении транссинаптического спайка после второго антидромного потенциала действия при интервале между стимулами 25 мс (4, Б, В, 1). Торможение тестирующего антидромного потенциала действия не выявлялось и в интервале 50—300 мс при раздражении как ЗГ (4, Б, 2—5), так и МРФ (4, В, 2—5). Отсутствие у данного нейрона фазы поствозбудительного торможения выявляется и при изучении взаимодействия сигналов гипоталамического и ретикулярного происхождения. После кондиционирующего раздражения ЗГ антидромный ответ на тестирующее раздражение МРФ вызывается при интервалах между стимулами от 10 до 200 мс (4, Г, 1—5).

Итак, получены данные о высокой эффективности как гипоталамического, так и ретикулярного восходящего разрядов в активации нейронов ассоциативной области перикруциатной коры. Какова функциональная значимость влияния ЗГ и МРФ на активность нейронов моторной коры? Следует согласиться с тем, что роль МРФ в комплексном гипоталамо-ретикулярном влиянии на кору состоит в обеспечении определенного функционального состояния корковых нейронов, на фоне которого могут быть реализованы их гипоталамические мотивационные возбуждения [12].

Список литературы

1. Анохин П. К. Узловые вопросы теории функциональной системы. — М.: Наука, 1980. — 196 с.
2. Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Влияние различных отделов гипоталамуса на активность нейронов сенсомоторной зоны коры кошки. — *Нейрофизиология*, 1972, 4, № 2, с. 115—124.
3. Аствацатрян Э. Г., Мкртчян А. Г., Баклаваджян О. Г. Импульсные реакции кортико-спинальных нейронов на раздражение латерального гипоталамуса. — *Физиол. журн. СССР*, 1979, 65, № 5, с. 661—667.
4. Багдасарян К. Г. Микроэлектрофизиологическое исследование представительства афферентной системы чревного нерва в гипоталамусе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ереван, 1980. — 20 с.
5. Баклаваджян О. Г., Киприян Т. К. Анализ влияния гипоталамуса на моно- и полисинаптические потенциалы спинного мозга и на электрокортикограмму. — *Физиол. журн. СССР*, 1967, 53, № 4, с. 506—513.
6. Воронин Л. Л., Скребицкий В. Г., Шаронова И. Н. Микроэлектродные исследования конвергенции сигналов разных сенсорных модальностей на нейронах головного мозга. — *Успехи физиол. наук*, 1971, 2, № 1, с. 116—173.
7. Джангиров П. Л. Исследование функциональной организации гипоталамокортикальной системы интеграции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Л., 1979. — 20 с.
8. Еганова В. С., Баклаваджян О. Г., Худоян Е. А. Сравнительная характеристика гипоталамо-корковых и ретикуло-корковых вызванных потенциалов. — *Физиол. журн. СССР*, 1978, 64, № 10, с. 1361—1371.

9. Зилев В. Г. Сравнительная характеристика корково-подкорковых взаимоотношений в структуре мотиваций различного биологического качества: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1978. — 32 с.
10. Казаков В. Н., Кравцов П. Я. Реакции нейронов ядер гипоталамуса на раздражение фронтобазальных отделов неокортекса. — *Нейрофизиология*, 1978, 10, № 1, с. 44—53.
11. Кравцов П. Я. О роли кортикофугальных влияний в нейронной деятельности гипоталамических структур: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Донецк, 1976. — 21 с.
12. Макаренко А. Ф., Великая Р. Р., Ильин В. Н. К вопросу о гипоталаморетикулярном взаимоотношении в регуляции нейронной активности зрительной коры головного мозга. — В кн.: *Проблемы физиологии гипоталамуса*. Киев, 1978, с. 27—34.
13. Макаренко А. Ф., Златин Р. С., Ройтуб В. А., Великая Р. Р. Гипоталамо-кортикальные влияния. — Киев: Наук. думка, 1980. — 245 с.
14. Маркевич В. А., Воронин Л. Л. Синаптические реакции нейронов сенсомоторной коры на раздражение эмоционально значимых мозговых структур. — *Журн. высш. нерв. деятельности*, 1979, 29, № 6, с. 1248—1257.
15. Рябинина М. А. Функциональные связи ретикулярной формации с сенсомоторной и лимбической корой кролика. — В кн.: *Основные проблемы электрофизиологии головного мозга*. М.: Наука, 1974, с. 212—222.
16. Сторожук В. М. Функциональная организация нейронов соматической коры. — Киев: Наук. думка, 1974. — 270 с.
17. Akimoto H., Saito Y. Synchronizing and desynchronizing influences and their interactions on cortical and thalamic neurons. — In: *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier, 1966, 21A, p. 323—351.
18. Arikuni T. Inhibitory potentials produced in cortical cells by stimulation of the lateral hypothalamus in rabbits. — *Brain Res.*, 1976, 111, N 1, p. 41—52.
19. Arikuni T., Ban Jr. Subcortical afferents to the prefrontal cortex in rabbits. — *Exp. Brain Res.*, 1978, 32, N 1, p. 69—75.
20. Bentivoglio M., Macchi G., Rossini P., Tempesta E. Brain stem neurons projections to neocortex — a HRP study in the cat. — *Exp. Brain Res.*, 1978, 31, N 4, p. 489—498.
21. Bobillier P., Sequin S., Petitjean F. et al. The raphe nuclei of the cat brain stem: a topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. — *Brain Res.*, 1976, 113, N 3, p. 449—486.
22. Canedo A., Mariotti M., Schieppatti M., Mancía M. Hypothalamic and amygdaloid influences upon sensorimotor cortical neurons. — *Brain Res.*, 1978, 158, N 1, p. 223—228.
23. Feldman S., Wagman J. Hypothalamic effects on spinal reflexes and their alteration by pentobarbital. — *Exp. Neurol.*, 1962, 5, N 3, p. 250—265.
24. Inubushi S., Kobayashi T., Oshima T., Torii S. Intracellular recordings from the motor cortex during EEG arousal in unanaesthetized brain preparations of the cat. — *Jap. J. Physiol.*, 1978, 28, N 2, p. 669—688.
25. Itoh K., Mizuno N. Direct projections from the mesodiencephalic midline areas to the pericruciate cortex in the cat: on experimental study with the horseradish peroxidase method. — *Brain Res.*, 1976, 116, N 3, p. 492—497.
26. Kievit J., Kuypers H. G. J. Basal forebrain and hypothalamic connections to frontal and parietal cortex in the Rhesus monkey. — *Science*, 1975, 187, № 4177, p. 660—662.
27. Klee M. R. Different effects on the membrane potential of motor cortex units after thalamic and reticular stimulation. — In: *The Thalamus*. New York: Columbia Univ. press., 1966, p. 287—317.
28. Kumar V. M., Mariotti M., Schieppatti M. et al. Postsynaptic changes in sensorimotor cortical neurons during brain stem reticular activation. — *Brain Res.*, 1979, 163, N 1, p. 156—160.
29. Murphy J. P., Gellhorn E. The influence of hypothalamic stimulation on cortically induced movements and on action potentials of the cortex. — *J. Neurophysiol.*, 1945, 8, N 6, p. 341—364.
30. Spehlman R., Daniels J. C. The effects of reticular stimulation on the firing rate of neurons in the pericruciate cortex of cats. — *Brain Res.*, 1972, 48, p. 370—374.
31. Tokizane T. H., Kawamura H., Yamamura G. Hypothalamic activation upon electrical activities of paleo- and archicortex. — *J. Neurol. medico-chirurgia*, 1960, 2, N 1, p. 73—86.
32. Towe A. L., Patton H. P., Kennedy T. T. Properties of the pyramidal system in the cat. — *Exp. Neurol.*, 1963, 8, N 3, p. 220—238.
33. Towe A. L., Patton H. P., Kennedy T. T. Response properties of neurons in the pericruciate cortex of the cat following electrical stimulation of the appendages. — *Exp. Neurol.*, 1964, 10, N 4, p. 325—344.

УДК 612.822:612.827:612.826

Н. В. Братусь, В. М. Мороз

КОНВЕРГЕНЦИЯ ИМПУЛЬСОВ НА НЕЙРОНАХ КОРЫ МОЗЖЕЧКА ПРИ РАЗДРАЖЕНИИ БАЗАЛЬНЫХ ГАНГЛИЕВ

При характеристике надсегментарных центров вопрос о взаимодействии между ними как неперменном условии реализации принципа системности в целостном организме в процессе выполнения любой рефлекторной реакции любого поведенческого акта привлекает внимание и требует дальнейшего изучения.

Мы исследовали влияние стриатума на нейроны (Н) коры мозжечка. Оба этих отдела причастны к настройке и регулированию движений, в частности их инициации [11, 13, 14, 19, 20]. В нашей предыдущей работе [1] была представлена характеристика импульсных реакций (ИР) нейронов коры мозжечка при раздражении хвостатого ядра (ХЯ), бледного шара (БШ), черной субстанции (ЧС). Для более полного представления о месте и значении каждого из ядер стриопаллидарной системы и взаимоотношениях между ними в установлении связей с мозжечком были выполнены эксперименты с оценкой конвергенции. Для этого регистрировали ИР одного и того же Н коры мозжечка при раздражении ХЯ, БШ, ограда (Ог), скорлупы (Ск), а также ЧС.

Методика исследований

Опыты проведены на кошках в условиях хлоралозо-нембуталового наркоза. Регистрацию импульсных реакций нейронов коры мозжечка в простой дольке и парамедиальных долях осуществляли внеклеточно с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных 3 М раствором KCl с диаметром кончика 1—3 мкм. Отведение производили с помощью осциллографа С1-18 с усилителем УБП-02 на входе. Клетки Пуркинье идентифицировали электрофизиологически [15, 16]. Расчеты координат для введения раздражающих электродов производили по атласу Джаспера и Аймон-Марсана [17]. Применяли прямоугольные электрические стимулы длительностью 0,1—0,3 мс, одиночные или парные силой, равной двум порогам.

Результаты исследований

Зарегистрирована импульсная активность 91 Н коры мозжечка. Из них реагирующими (как фазно, так и тонически) оказалось 53 (58,3 %). Распределение Н по вариантам избранных раздражений представлено в табл. 1. О количестве реагирующих Н на каждое раздражение с учетом для фазных реакций клеток Пуркинье (КП) латентного периода (ЛП) и способа активирования можно судить по табл. 2.

Как видно из таблиц, один и тот же Н коры мозжечка может реагировать на раздражение нескольких ядер, что свидетельствует о высокой степени конвергенции. Вместе с тем по отношению к разным ядрам она неодинакова. Если оценивать удельный вес реагирующих Н коры мозжечка по отношению к общему числу зарегистрированных при раздражении каждого из ядер, то порядок распределения их будет следующим: ХЯ, БШ, Ск, Ог, ЧС. Если же учитывать процентное отношение Н, реагирующих по фазному типу в сравнении с общим количеством реагирующих при раздражении тех же ядер, то распределение изменится, так что первым окажется ЧС, затем БШ, Ог; ХЯ и Ск вслед за ними займут равное положение. Последний принцип помогает определить значение функционально и структурно организованных связей с корой мозжечка для каждого ядра. Тонические же реакции осуществ-

вляются за счет вовлечения в активность дополнительных структур и связей. Этим объясняется нерегулярность и электрографическая изменчивость таких реакций. Вероятно, ХЯ в большей мере располагает влияниями на такие связи.

Таблица 1

Характеристика ответоспособности нейронов коры мозжечка при раздражении ядер и нервов

Раздражаемые структуры	Зарегистрировано нейронов	Из них отвечающих на раздражения						
		ХЯ	БШ	ЧС	Ск	Ог	БН	ПН
ХЯ, БШ, ЧС, СК, Ог,								
БН, ПН	11	6	5	5	4	3	4	4
ХЯ, БШ, ЧС	19	10	8	5				
ХЯ, ЧС, Ск, Ог	7	5		1	3	3		
ХЯ, БН, ПН	6	4						3
ЧС, БН, ПН	6			1			4	3
БШ, Ск, Ог, БН	4		4		2	2	1	

Таблица 2

Характеристика реакций нейронов коры мозжечка при раздражении ядер и нервов

Раздражаемая структура	Количество нейронов на которых испытано раздражение	Реагирующих нейронов								
		Всего		По тоническому типу		По фазному типу				
		количество	%	количество	%	количество	%	ЛП, $M \pm m$ (мин—макс)	комплексный разряд	простой разряд
ХЯ	43	25	58	14	56	11	44	$9,7 \pm 1,38$ (5—18)	6	5
БШ	34	17	50	8	47	9	53	$9,0 \pm 1,8$ (5—20)	6	3
ЧС	43	12	28	3	25	9	75	$7,5 \pm 1,34$ (5—10)	7	2
Ск	22	9	41	5	56	4	44	$10,3 \pm 3,2$ (5—15)	2	2
Ог	22	8	36,3	4	50	4	50	$8,9 \pm 3,4$ (5—18)	2	2
БН	23	13	56,5	7	54	6	46	$17,0 \pm 2,1$ (12—24)	2	4
ПН	22	11	50	6	55	5	45	$19,9 \pm 3,8$ (11—28)	1	4

Среди других показателей, отличающих ответоспособность Н коры мозжечка при раздражении отдельных ядер, имеет место разная интенсивность реакций, даже при электрографической их однотипности (рис. 1). В их числе количество компонентов «оп»-эффекта, наличие и продолжительность тормозной паузы, а также посттормозной активации, способность к повторному воспроизведению реакций.

Выраженность комплексного разряда была, как правило, наибольшей при раздражении ЧС. На рис. 1 видно, что в составе реакции Н при раздражении ЧС вслед за спайком возникает три низковольтных высокочастотных компонента, а при раздражении БШ — только один. Как известно [15], низковольтные компоненты комплексного разряда связаны с дендритной активностью КП. Следовательно, по этому показателю интенсивность влияний ЧС на дендриты КП является наибольшей. В реакциях при раздражении Ог дендритная активность КП могла

предшествовать спайковому разряду и в соответствии с данными Никольсона и Ллинаса [21] быть источником такового. Это можно расценить как показатель первостепенности влияний, исходящих от Ог на дендриты КП, при этом от других ядер первичным является воздействие по входу лазающих волокон на сомю этих клеток.

Способность к ритмическому воспроизведению реакций при раздражении БШ и ЧС у одного и того же Н была выше, чем при раздра-

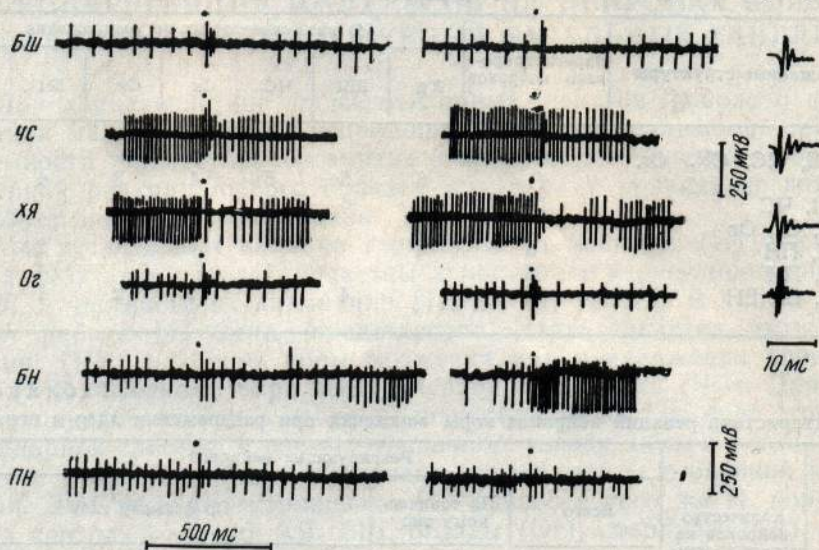


Рис. 1. Внеклеточно зарегистрированные реакции клеток Пуркинье коры мозжечка при раздражении бледного шара (БШ), черной субстанции (ЧС), хвостатого ядра (ХЯ), ограда (Ог), а также блуждающего (БН) и плечевого (ПН) нервов.

Отметка раздражения — точки сверху.

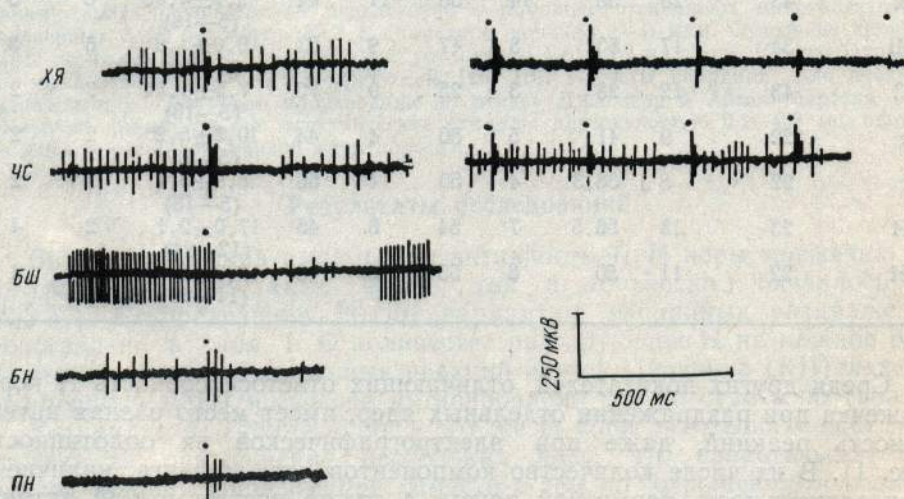


Рис. 2. Импульсные реакции нейронов коры мозжечка при одиночных и ритмических раздражениях.

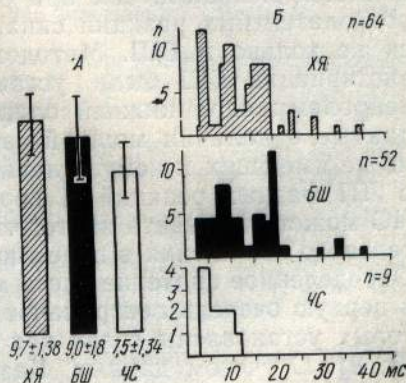
Обозначения см. рис. 1.

жении ХЯ. По реакциям Н, представленным на рис. 2, при раздражении ЧС видно стабильное воспроизведение ритма 4/с; при раздражении с такой частотой ХЯ ответы утрачивают регулярность. Это может свидетельствовать в пользу неодинакового количества синаптических перерывов в составе связей мозжечка с разными ядрами, либо разного отношения этих связей и тормозящим интернейронам коры мозжечка.

Что касается продолжительности послеразрядовой тормозной паузы, то закономерности в зависимости от раздражаемого ядра не выявлено. Непостоянство этой величины объясняют рядом причин, в том числе изменениями ритма разрядов клеток зернистого слоя (главного источника возбуждения в коре мозжечка), а также состоянием тормозящих интернейронов [10].

По такому показателю, как электрографическое выражение реакции за счет афферентного выхода, активирующего КП, раздражаемые ядра следует разделить на две группы. При раздражении ЧС, БШ, ХЯ преобладающим типом фазных реакций являлись комплексные разряды, связанные с активированием КП по входу, образованному лазащими волокнами (рис. 1, 2). Реакции простыми разрядами, отражающие поступление импульсов по входу, образован-

Рис. 3. Латентные периоды реакций нейронов коры мозжечка при раздражении ХЯ, БШ, ЧС. А — усредненные данные продолжительности ЛП, Б — гистограммы распределения ЛП.



ному мшистыми волокнами, составляли при раздражении ЧС 22, БШ—33, ХЯ—45 %. При стимуляции Ог и Ск предпочтения какому-либо из афферентных входов не выявлено.

При электрографической однотипности ИР КП на раздражения ХЯ, БШ, ЧС следует полагать, что идущие от них связи конвергируют в основном прецеребеллярно: при реакциях комплексными разрядами — на Н ядер нижней оливы. Дальнейший путь к коре мозжечка является общим, с учетом представления, что к каждой КП может подходить только одно лазащее волокно [22]. Конвергенция афферентов на уровне КП имеет место, когда реакции на раздражение указанных ядер реализуются через разные афферентные входы и проявляются у одной и той же единицы простым и комплексным разрядами.

Другим показателем может быть разная очередность возникновения в составе комплексного разряда высокочастотного спайка и низкочастотных высокочастотных осцилляций как отражение аксономатической аксодендритной связи лазащего волокна с одной и той же КП, что иллюстрировалось выше (рис. 1). Тем самым подтверждается возможность синаптических окончаний нескольких лазащих волокон на одной КП [12]. Как видно, раздражение блуждающего нерва у той же КП вызывало ответ простыми спайками. Это отражает активацию еще одного синапса той же КП с участием входа, образованного мшистыми волокнами. При том, что раздражение нервов могло вызывать как простые, так и комплексные вызванные разряды, первые возникали чаще, чем при раздражении ядер, и особенно в результате раздражения блуждающего нерва (рис. 1, 2).

О взаимоотношениях между ХЯ, ЧС, БШ на пути к ядру нижней оливы как основному переключающему прецеребеллярному ядру для них позволяет судить сопоставление ЛП реакций Н коры мозжечка при раздражении этих ядер (рис. 3). Самым коротким ЛП является при раздражении ЧС. Исходя из этого можно допустить, что ЧС является одним из реле от ХЯ к мозжечку, а может быть и от БШ [18]. Разница в ЛП соответствует продолжительности одной синаптической задержки. Тем не менее она не является высоко вероятной ($p > 0,05$).

Роль БШ в передаче каудатных импульсов на пути к коре мозжечка также правомочна, во всяком случае, для части Н, поскольку ЛП

реакций Н при раздражении и этого ядра мог быть короче, чем при раздражении ХЯ. Это согласуется с представлениями о роли паллидума как релейного «неспецифического звена» по отношению к неостриатуму, которое обеспечивает прохождение импульсов в двух направлениях — не только в восходящем к таламо-кортикальному уровню, но и в нисходящем, к стволу [9]. Однако из сопоставления гистограмм ЛП реакций Н коры мозжечка при раздражении ХЯ и БШ видно, что удельный вес Н, реагирующих на раздражение БШ с коротким ЛП, является меньшим, чем при раздражении ХЯ. Следовательно, для коротколатентных реакций синаптические перерывы могут осуществляться не только в БШ. Методом экспериментальной дегенерации после экстирпации БШ были установлены моносинаптические связи его с нейронами ядра нижней оливы [3]. Необходимо, однако, учитывать данные о наличии мощной сети волокон, следующих через паллидум, но не имеющих к нему отношения [5]. Низкая достоверность различий в ЛП фазных реакций Н коры мозжечка при раздражении ХЯ, БШ, ЧС может указывать на то, что ни БШ, ни ЧС не занимают исключительного положения в переключении связей на пути от ХЯ к мозжечку. Определенное значение здесь могут иметь ядра таламуса, по-видимому, в первую очередь вентральное латеральное и неспецифические, для которых установлены связи как со стриатумом [2, 6], так и мозжечком [7, 8]. С учетом данных Казакова и Долгополова [4], определенное значение должны иметь и ядра ствола.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о наличии тесных функциональных связей мозжечка с базальными ганглиями, а также о конвергенции влияний последних как на нейронах коры мозжечка, так и на пути к нему.

Учитывая роль мозжечка и базальных ядер в регуляции движений, установленные связи между ними могут иметь существенное значение в плане согласованного участия этих структур в моделировании движений.

N. V. Bratus, V. M. Moroz

IMPULSE CONVERGENCE ON CEREBELLAR CORTEX NEURONS UNDER STIMULATION OF BASAL GANGLIA

Summary

Extracellular neuron reactions of the cerebellar cortex under stimulation of the striopallidal nuclei complex (n. caudatus, globus pallidus, claustrum, putamen) as well as substantia nigra have been investigated on cats under chloralose-nembutal narcosis. Judging by the latent period of the reactions, all of them are polysynaptic, arising in the same cerebellar cortex zones (1. simplex, tuber vermis, 1.1. paramediani). Response of the same neurons under stimulation of different nuclei is an indication of convergence occurring both precerebellarly and on the cerebellar cortex neurons.

Список литературы

1. Братусь Н. В., Мороз В. М. Реакции нейронов коры мозжечка кошки при раздражении хвостатого ядра, бледного шара и черной субстанции. — *Нейрофизиология*, 1978, 10, № 4, с. 375—384.
2. Гусельников В. И., Изнак А. Ф., Мухаметов Л. М. Колебания мембранного потенциала клеток хвостатого ядра и таламуса крысы на фоне барбитуровых веретен. — *Физиол. журн. СССР*, 1973, 59, № 6, с. 875—881.
3. Дзугаева С. Б., Сорокин В. А. Стрио-паллидо-рубро-оливарные пути у кошки и человека. — В кн.: *Функционально-структурные основы системной деятельности и механизмы пластичности мозга*. М., 1976, вып. 4, с. 311—321.
4. Казаков В. Н., Долгополов А. И. Кортикофугальные влияния на активность варолиевого моста. — *Нейрофизиология*, 1980, 12, № 4, с. 358—367.
5. Коротченко В. В. Особенности миелино- и цитоархитектоники паллидума кошки. — *Нейрофизиология*, 1979, 11, № 4, с. 321—328.
6. Олешко Н. Н., Березовский В. К. Роль хвостатого ядра в развитии вызванной синхронизированной активности. — *Нейрофизиология*, 1977, 9, № 3, с. 253—262.

7. Соловйова Л. О. Электричні реакції кори мозочка при подразненні різних груп ядер таламуса. — Фізіол. журн., 1976, 22, № 6, с. 828—829.
8. Соловйова Л. О. Электричні реакції кори мозочка при подразненні вентролатерального ядра таламуса. — Фізіол. журн., 1975, 21, № 3, с. 343—350.
9. Черкес В. А., Олешко Н. Н., Луханина Е. П. и др. Физиологическая роль отдельных ядер базальных ганглиев. — В кн.: Тез. докл. 13 съезда Всесоюз. физиол. о-ва им. И. П. Павлова, посвящ. 150-летию со дня рождения И. М. Сеченова. Л., 1979, т. 2, с. 70—71.
10. Bell C. C., Grimm R. J. Discharge properties of Purkinje cell receptor on single and double microelectrodes. — J. Neurophysiol., 1969, 32, N 6, p. 1044—1055.
11. Brooks V. B. Some examples of programmed limb movements. — Brain Res., 1974, 71, N 2, p. 299—309.
12. Curtis S., Bell C. C., Tadashi Kawasaki. Relations among climbing fiber responses of nearly Purkinje cells. — J. Neurophysiol., 1972, 35, N 1, p. 155—169.
13. DeLong M. R. Activity of basal ganglia neurons during movements. — Brain Res., 1972, 40, N 1, p. 127—135.
14. Dolbakyan E. E., Hernandez-Mesa N., Bures L. Skilled forelimb movements and unit activity in motor cortex and caudate nucleus in rats. — Neuroscience, 1977, 2, N 1, p. 73—80.
15. Eccles J. C., Ito M., Szentagothai J. The cerebellum as a neuronal machine. — Berlin etc. 1967.—355 p.
16. Ferin M., Grigorian R. A., Strata P. Effetti di stimolazioni vestibolari sull'attività delle cellule di Purkinje del cervelletto di gatto. — Arch. Fisiol., 1970, 68, N 1, p. 50—61.
17. Jasper H., Ajmon-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. — Nat. Res. Council of Canada, Ottawa, 1954.—79 p.
18. Ganzales-Vegas Y., Pardey B. A. Presynaptic action of dopamine on globus pallidus afferents to substantia nigra in the rat. — Neurosci. Lett., 1979, 14, N 1, p. 77—85.
19. Hernandez-Mesa N., Bures J. Skilled forelimb movements and unit activity of cerebellar cortex and dentate nucleus in rats. — Physiol. Bohemosl., 1978, 27, N 3, p. 199—208.
20. Kornhuber H. H. Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions. — In: The Neurosciences; Third study program. Cambridge, 1974, p. 267—280.
21. Nicholson C., Llinas R. Field potentials in the alligator cerebellum and theory of their Relationship to Purkinje cell dendritic spikes. — J. Neurophysiol., 1974, 34, N 4, p. 509—527.
22. Oscarsson O., Uddenberg N. Some topic termination of spinocerebellar path. — Brain Res., 1966, 3, N 2, p. 204—207.

Кафедра нормальной физиологии
Винницкого медицинского института

Поступила в редакцию
25.V 1981 г.

УДК 612.822.3

Ф. П. Ведяев, Н. И. Величко, О. Ю. Майоров, Л. В. Чернобай

ЭМОЦИОНАЛЬНЫЕ СТРЕССЫ И ИХ РОЛЬ В ЦЕРЕБРО-ВИСЦЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЯХ

Одной из актуальных проблем современной нейрофизиологии является исследование физиологических механизмов возникновения, развития и купирования эмоционально-стрессовых состояний организма [1]. Мы изучали электрофизиологические, сердечно-сосудистые и эндокринно-вегетативные корреляты, сопровождающие синдром нейрогенного эмоционального стресса.

Одной из задач наших исследований является разработка моделей экспериментальных эмоциональных стрессов [2]. Особенностью этих исследований является моделирование ситуаций, в которых напряжению подвергаются, прежде всего интегративные системы мозга. Ранее [2, 3, 4] нами были разработаны некоторые модели эмоциональных стрессов: 1) модель экспериментального стресса как результат пролонгированной (подпороговой) электростимуляции отрицательных эмоциональных зон лимбической системы мозга; 2) модель условнорефлекторного отрицательно-эмоционального состояния; 3) модель, названная нами «конфликт афферентных возбуждений»; 4) «стресс ожидания»; 5) длительная гипокинезия как модель эмоционального стресса; 6) сочетанное воздействие гипокинезии и нейрогенного стресса.

В условиях этих моделей на крысах, кроликах и кошках исследовали различные функциональные системы: лимбико-кортикальную систему головного мозга; сердечно-сосудистую систему (электрокардиографические корреляты сердечной деятельности, коронарный кровоток, артериальное давление; гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (кортикостерон, адреналин, норадреналин).

В результате проведенных исследований установлено, что на примере перечисленных моделей эмоциональных стрессов происходят глубокие функциональные сдвиги в биоэлектrogenезе лимбико-кортикальной системы головного мозга. Эти модели одновременно сопровождаются отчетливыми кардиоваскулярными сдвигами и гормональными коррелятами.

В настоящем сообщении представлены новые данные, касающиеся сердечных и гормональных коррелятов некоторых разрабатываемых нами моделей эмоционального стресса. Особое внимание при этом уделялось выявлению факторов индивидуальной устойчивости или предрасположенности к стрессу.

При сочетанном воздействии гипокинезии и нейрогенного стресса исследовали сердечные корреляты этой модели эмоционального стресса, а также возможные индивидуально-типологические вариации предрасположенности и резистентности организма к стрессорным факторам.

Типологические особенности нервной деятельности подопытных животных изучали с помощью модифицированной нами методики «открытого поля». Гипокинезию воспроизводили помещением животных в тесные клетки-патроны из плексигласа на 15, 30, 60 и 90 сут, по истечении которых животных подвергали воздействию стрессорных раздражителей в течение 4 ч. Экспериментальный нейрогенный стресс воспроизводили на модели «конфликт афферентных возбуждений». Суть модели состояла в следующем. В качестве факторов, способствовавших возникновению эмоционально-стрессового состояния, использовали экстероцептивные раздражители (свет, звук, электрический

ток), предъявление которых осуществляли по составленной нами программе, предполагавшей неопределенный характер чередования применяемых раздражителей, подкрепление и неподкрепление их электрическим током. В результате у животного возникают трудности для формирования временных адаптивных связей, что является основным

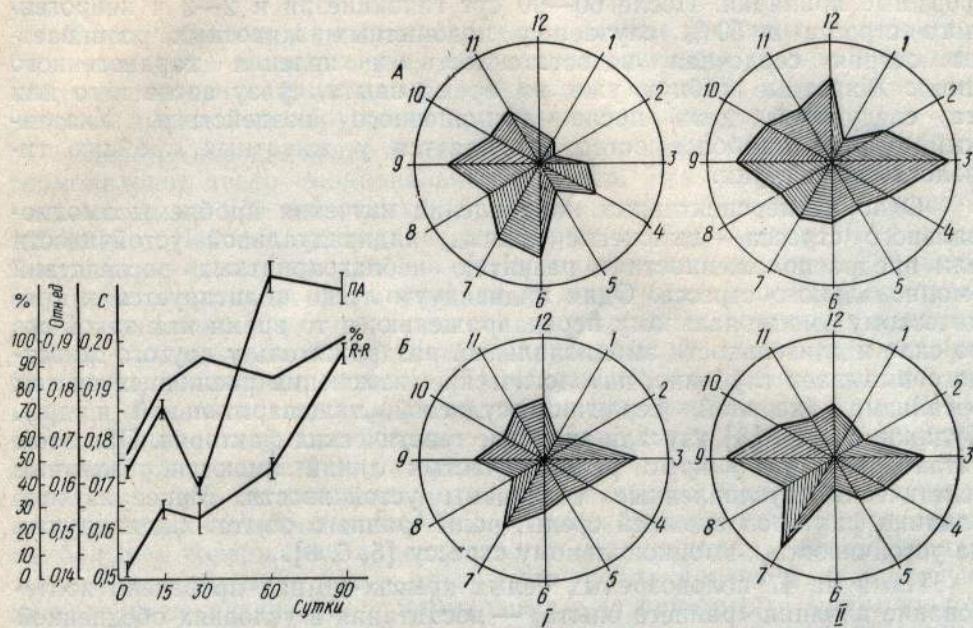


Рис. 1. Длительность интервала R—R, (в с), частота возникновения (в %) и выраженность синусовой аритмии ПА (в отн. ед.) на фоне длительной гипокинезии (в сут) разных сроков.

Рис. 2. Динамика показателей ЭКГ в процессе формирования эмоционального стресса «ожидания» в зависимости от условия развития в онтогенезе.

Прямые, пересекающиеся в центре круга,— векторы, на которых отложены значения параметров ЭКГ: 1—индекс аритмии; 2—систолический показатель; 3—систолический индекс; 4—индекс Макруса; 5—индекс Гросса; 6—индекс Лепешкина; 7—величина смещения сегмента ST_{II}; 8—амплитуда T_I; 9—амплитуда T_{II}; 10—амплитуда T_{III}; 11—амплитуда P_{II}; 12—частота сердцебиений. А—животные, развивающиеся в обычных условиях, Б—животные, развивающиеся в условиях изоляции. I—исходная ЭКГ, II—ЭКГ на фоне стресса «ожидания».

условием для возникновения эмоционально-стрессового состояния. Динамику сердечных реакций изучали электрокардиографически в стандартных и усиленных отведениях от конечностей в свободном поведении животных.

Показано, что динамика сердечных реакций на фоне длительной гипокинезии разных сроков имеет свою стадийность (рис. 1). Так, уже на 15 сут ограничения двигательной активности развивается нарушение регуляторных процессов сердечной деятельности, разнонаправленное у животных всех трех выделенных нами типологических групп. С увеличением экспозиции гипокинезии у всех животных отмечается превалирование ваготонии, на фоне которой развивается нарушение физиологических свойств сердечной мышцы: понижается возбудимость, ухудшается проводимость и автоматия, что проявляется в различных типах аритмий. Электрокардиографическая картина нарушений сердечной деятельности позволяет диагностировать ишемические поражения миокарда, которые носят диффузный или очаговый характер. Выраженность этих поражений увеличивается по мере увеличения экспозиции гипокинезии, что подтверждается данными гистологических исследований, проведенных по методикам Ван-Гизона и Ли.

Эмоциональный стресс на ранних стадиях гипокинезии вызывает мобилизацию компенсаторных механизмов сердечной деятельности,

нарушенной в результате гипокинезии — ритм сердца становится более стабильным, нормализуется форма зубцов электрокардиограммы и их вольтаж. Эмоциональный стресс на более поздних сроках гипокинезии приводит к истощению защитных свойств сердечной мышцы. При этом уже на первых циклах стрессовой программы возникают эпилептиформные припадки. После 60—90 сут гипокинезии и 2—3 ч нейрогенного стресса в 50 % случаев у подопытных животных развивается острая сердечная недостаточность и явления кардиогенного шока. Животные гибнут уже во время опыта, сразу после него или на следующий день после примененного воздействия. Указанный эффект наиболее остро проявляется у животных крайних типологических групп.

Одно из перспективных направлений изучения проблемы эмоционального стресса — выяснение причин индивидуальной устойчивости или предрасположенности к развитию неблагоприятных последствий эмоционального стресса. Один индивидуум легко адаптируется к хроническому эмоциональному перенапряжению, в то время как такой же по силе и длительности эмоциональный раздражитель у другого животного вызывает глубокие патологические изменения различных систем организма (нервной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и др.). Судаков с сотр. [8] изучали значение генетических факторов. При этом установлено, что у крыс разных чистых линий имеются различные генетически обусловленные механизмы устойчивости. Менее изучено влияние факторов внешней среды, роль «раннего опыта» индивидуума на устойчивость к эмоциональному стрессу [5, 6, 8].

Нами на 47 половозрелых белых крысах-самцах проведено исследование влияния «раннего опыта» — воспитания в условиях обедненной внешней среды (изоляции от родителей и сверстников с 21-дневного возраста) на характер адаптации сердечно-сосудистой системы к эмоциональному стрессу (использовалась модель стресса «ожидания» [3]). Предпосылкой для изучения этой модели послужило то обстоятельство, что в жизни современного человека часто возникают состояния нервно-психического напряжения, связанные с ожиданием высокозначимых или угрожающих событий. Для воспроизведения феномена «ожидания» мы применяли комбинацию электрокожного, звукового и светового воздействия через равные промежутки времени, создавая тем самым возможность для прогнозирования животными последовательности применяемых раздражителей [3]. Электрокардиограмму регистрировали в трех стандартных и трех усиленных отведениях (aVR , aVL , aVF). Анализ сердечной деятельности показал, что эмоциональное напряжение — ожидание неприятного события — вызывает выраженные изменения сердечно-сосудистой системы. Типичными реакциями сердечно-сосудистой системы на стресс «ожидания» у большинства животных, развивавшихся в обычных условиях, являются (рис. 2): тахикардия (с 295 до 374—402 уд/мин), увеличение времени деполяризации предсердий, значительное увеличение систолического показателя, небольшое смещение вниз сегмента ST , электрическая ось сердца не изменялась. Животные, формирование высшей нервной деятельности которых происходило в условиях обедненной внешней среды, реагировали на эмоциональный стресс «ожидания» совершенно иначе. Типичной реакцией сердца была относительная брадикардия (с 338 до 308 уд/мин, $p < 0,01$), неизменность систолического показателя ($p > 0,05$), дискордантность сегмента ST , увеличение амплитуды и симметрия зубца T , отмечалось уменьшение индекса аритмии. У отдельных животных этой группы наблюдалась выраженная аритмия и экстрасистолия. Как следует из приведенных данных, у животных, развивавшихся в изоляции, отмечается тенденция к развитию коронарной недостаточности вследствие гипоксии или ишемии миокарда. Эти изменения соответствуют, по-видимому, первому —

ангиоспастическому периоду ишемической болезни [9]. Животные, развивавшиеся в изоляции, характеризовались также более высоким уровнем двигательной активности «неспецифической возбудимости» [10] в тесте «открытого поля». По данным ЭКГ исходная частота сердечбиений у таких крыс выше, чем у животных, развивавшихся в обычных условиях.

Таким образом, как показали наши данные, дефицит внутривидовых контактов в онтогенезе, обедненная внешняя среда являются неблагоприятными факторами, предрасполагающими к развитию церебро-висцеральных нарушений при эмоциональном стрессе.

Специальное внимание в наших исследованиях было обращено на гормональное звено эмоционального стресса. Эта серия исследований поставлена на 270 животных — крысах-самцах линии Вистар, массой 180—230 г. Изучено содержание некоторых катехоламинов (КА) — адреналина и норадреналина — в ткани надпочечников, сердца и гипоталамуса в процессе формирования у животных эмоционально-стрессового синдрома в условиях модели «конфликт афферентных возбуждений». Содержание КА в тканях определяли: 1) флуориметрически; 2) триоксинидоловым методом [7]. Интенсивность флуоресценции измеряли с помощью спектрофотометра фирмы «Hitachi» (Япония). Проведенные исследования показали, что у животных, не подвергавшихся воздействию раздражителей (контрольная группа), четко прослеживались индивидуально-типологические особенности содержания тканевых катехоламинов. Так, в ткани надпочечников достоверно наибольшее содержание адреналина и норадреналина обнаружено у животных, которые в тесте «открытого поля» проявили наибольшую двигательную активность и наименьшее — у животных с минимальной двигательной активностью (табл. 1). В ткани миокарда и гипоталамуса у животных контрольной группы адреналина не обнаружено. Содержание норадреналина в сердечной мышце положительно коррелировало с уровнем двигательной активности животных (рис. 3), а характер взаимосвязи этого медиатора с двигательной активностью в гипоталамусе был противоположным (табл. 2).

Кратковременное воздействие экстероцентивных раздражителей в соответствии с программой модели «конфликт афферентных возбуждений» (I цикл воздействий — 6 мин) приводило к падению уровня адреналина в ткани надпочечников у животных. Для сердечной мышцы и гипоталамуса начало воздействия стрессорных раздражителей характеризовалось появлением в них адреналина. Медиаторное звено симпатoadреналовой системы реагировало на начало стрессового воздействия увеличением содержания норадреналина, особенно значимым в тканях миокарда и гипоталамуса.

Увеличение длительности действия раздражителей до 1 ч (10 циклов воздействий) приводило к некоторой стабилизации уровня адреналина в тканях надпочечников и сердца с небольшими флуктуациями. В гипоталамусе при увеличении длительности действия стрессоров проявлялась тенденция к увеличению содержания адреналина.

Стабилизация происходила и в содержании норадреналина в тканях надпочечников и гипоталамуса. В сердечной мышце после кратковременного повышения в начале стрессового воздействия содержание норадреналина уменьшалось.

Наиболее длительное воздействие стрессоров (40 циклов — 4 ч) вызывало уменьшение содержания как адреналина, так и норадреналина, наименее выраженное в тканях надпочечников, что может свидетельствовать о начале истощения резервных механизмов синтеза катехоламинов.

Следует отметить, что стрессовое воздействие, в основном, не влияло на качественный характер различий в содержании катехоламинов в

Таблица 1
Динамика содержания адреналина и норадреналина в надпочечниках (в мкг) в процессе формирования эмоционально-стрессового синдрома у крыс линии Вистар различных типологических групп

Условия опыта	Статистический показатель	I группа		II группа		III группа	
		Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин
Контроль (1)	$M \pm m$	$186,67 \pm 17,02$	$31,33 \pm 6,03$	$261,33 \pm 29,79$	$80,00 \pm 19,15$	$521,33 \pm 67,37$	$112,67 \pm 9,22$
I цикл воздействий (2)	$M \pm m$	$119,67 \pm 14,18$	$57,00 \pm 10,64$	$191,17 \pm 23,23$	$57,67 \pm 15,96$	$203,33 \pm 39,01$	$137,67 \pm 9,93$
% от контроля	p	$<0,01$ 63,9	$>0,05$ 183,8	$>0,05$ 73,2	$>0,05$ 72,0	$<0,01$ 39,0	$>0,05$ 122,9
5 циклов (3)	$M \pm m$	$73,33 \pm 14,18$	$27,67 \pm 7,80$	$163,67 \pm 46,10$	$82,33 \pm 11,35$	$209,83 \pm 20,57$	$42,67 \pm 8,51$
% от контроля	p_{1-3} p_{2-3}	$<0,001$ $<0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$<0,01$ $>0,05$	$<0,001$ $<0,001$
% от уровня после I цикла		39,3 61,6	88,3 48,5	62,6 85,6	102,9 142,8	40,3 59,7	37,9 30,9
10 циклов (4)	$M \pm m$	$157,67 \pm 23,76$	$52,67 \pm 17,02$	$182,00 \pm 17,02$	$56,67 \pm 4,96$	$291,67 \pm 30,14$	$44,67 \pm 8,86$
% от контроля	p_{1-4} p_{3-4}	$>0,05$ $<0,02$	$>0,05$ $>0,05$	$<0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$<0,02$ $<0,05$	$>0,001$ $>0,05$
% от уровня после 5 циклов		84,0 215,0	169,0 190,4	69,7 111,2	70,8 68,8	55,9 139,0	39,9 104,7
40 циклов (5)	$M \pm m$	$135,67 \pm 23,05$	$32,00 \pm 5,67$	$138,67 \pm 20,21$	$43,00 \pm 9,93$	$193,67 \pm 21,28$	$76,67 \pm 11,70$
% от контроля	p_{1-5} p_{4-5}	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$<0,01$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$	$<0,01$ $<0,05$	$<0,05$ $>0,05$
% от уровня после 10 циклов		72,7 86,0	102,1 60,8	53,0 76,2	53,7 75,9	37,1 66,4	68,0 171,6

Таблица 2

Динамика содержания адреналина и норадреналина в ткани гипоталамуса (в мкг/г) в процессе формирования эмоционально-стрессового синдрома у крыс линии Вистар различных типологических групп

Условия опыта	Статистический показатель	I группа		II группа		III группа	
		Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин	Адреналин	Норадреналин
Контроль (1)	$M \pm m$	0	$1,04 \pm 0,17$	0	$0,60 \pm 0,08$	0	$0,56 \pm 0,07$
I цикл воздействий (2)	$M \pm m$	$0,20 \pm 0,04$	$1,27 \pm 0,21$	$0,24 \pm 0,03$	$0,93 \pm 0,16$	$0,34 \pm 0,04$	$0,86 \pm 0,10$
	P_{1-2}	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,05$
	% от контроля		122,0		155,0		153,0
5 циклов (3)	$M \pm m$	$0,51 \pm 0,09$	$1,06 \pm 0,10$	$0,52 \pm 0,09$	$0,62 \pm 0,10$	$0,66 \pm 0,10$	$0,83 \pm 0,09$
	P_{1-3}	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$
	P_{2-3}	$<0,01$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$	$<0,02$	$>0,05$
	% от контроля		101,9		103,3		148,2
	% от уровня после 1 цикла	255,0	83,5	216,7	66,7	194,0	96,5
10 циклов (4)	$M \pm m$	$0,36 \pm 0,08$	$1,25 \pm 0,17$	$0,45 \pm 0,09$	$0,75 \pm 0,12$	$1,20 \pm 0,18$	$0,99 \pm 0,11$
	P_{1-4}	$<0,01$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,01$
	P_{3-4}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,05$	$>0,05$
	% от контроля		120,2		126,0		176,8
	% от уровня после 5 циклов	70,6	117,9	86,5	120,9	181,8	119,3
40 циклов (5)	$M \pm m$	$0,24 \pm 0,05$	$0,92 \pm 0,16$	$0,29 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,09$	$0,51 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,05$
	P_{1-5}	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$>0,05$	$<0,001$	$<0,01$
	P_{4-5}	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$	$<0,01$	$<0,001$
	% от контроля		88,5		86,7		46,4
	% от уровня после 10 циклов	66,7	73,6	64,4	69,3	42,5	26,3

тканях, выявленный у контрольной группы животных, а вызывало лишь количественные изменения.

Проведенные исследования позволяют заключить, что одним из факторов, определяющих индивидуально-типологические особенности животных, является гуморально-метаболическая специфика.

Эмоционально-стрессовый синдром протекает на фоне чрезвычайно мобилизной активации симпато-адреналовой системы. Изменения в симпато-адреналовой системе при формировании эмоционально-стрессового

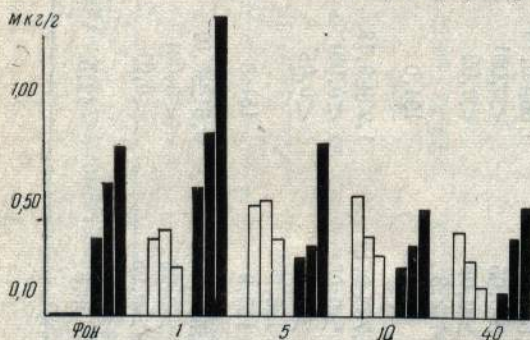


Рис. 3. Динамика содержания адреналина (белые столбики) и норадреналина (черные столбики) в сердечной ткани крыс в процессе формирования эмоционально-стрессового синдрома. По горизонтали — количество циклов стресса, после которого производились определения. По вертикали — содержание адреналина и норадреналина в мкг/г ткани.

синдрома имеют фазный характер, количественные параметры которого зависят от индивидуальных типологических особенностей животного, а также от длительности действия стрессоров. Изученный вариант модели эмоционального стресса с подчеркнутой нейрогенностью его возникновения и с минимальным действием альтерирующих факторов является адекватным и может быть рекомендован как для более глубокого изучения механизмов развития эмоционально-стрессовых состояний, так и для изучения функциональных сдвигов, происходящих при этом в различных гормональных звеньях организма. Как можно видеть, эмоциональный стресс является качественно новым состоянием организма, которое сопровождается напряжением нейрофизиологических и эндокринно-вегетативных систем.

Список литературы

1. Анохин П. К. Эмоциональные напряжения как предпосылки к развитию неврогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 6, с. 10—18.
2. Ведяев Ф. П. Лимбическая система мозга, эмоциональный стресс и его эндокринно-вегетативные проявления. — Вестн. АМН СССР, 1975, № 8, с. 57—65.
3. Ведяев Ф. П., Самохвалов В. Г. Экспериментальное исследование синдрома «стресс ожидания». — Журн. высш. нерв. деятельности, 1976, 26, № 2, с. 366—374.
4. Ведяев Ф. П., Пайкова Л. Н. Характеристика условнорефлекторных и нейрохимических механизмов реакций «отрицательно-эмоционального типа». — Физиол. журн., 1973, 19, № 6, с. 730—737.
5. (Ведяев Ф. П., Самохвалов В. Г., Майоров О. Ю.) Vedjaev F. P., Samokvalov V. G., Majorov O. Y. «Anticipation stress» — neurodynamic, vegetative, ontogenetic aspects. — In: Proc. XXII Intern. Congr. of Psychologists. Leipzig, 1980, v. 2, p. 681.
6. Гехт Т., Гехт К., Хайновский С., Трептов К. Влияние группового и изолированного выращивания белых крыс на устойчивость к воздействию эмоционального стресса. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1976, 24, № 6, с. 1200—1206.
7. Осинская И. В. Исследование обмена адреналина и норадреналина в тканях животного организма. — Биохимия, 1957, 22, вып. 3, с. 12—15.
8. Судakov К. В. Эмоциональный стресс и артериальная гипертензия. — Обзор. информ. ВНИИМИ, Сер. Терапия. — М., 1976. — 116 с.
9. Шхвацабая И. К. Ишемическая болезнь сердца. — М.: Медицина, 1975, — 399 с.
10. Lat J. Permanent effects of nutrition and endocrinological intervention in early ontogeny on the level of non-specific excitability and on lability (emotionality). — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1969, 11, N 3, p. 551—562.

УДК 612.4.018

В. П. Комиссаренко, Н. Д. Тронько, А. Г. Минченко

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫХ ГОРМОНОВ

Глюкокортикоидные гормоны являются мощными и специфическими регуляторами обмена веществ во многих органах и тканях человека и животных. Их действие многогранное: эти гормоны очень тонко и с большой специфичностью регулируют активность определенных генов, индуцируя или подавляя биосинтез рибонуклеиновых кислот и белков, изменяют обмен углеводов и липидов. В настоящее время можно считать доказанным, что ведущим звеном в действии глюкокортикоидных гормонов на клетки является их влияние на функциональную активность генетического аппарата [7, 24]. Многочисленными исследованиями установлено, что первичным звеном в действии глюкокортикоидных гормонов на клетки является их взаимодействие со специфическими рецепторами клеток органов-мишеней, после чего проявляется их функциональная активность [24, 25]. В настоящее время имеются убедительные доказательства того, что глюкокортикоидные гормоны контролируют функциональную активность не только ядерных, но и цитоплазматических генов, локализованных в митохондриях [1, 15, 18, 53], причем действие гидрокортизона на биосинтез РНК в ядрах зависит в определенной степени от предварительного действия этого гормона на митохондрии [54].

Поскольку первичным звеном в действии глюкокортикоидных гормонов на клетки является их взаимодействие с цитоплазматическими рецепторами, рассмотрим сначала особенности этих макромолекулярных структур.

Рецепторы глюкокортикоидных гормонов. Рецепторы для глюкокортикоидных гормонов обнаружены во многих органах различных животных. Наибольшее количество работ посвящено изучению цитоплазматических рецепторов в клетках печени [25, 40, 41]. Говиндан [40, 41], изучая дексаметазон — связывающие белки в цитозоле печени крыс, получил высокоочищенный рецептор глюкокортикоидных гормонов. При электрофорезе в полиакриламидном геле этого рецептора обнаружено два белка с молекулярной массой 45 и 90 кД. Автор считает, что белок с молекулярной массой 90 кД является димером молекулы рецептора, молекулярная масса которой 45 кД. Однако, по данным других авторов [67], цитоплазматический рецептор из печени крыс имеет молекулярную массу 89 кД и не распадается на субъединицы даже в присутствии додецилсульфата натрия. По данным электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия этот рецептор был очищен до 85 % гомогенности. Не исключено, что диссоциация на субъединицы с молекулярной массой 45 кД не происходит из-за недостаточной очистки рецептора. В клетках печени, однако присутствует несколько форм рецептора глюкокортикоидных гормонов, которые различаются сродством к различным глюкокортикоидным гормонам [25]. Рецепторы этих гормонов обнаружены также в почках, селезенке, сердце и тимусе [22, 24, 25, 29, 65]. По данным этих авторов, рецепторы в различных органах имеют сходные хроматографические характеристики и, по-видимому, подобны друг другу. Следует отметить, что в клетках печени крыс обнаружена одна форма рецептора, которая отсутствует в других органах [25]. Она характеризуется сродством только к природным глюкокортикоидным гормонам. Молекулярная масса рецепторов, выделяемых из цитозола клеток тимуса, равна 45,7 и 90 кД [65], что согласуется с данными Говиндана [40], полученными для рецептора клеток печени. Показано, что в тимусе имеется субпопуляция Т-клеток, устойчивая к глюкокортикоидным гормонам, что обусловлено дефектом цитоплазматического рецептора этих гормонов.

Связывание глюкокортикоидных гормонов с рецепторами и транслокация комплексов в ядро. Образование комплекса между глюкокортикоидным гормоном и его рецептором может происходить как *in vivo*, так и *in vitro*. Следует отметить, что образование гормон-рецепторного комплекса *in vitro* может происходить при низкой тем-

пературе, но такой комплекс не проникает в ядро. Не проникает в ядра и свободный (не связанный с рецептором) глюкокортикоидный гормон. Для транслокации гормон-рецепторного комплекса в ядро, необходима его активация, которая происходит при повышении температуры до 25 °С. Имеются данные о том, что в ядра может проникать и активированный рецептор в отсутствие глюкокортикоидного гормона, но механизмы активации одного рецептора в настоящее время не известны [57]. Температурная активация гормон-рецепторного комплекса заключается в конформационном изменении его структурной организации. Скорость активации при 25 °С равна $1,36 \times 10^3$ за секунду. Значения энтальпии и энтропии реакции активации комплекса очень высокие и похожи на описанные для реакций денатурации белков, что указывает на разрыв некоторых нековалентных связей при активации комплекса. Реакция активации комплекса происходит до тех пор, пока не активируется 60 % комплексов, что соответствует равновесию между активированными и неактивированными формами комплексов рецептора с гормоном. Это равновесие не изменяется при изменении температуры от 10 до 30 °С. В присутствии избытка акцептора (ядра) удается активировать до 80 % комплексов. При инкубации срезов печени с глюкокортикоидным гормоном в ядрах клеток обнаруживается около 90 % гормон-рецепторных комплексов. Недавно было показано [55], что образованный при низкой температуре гормон-рецепторный комплекс может быть активирован не только повышением температуры, но и добавлением АТФ (5–10 ммоль/л), причем это действие АТФ было специфическим. АТФ, по-видимому, способствует транслокации гормон-рецепторного комплекса в ядро *in vivo*, взаимодействуя с нуклеотидсвязывающими участками рецептора. Противоположное АТФ действие на транслокацию комплекса в ядро может оказывать пиридоксальфосфат [52]. По-видимому, пиридоксальфосфат является регулятором количества активных гормон-рецепторных комплексов, способных транслоцироваться в ядро [52]. Недавно обнаружен и макромолекулярный ингибитор, который, взаимодействуя с гормон-рецепторным комплексом в ядрах, препятствует его связыванию с акцепторными сайтами ядер. Он был выделен из культивируемых клеток гепатомы крыс. Какова же природа сайтов связывания глюкокортикоидных гормонов в ядрах клеток органов-мишеней у животных и человека?

Связывание глюкокортикоидных гормонов с ДНК и белками хроматина. Изучение природы ядерных акцепторов для глюкокортикоидных гормонов показало, что в их составе имеется как ДНК, так и другие компоненты хроматина [46], причем число акцепторных сайтов значительно превышает количество глюкокортикоидных гормонов в ядрах клеток. Связывание гормон-рецепторных комплексов с ДНК показано в ряде работ [21, 50]. Связывание комплексов с ДНК является насыщаемым и происходит скорее всего без узнавания каких-либо определенных нуклеотидных последовательностей [21]. Однако сродство комплекса к ядрам значительно выше, чем к ДНК. Хамана и Иван [43], изучая взаимодействие комплекса ^3H -кортизол-рецептор, полученного из печени крыс, с ДНК и препаратами хроматина из различных органов крыс, показали, что связывание гормон-рецепторного комплекса с ДНК, выделенной из печени, тимуса, простаты и матки, было идентичным, но связывание этого комплекса с хроматином, полученным из ядер этих органов, было различным, причем максимальное связывание было с хроматином печени. В большинстве органов гормон-рецепторный комплекс связывается с ядерными акцепторными сайтами непосредственно в отличие от клеток лимфоидной ткани, где, по-видимому, требуется предварительное образование комплекса между гормон-рецепторным комплексом и посредником белковой природы [46]. Особый интерес представляет вопрос об идентичности цитоплазматического и ядерного рецепторов: это один и тот же белок или разные белки? Если это один и тот же белок, то, как он изменяется в ядрах? Говиндан [41] показал, что цитоплазматический рецептор глюкокортикоидных гормонов состоит из двух форм с молекулярной массой 45 и 90 кД, а из ядер печени экстрагируется только одна форма с молекулярной массой 90 кД. Методом пептидных карт показана идентичность ядерного и цитоплазматического рецепторов. В цитозоле тимоцитов также содержится две формы рецепторов с молекулярной массой 45,7 и 90 кД, а из ядер экстрагируется одна форма с молекулярной массой 72 кД, а не 90 кД, как в случае ядер печени [65]. Антитела, полученные против двух цитоплазматических форм рецепторов, давали кросс-реакции с этими двумя рецепторами, но не взаимодействовали с ядерным рецептором. Предположили [65], что активированный цитоплазматический дексаметазон-рецепторный комплекс пос-

ле транслокации в ядро деградирует с образованием рецептора с молекулярной массой 72 кД и белка с молекулярной массой 36 или 38 кД. Последние были обнаружены в нуклеоплазме и взаимодействовали с антителами, против цитоплазматических рецепторов. Не исключено, что различия в направленности действия глюкокортикоидных гормонов на ядерный геном в печени и тимусе обусловлены расщеплением гормон-рецепторных комплексов в ядрах клеток тимуса и отсутствием таких превращений в ядрах клеток печени.

Каким же образом взаимодействие гормон-рецепторного комплекса с ядерными акцепторными сайтами «передается» дальше и достигает гена, изменяя его экспрессию? Джонсон и др. [46] считают, что на первых этапах воздействия глюкокортикоидного гормона на клетку оно направлено на изменение числа промоторов, что в свою очередь обусловлено изменением структуры хроматина за счет ферментативной ковалентной модификации хромосомных белков, т. е. под влиянием глюкокортикоидного гормона в транскрипцию включаются новые последовательности ДНК, ранее не транскрибируемые [4]. Возможно, что ферментативная модификация хромосомных белков происходит под влиянием промежуточного фактора, который образуется в результате взаимодействия гормон-рецепторного комплекса с ядерными акцепторными сайтами, или сам рецептор является ферментом, катализирующим реакцию модификации хроматина.

Таким образом, глюкокортикоиды, изменяя число промоторов, меняют транскрипцию определенных генов в ядрах клеток органов-мишеней. Синтез каких РНК индуцируется глюкокортикоидными гормонами?

Действие глюкокортикоидных гормонов на синтез РНК в ядрах. Исследования последних лет, касающиеся механизмов регуляции синтеза специфических матричных РНК глюкокортикоидными гормонами, показали, что воздействие этих гормонов на биосинтез матричных РНК является основным этапом в реализации биологических эффектов глюкокортикоидных гормонов в клетках органов-мишеней. Специфические эффекты глюкокортикоидных гормонов могут быть как стимулирующими (действие на синтез ферментов в печени, на образование гормона роста в опухолевых клетках аденогипофиза крыс), так и ингибирующими (действие на синтез РНК и белков в лимфоидной ткани, снижение синтеза АКТГ в опухолевых клетках гипофиза мышей).

Рассмотрим сначала стимулирующее действие глюкокортикоидных гормонов на биосинтез РНК в ядрах клеток печени. Показано, что в течение часа после введения крысам глюкокортикоидного гормона в ядрах клеток печени стимулируется синтез ДНК-подобной РНК, по-видимому, мРНК, а затем наблюдается стимуляция синтеза рРНК, которая совпадает по времени с увеличением активности специфических ферментов [20, 68]. После введения животным глюкокортикоидов значительно увеличивается РНК-полимеразная активность ядер печени [9, 68]. Отчасти это может быть обусловлено увеличением матричной активности эухроматина, что связано, по-видимому, с включением в транскрипцию нетранскрибируемых ранее последовательностей ДНК, увеличением количества негистоновых белков и мест связывания для экзогенной РНК-полимеразы [4, 27]. Вместе с тем увеличение РНК-полимеразной активности ядер печени при введении животным глюкокортикоидов связано также с увеличением синтеза РНК-полимеразы [68]. Методами молекулярной гибридизации синтезируемых в ядрах РНК с ДНК показано, что глюкокортикоидные гормоны оказывают специфическое действие на транскрипцию ядерного генома в печени крыс [49]. По данным конкурентной гибридизации гетерогенная ядерная РНК адреналэктомированных крыс существенно отличается от тех препаратов РНК, которые получены из печени обработанных гидрокортизоном крыс [8, 49]. Гидрокортизон индуцирует синтез РНК как со средних повторов, так и с уникальных последовательностей генома [49], хотя Константинова и др. [8] показали предпочтительное стимулирование кортизоном синтеза ядерных РНК на повторяющихся последовательностях ДНК. Изучая влияние гидрокортизона на транскрипционную активность ДНК, Дударева [4] показала, что этот гормон увеличивает транскрипционную активность как уникальных, так и повторяющихся последовательностей ДНК. Гибридизационный анализ цитоплазматических РНК показал, что большая часть индуцируемых глюкокортикоидными гормонами молекул РНК не транспортируется в цитоплазму, а остается в ядре [8, 49]. Какова функциональная роль этих индуцируемых глюкокортикоидами ядерных РНК, не транспортируемых в цитоплазму? Ответить на этот вопрос в настоящее время не представляется возможным. Несмотря на то что часть индуцируемой глюкокортикоидными гормонами РНК оста-

ется в ядре, в цитоплазме заметно увеличивается количество рибосомных, транспортных и поли(А)-содержащих РНК, причем при этом изменяется и качественный состав транспортных и поли(А)-содержащих РНК. В печени крыс под влиянием гидрокортизона появляется новая изоакцепторная лейцил-тРНК и появляется даже новая лейцил-тРНК-синтетазная активность. Эта тРНК и фермент, ее ацилирующий, появляются через 3 ч после введения гормона, а через 12 ч — исчезают. Анализ поли(А)-содержащих РНК, которые появляются в цитоплазме клеток печени после введения животным гидрокортизона, показал, что эти РНК содержат более длинные сегменты поли(А) и двуцепочечные структуры [9].

Увеличение транскрипционной активности обнаружено в ядрах молочной железы под влиянием дексаметазон-рецепторного комплекса у животных, предварительно обработанных метирапоном [62]. Причем под влиянием гормон-рецепторного комплекса изменяется не только общий уровень синтеза РНК, но и специфичность транскрипции ядерного генома в клетках молочной железы. Показано также стимулирующее действие гидрокортизона на экспрессию β -казеина в эпителиальных клетках молочной железы у крольчих, предварительно обработанных пролактином [37, 63]. Глюкокортикоидные гормоны усиливают также экспрессию генов овальбумина и кональбумина в яйцевом цыплате, предварительно получавших эстрогены [42]. При этом дексаметазон связывался с цитоплазматическими рецепторами, которые по ряду тестов были идентичны рецепторам эстрогенов.

Эксперименты с различными линиями культивируемых клеток гипофиза позволили доказать, что специфические эффекты глюкокортикоидных гормонов могут быть как стимулирующими, так и ингибирующими даже в пределах одного органа [34, 46]. Так, глюкокортикоидные гормоны увеличивают синтез соматотропина в экспоненциально растущей суспензионной культуре клеток гипофиза крыс [34]. После трехдневной инкубации клеток гипофиза крыс с дексаметазоном (80 нмоль/л) синтез соматотропина увеличивается в 14 раз, а уровень пре-мРНК для соматотропина — приблизительно в 22 раза [34]. В то же время действие глюкокортикоидов на биосинтез кортикотропина в гипофизе является ингибирующим, что было показано при инкубации с глюкокортикоидами опухолевых клеток гипофиза мышей [46]. Джонсон и др. [46] считают, что объем и направленность ответа клеточного генома на воздействие глюкокортикоидных гормонов в клетках гипофиза модулируется другими гормонами, в частности, инсулином, тиреоидными гормонами, факторами роста. Причем эти воздействия реализуются без изменения уровня рецепторов глюкокортикоидных гормонов или степени их транслокации в ядра клеток. Обнаружено [26], что даже в пределах одного типа клеток направленность изменений ферментативной активности может быть противоположной в зависимости от стадий клеточной дифференцировки, причем, по мнению авторов, это относится к ферментным белкам, синтез которых кодируется одними и теми же генами.

Угнетающее действие глюкокортикоидных гормонов на биосинтез РНК продемонстрировано и в других органах. При введении животным кортикостерона значительно уменьшается количество активного хроматина в ядрах клеток головного мозга. Уменьшение включения меченой оротовой кислоты и содержания РНК отмечается и в икроножной мышце крыс после введения преднизолона [39]. При этом скорость деградации РНК значительно уменьшается. Под влиянием преднизолона заметно понижается РНК-полимеразная активность ядер икроножной мышцы крыс, причем выявлены изменения в активности только Mg^{+2} -зависимой РНК-полимеразы [56]. Особого внимания заслуживают данные об ингибирующем действии глюкокортикоидных гормонов на биосинтез ядерных РНК в лимфоидной ткани. Обнаружено, что комплекс гидрокортизона с цитоплазматическим рецептором понижает РНК-полимеразную активность изолированных ядер клеток тимуса. Свободный гормон таким действием не обладал. Но было обнаружено, что при инкубации хроматина клеток тимуса в условиях низкой ионной силы синтез РНК может ингибироваться комплексом гидрокортизона с транскортином. Более детальный анализ действия глюкокортикоидных гормонов на биосинтез ядерных РНК в клетках тимуса показал, что инкубация изолированных тимоцитов крыс с дексаметазоном приводит к заметному увеличению активности эндогенной РНК-полимеразы В в изолированных ядрах уже через 10 мин после добавления к клеткам дексаметазона, а затем активность этого фермента понижается до исходного уровня. Через 1 ч после добавления гормона начинается понижение активности РНК-полимеразы А и РНК-полимеразы В в ядрах тимоцитов. По-видимому, действие глюкокортикоидных гормо-

нов на активность РНК-полимераз А и В в ядрах тимочитов представляет собой два относительно независимые пути действия этих гормонов на клетки тимуса, так как ингибирование биосинтеза белка циклогексимидом блокирует эффект дексаметазона на РНК-полимеразу А, но не на РНК-полимеразу В. Если добавлять циклогексимид к тимочитам через 15 мин после добавления дексаметазона, то ингибирующее действие гормона на РНК-полимеразу А сохраняется. Не исключена возможность того, что стимулирующее действие дексаметазона на РНК-полимеразу В сменяется ингибирующим в связи с тем, что проникающий в ядро гормон-рецепторный комплекс расщепляется с образованием меньшего по молекулярной массе рецептора [65]. Возможно, что нативный гормон-рецепторный комплекс (90 кД) стимулирует активность РНК-полимеразы В, а комплекс глюкокортикоидного гормона с видоизмененным рецептором (72 кД) — угнетает активность этого фермента. Однако, это предположение требует экспериментального подтверждения.

Действие глюкокортикоидных гормонов на синтез и трансляцию мРНК индуцируемых белков. Из индуцируемых глюкокортикоидными гормонами специфических ферментов наиболее изученными являются тирозинаминотрансфераза и триптофаноксигеназа. В настоящее время достоверно доказано, что глюкокортикоидные гормоны усиливают транскрипцию генов, кодирующих синтез этих ферментных белков [11, 33, 45, 59, 60, 64]. Уже через 20 мин после введения животным гидрокортизона в печени отмечается достоверное увеличение уровня мРНК для тирозинаминотрансферазы. Максимальное увеличение (приблизительно десятикратное) уровня мРНК для этого фермента наблюдается через 5 ч после введения животным гормона, затем постепенно снижается и достигает исходного уровня через 14 ч [10, 33, 59]. Нарастание ферментативной активности задерживается по сравнению с увеличением уровня мРНК для тирозинаминотрансферазы на 5—10 мин, а максимум ферментативной активности наблюдается через 2 ч после пика активности мРНК для этого фермента [59]. Мертвецов [10] показал, что глюкокортикоидные гормоны изменяют изоферментный состав тирозинаминотрансферазы, индуцируя синтез только одного изофермента, тогда как активность другого изофермента практически не изменяется. В настоящее время выделена мРНК для индуцируемого глюкокортикоидами изофермента тирозинаминотрансферазы, на ее матрице синтезирована кДНК, которую клонировали в бактериальных плаزمидях с целью выделения и расшифровки структурной организации природного гена, кодирующего синтез этого изофермента [12]. Обнаружено, что если блокировать синтез РНК актиномицином Д или синтез белка циклогексимидом, то наблюдается супериндукция тирозинаминотрансферазы [33, 45]. Так, если животным ввести через 4 ч после гидрокортизона циклогексимид, то через 2 ч после этого наблюдается увеличение уровня мРНК для тирозинаминотрансферазы в 5 раз по сравнению с введением одного гормона и в 2 раза увеличивается уровень мРНК для триптофаноксигеназы. Это обусловлено, по-видимому, значительным уменьшением скорости деградации мРНК для этих ферментов [33]. Опыты с использованием клона НТС-клеток, отвечающих на воздействие глюкокортикоидного гормона увеличением синтеза тирозинаминотрансферазы, показали, что эта стимуляция происходит в результате прямого взаимодействия гормон-рецепторных комплексов с акцепторами хроматина без участия какого-либо белкового посредника [46]. На основании изучения действия глюкокортикоидных гормонов на индукцию тирозинаминотрансферазы в различных сублиниях культивируемых НТС-клеток было сделано заключение, что общий уровень транслируемых глюкокортикоид-рецепторных комплексов не является прямым показателем чувствительности клеток к глюкокортикоидным гормонам [64]. Эти авторы считают, что либо существует несколько типов рецепторов для глюкокортикоидов, ответственных за реализацию разных эффектов этих гормонов, либо различия в действии одного и того же глюкокортикоидного гормона проявляются на уровне акцепторных сайтов. Глюкокортикоидные гормоны усиливают также экспрессию гена фенилаланиндегидроксилазы. Чиапелли и др. [31] показали, что увеличению активности фенилаланиндегидроксилазы предшествует увеличение в полисомах клеток гепатомы крыс мРНК, специфической для этого фермента, если клетки инкубировали с гидрокортизоном (1 мкмоль/л).

Глюкокортикоидные гормоны индуцируют синтез также глутаминсинтетазы в ретине эмбрионов цыплят с 7-го по 12-й день, причем количество рецепторов и специфических акцепторных сайтов в ядрах при этом не увеличивалось, а даже уменьшалось. Высказано предположение, что гормональная индукция глутаминсинтетазы в ретине

цыплят обусловлена либо онтогенетическими изменениями в специфичности рецептор-акцепторного взаимодействия, либо возрастными изменениями транскрипции и трансляции мРНК для глутаминсинтетазы в эмбриональных клетках ретины цыплят.

Имеются данные об индуцирующем действии глюкокортикоидных гормонов на синтез фосфоливаткарбоксилазы, причем Экстон [36] считает, что индуцирующее действие глюкокортикоидных гормонов на синтез этого фермента — один из главных механизмов активации глюкокортикоидными гормонами глюконеогенеза.

Таким образом, глюкокортикоидные гормоны индуцируют синтез ряда специфических ферментов. Однако действие этих гормонов не ограничивается индукцией экспрессии только специфических генов, а распространяется на большую группу гормонозависимых генов, таких как гены рибосомных и транспортных РНК, гены РНК-полимераз и аминоксил-тРНК-синтетаз, гены рибосомальных белков, ядерные гены митохондриальных белков, гены митохондрий и ряд других генов. Так, в геноме печени петухов имеется около 100—200 генов, экспрессия которых изменяется после введения эстрогенов. По-видимому, аналогичная ситуация имеет место и при воздействии глюкокортикоидов на клетки печени. Поэтому, для понимания механизма действия гормонов необходимо учитывать все стороны его действия, его влияние не только на гены специфических ферментных белков, но и на активность других гормонозависимых генов, в том числе и митохондриальных генов.

Действие глюкокортикоидных гормонов на экспрессию митохондриальных генов. К настоящему времени накоплен определенный экспериментальный материал, показывающий, что активность митохондриальных генов находится под контролем глюкокортикоидных гормонов. Интерес к изучению гормональной регуляции функционирования митохондриального генома обусловлен, с одной стороны, тем, что этот геном обладает относительной автономией и коренным образом отличается от ядерного генома как структурной организацией генетического материала, так и механизмами экспрессии и регуляции экспрессии генов [28, 30]. С другой стороны, интерес к изучению регуляции гормонами активности митохондриального генома обусловлен значительными успехами, достигнутыми в последние годы в изучении структурной организации этого генома и клонировании митохондриальных генов в бактериальных плаزمидях, что открыло большие возможности для детального анализа действия различных гормонов и, в частности, глюкокортикоидных гормонов на экспрессию генов в митохондриях [23, 28].

Ранее было показано, что глюкокортикоидные гормоны оказывают стимулирующее влияние на биосинтез митохондриальных РНК в печени крыс [6, 53]. Так, введение крысам кортизона приводит к существенному увеличению включения ^3H -уридина и ^{14}C -гуанина в РНК митохондрий печени. Мансоур и Насс [53] провели сравнительное изучение действия гидрокортизона на биосинтез рибонуклеиновых кислот в ядрах и митохондриях и обнаружили, что включение ^3H -уридинтрифосфата в РНК изолированными митохондриями стимулируется гормоном раньше, чем в ядрах. Следует также отметить, что биосинтез РНК в митохондриях клеток печени увеличивался уже при введении гидрокортизона в дозе 5 мг/кг, в то время как в ядрах заметное увеличение синтеза РНК наблюдалось только после введения животным гидрокортизона в дозе 50 мг/кг [53].

При сравнении действия глюкокортикоидных гормонов на биосинтез митохондриальных РНК в различных органах крыс была показана органная специфичность действия этих гормонов на митохондрии [1, 3]. Так, при введении адrenaлэктомированным животным гидрокортизона биосинтез митохондриальных РНК увеличивался только в печени, существенно не изменялся в миокарде и понижался в селезенке. Противоположно направленные изменения наблюдались в митохондриях этих органов при понижении уровня глюкокортикоидных гормонов в организме вследствие адrenaлэктомии: в митохондриях печени и миокарда биосинтез РНК понижался, а в митохондриях селезенки — увеличивался [1, 3].

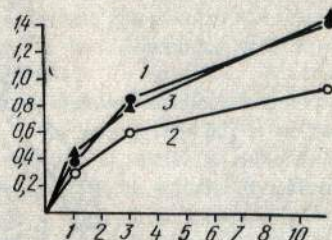
Увеличение интенсивности биосинтеза митохондриальных РНК в печени крыс обнаружено также при эндогенном повышении уровня глюкокортикоидных гормонов в организме крыс с помощью кортикотропина (АКТГ) [2, 14]. Введение кортикотропина адrenaлэктомированным животным не изменяло биосинтез РНК в митохондриях клеток печени [14].

Величина стимулирующего эффекта глюкокортикоидного гормона на биосинтез РНК в митохондриях, как и в ядрах, в значительной мере определяется уровнем ин-

сулина в организме [15]. Было установлено, что при недостатке инсулина в организме значительно увеличивается чувствительность митохондриального аппарата транскрипции к действию глюкокортикоидных гормонов. При введении гидрокортизона intactным крысам биосинтез РНК в митохондриях печени увеличивается на 47 %, а при введении гормона в тех же количествах аллоксандиабетическим животным отмечается значительно большее увеличение биосинтеза митохондриальных РНК (на 171 %) [15].

Рис. 1. Гибридизация меченых *in vivo* митохондриальных РНК печени крыс с митохондриальной ДНК [18].

По горизонтали — количество РНК в гибридационной смеси (в мкг); по вертикали — количество РНК в гибриде (в мкг). Количество ДНК на фильтре — 3 мкг. 1 — РНК контрольных, 2 — РНК адrenaлэктомированных, 3 — РНК адrenaлэктомированных крыс, которым ежедневно на протяжении 7 дней вводили 5 мг/кг гидрокортизона.



РНК-полимеразная активность митохондрий печени также значительно увеличивается при введении гидрокортизона диабетическим животным [15], в то время как у intactных крыс увеличение РНК-полимеразной активности в митохондриях клеток печени выражено в значительно меньшей степени [16]. У диабетических животных также показана органная специфичность действия глюкокортикоидных гормонов на биосинтез митохондриальных РНК: увеличение синтеза РНК в митохондриях печени и миокарда и понижение — в митохондриях селезенки [15].

Более детальный анализ действия глюкокортикоидных гормонов на экспрессию митохондриального генома был проведен только в последние годы. Этому способствовали успехи, достигнутые в изучении структурной организации митохондриального генома, картировании митохондриальных генов и клонировании фрагментов митохондриальной ДНК печени крыс в бактериальных плаزمиде [23, 28]. Установлено, что РНК из митохондрий печени адrenaлэктомированных крыс (меченная *in vivo* ^3H -орататом или *in vitro* ^3H -диметилсульфатом) дает меньшее плато при насыщающей гибридной гибридизации с митохондриальной ДНК по сравнению с митохондриальными РНК из печени нормальных крыс [17]. Методом конкурентной молекулярной гибридизации показано, что РНК из митохондрий печени адrenaлэктомированных крыс является примерно на 10 % худшим конкурентом, чем митохондриальная РНК из печени нормальных крыс [17]. На основании этих данных было высказано предположение, что в условиях дефицита глюкокортикоидных гормонов в митохондриях печени отсутствуют транскрипты с 1/10 части генома, присутствующие в препаратах РНК из митохондрий печени нормальных животных. При введении адrenaлэктомированному животному гидрокортизона эффективность гибридной гибридизации митохондриальных РНК из печени этих крыс увеличивается [18]. Результаты этих экспериментов приведены на рис. 1. Гибридной гибридизацией митохондриальных РНК из печени нормальных и адrenaлэктомированных крыс с комплементарными тяжами митохондриальной ДНК показано, что отсутствующие у адrenaлэктомированных животных транскрипты кодируются Н-тяжем митохондриальной ДНК. Для того чтобы показать, экспрессия какой части митохондриального генома находится под контролем глюкокортикоидных гормонов, были проведены эксперименты по конкурентной гибридной гибридизации немеченных митохондриальных РНК печени нормальных и адrenaлэктомированных крыс и меченой третием Н-специфической РНК за гибридную гибридизацию на ДНК рекомбинантных плазмид, содержащих вставки рестрикционных фрагментов митохондриальной ДНК печени крыс [23]. Из результатов этих экспериментов следует, что различия в конкурентной способности между митохондриальными РНК печени нормальных и адrenaлэктомированных крыс относятся к участку митохондриального генома с координатами 10—31 единица карты ДНК митохондрий [18]. На рис. 2 приведена схема, показывающая, что выявленные различия в экспрессии митохондриальных генов относятся к участку генома митохондрий, который кодирует синтез одной поли (А)-содержащей РНК (РНК 5) для двух предполагаемых полипептидов и трех тРНК. На этой схеме показано расположение транскриптов на митохондриальной ДНК клеток человека, но учитывая имеющиеся в литературе данные о размерах и положении транскриптов Н-тяжа на митохондриальной ДНК различных животных и

человека, можно предполагать, что и в митохондриальной ДНК крысы участок с координатами 10—31 единица генетической карты кодирует синтез тех же продуктов, что и в клетках человека, т. е. синтез поли(А)-содержащей РНК 5. Каким образом глюкокортикоидные гормоны контролируют экспрессию этого гена? В настоящее время, учитывая данные о понижении скорости распада митохондриальных РНК в печени адреналэктомированных крыс, можно предложить следующее объяснение этого явления.

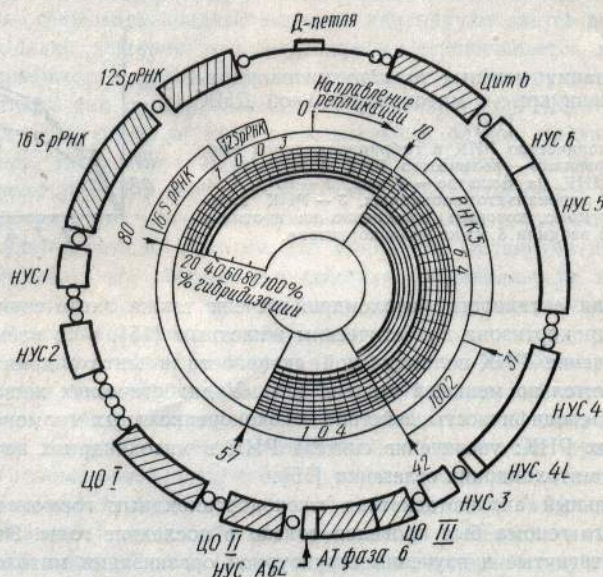


Рис. 2. Конкуренция между митохондриальными РНК печени нормальных (продольная штриховка) и адреналэктомированных (штриховка в клетку) крыс и меченной тритием Н-специфической кРНК за гибридизацию с фрагментами митохондриальной ДНК, проклонированными в составе бактериальных плазмид [18].

На внешнем кольце рисунка — схематическое расположение генов на митохондриальной ДНК клеток человека [30]. Кружочки — гены тРНК; заштрихованные участки — идентифицированные гены; незаштрихованные участки — неидентифицированные участки списывания (НУС). ЦО I, ЦО II и ЦО III — соответственно субъединицы I, II и III цитохромоксидазы; АТФаза 6 — субъединица АТФазного комплекса; Цит. b — цитохром b.

Оно заключается в том, что эффективная транскрипция гена, кодирующего поли(А)-содержащую РНК 5, требует нормального уровня глюкокортикоидных гормонов в клетках печени. Поэтому при понижении уровня глюкокортикоидных гормонов в организ-

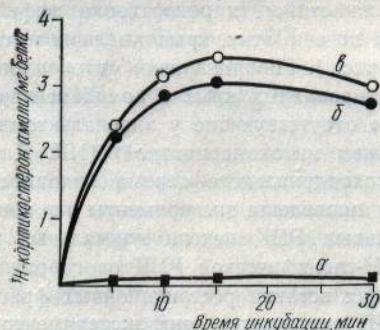


Рис. 3. Проникновение глюкокортикоидных гормонов в митохондрии.

Митохондрии инкубировали с ^3H -кортикостероном, комплексом ^3H -кортикостерона с цитоплазматическим рецептором, полученным согласно [32], отмывали и определяли количество гормона в митохондриях и во фракции внутренние мембраны — матрикс. а — митохондрии инкубировали с ^3H -кортикостероном и гормон определяли в митохондриях; б — митохондрии инкубировали с гормон-рецепторным комплексом и гормон определяли в митохондриях; в — митохондрии инкубировали с гормон-рецепторным комплексом и гормон определяли во фракции внутренние мембраны — матрикс.

ме в результате адреналэктомии происходит замедление транскрипции данного участка митохондриального генома, а введение гидрокортизона этим животным — увеличивает транскрипцию. Показано, что увеличение транскрипции митохондриального генома при введении адреналэктомированным животным гидрокортизона приводит к увеличению биосинтеза белков на митохондриальных рибосомах [13].

Каким образом глюкокортикоидные гормоны усиливают биосинтез РНК и белков в митохондриях печени: оказывая опосредованное или непосредственное действие на эти органеллы?

Полученные нами данные показывают, что глюкокортикоидные гормоны могут проникать в митохондрии, но только в комплексе с цитоплазматическим рецептором (рис. 3). Свободный кортикостерон в митохондрии не проникает. Из приведенных на рис. 3. результатов видно, что связавшийся с митохондриями ^3H -кортикостерон ассоциирован не с внешней мембраной митохондрий, а с фракцией внутренней мембраны-матрикс. В настоящее время еще нельзя сказать, с какими внутримитохондриальными структурами он взаимодействует, но решение этого вопроса имеет исключительное значение для расшифровки молекулярных механизмов действия глюкокортикоидных гормонов, особенно в свете последних данных о наличии в митохондриях хромосомоподобных структур [58, 66].

Говоря о значении индукции синтеза РНК в митохондриях печени глюкокортикоидными гормонами, следует отметить данные Мансоура и Насса [53, 54] о необходимости предварительного увеличения интенсивности биосинтеза РНК в митохондриях гидрокортизоном для индукции этим гормоном синтеза РНК в ядрах. В настоящее время уже имеются данные, указывающие на важность продуктов митохондриальной трансляции в экспрессии ядерных генов [19]. По-видимому, ядерно-митохондриальные взаимоотношения очень сложные и чрезвычайно важные для функционирования клетки. Изучение роли гормонов в регуляции взаимодействия ядерного и митохондриального генома представляет несомненный интерес для понимания молекулярных механизмов действия гормонов.

Значение метаболизма глюкокортикоидных гормонов для механизма их действия. Метаболизм глюкокортикоидных гормонов тесно сопряжен с механизмом их гормонального действия. Если метаболизм гормонов в эффекторных органах достаточно выражен, то он в принципе может оказывать влияние на внутриклеточную концентрацию гормона, а следовательно, и на реализацию гормонального эффекта [6, 24]. Наряду с этим обмен стероидов, как и других гормонов, долгое время рассматривался как процесс инактивации этих соединений. Однако в последние 10—15 лет была выдвинута новая концепция о функциональном значении обмена стероидных гормонов. Суть ее сводится к тому, что определенную физиологическую роль играют не только гормоны, но и их метаболиты. Некоторые из метаболитов обладают новыми регуляторными и биокаталитическими свойствами (правда в сравнении с андрогенами и эстрогенами это положение в меньшей степени относится к глюкокортикоидам). Так, метаболит гидрокортизона, кортизон является весьма эффективным в индукции биосинтеза РНК как в ядрах, так и в митохондриях [8, 9, 68]. Имеются некоторые различия в действии кортизона и гидрокортизона на процессы транскрипции в ядрах: кортизон увеличивает транскрипционную активность, главным образом, повторяющихся последовательностей ДНК [8], а гидрокортизон — как повторяющихся, так и уникальных последовательностей ДНК [4, 49]. Не исключено, что эти отличия в действии на транскрипцию могут быть следствием особенностей химической структуры кортизона и гидрокортизона, хотя не исключается возможность и того, что эти различия могут быть обусловлены особенностями методических подходов различных авторов. Кортизон, по-видимому, достаточно эффективно связывается с рецепторами глюкокортикоидных гормонов, так как связывание с ядрами глюкокортикоидного гормона указывает на образование активного комплекса между гормоном и его рецептором. Несмотря на то, что кортизон оказывает аналогичное гидрокортизону действие на биосинтез РНК, в отношении влияния на синтез транскортина они оказывают противоположное по направленности действие. Кортизон уменьшая образование транскортина в печени, способствует более интенсивному поступлению активного гормона в эффекторные органы, хотя связывание глюкокортикоидного гормона с транскортином нельзя рассматривать как процесс его временной инактивации, так как комплекс гормона с транскортином может влиять на экспрессию генов. В то же время, производное кортикостерона 5α -дигидрокортикостерон не связывается с рецептором глюкокортикоидов и не обладает глюкокортикоидной активностью, так как не индуцирует синтез тирозинаминотрансферазы и триптофаноксигеназы. На основании вышесказанного можно предположить, что метаболизм глюкокортикоидного гормона в эффекторном органе может включаться непосредственно в механизм его биологического действия. Метаболические превращения могут играть активную роль и в местной регуляции и саморегуляции гормонального эффекта. Местная регуляция может выражаться в инактивации гормона, либо в его активации.

Итак, глюкокортикоидные гормоны оказывают выраженное действие на обмен веществ в различных органах и тканях, причем в большинстве случаев это действие гормонов опосредовано через изменение экспрессии генов. На основании изложенного выше материала можно предложить следующую схему действия глюкокортикоидных гормонов: связывание гормона с цитоплазматическим рецептором, активация комплекса и его транслокация в ядро или митохондрии, связывание с акцепторными сайтами и изменение числа промоторов, вследствие чего происходит активация транскрипции определенных генов, увеличение уровня РНК в цитоплазме и интенсификация синтеза специфических ферментных белков. Однако действие глюкокортикоидных гормонов на клетки органов-мишеней не ограничивается изменением экспрессии специфических генов. Под действием этих гормонов изменяется экспрессия очень большого количества генов, которые, по-видимому, обеспечивают материальную основу для продолжительного синтеза индуцируемых глюкокортикоидами специфических белков. Это, главным образом, гены, кодирующие синтез РНК и белков для аппаратов транскрипции и трансляции.

Однако не все эффекты глюкокортикоидных гормонов можно объяснить их влиянием на геном. Возможно, что первичным звеном в действии глюкокортикоидных гормонов является их взаимодействие с рецепторами, расположенными в плазматических мембранах клеток [38, 44]. Следует отметить, что эти рецепторы отличаются от цитоплазматических рецепторов и с ними могут связываться только природные глюкокортикоиды [44]. Не исключено, что определенную роль в действии глюкокортикоидных гормонов на экспрессию генов может играть взаимодействие активированных гормон-рецепторных комплексов с ядерной оболочкой [61]. Важную роль в реализации эффекта глюкокортикоидных гормонов на метаболизм в клетках органов-мишеней играет метилирование ДНК, фосфорилирование ядерных белков, метилирование РНК, увеличение трансляционной активности рибосом [5, 47, 51].

В плане дальнейшего изучения молекулярных механизмов действия глюкокортикоидных гормонов перспективными могут быть исследования, направленные на изучение следующих вопросов: 1) химическая природа и структура сайтов связывания глюкокортикоидных гормонов в ядрах и митохондриях; 2) структурная организация генов, кодирующих синтез индуцируемых глюкокортикоидными гормонами специфических белков; 3) механизмы передачи информации от сайтов связывания глюкокортикоид-рецепторных комплексов в ядрах и митохондриях до промоторов индуцируемых генов; 4) молекулярные механизмы противоположной направленности действия глюкокортикоидных гормонов на экспрессию генов в клетках печени и лимфоидной ткани; 5) экспрессия гормонзависимых генов и выяснение их роли в реализации эффекта глюкокортикоидных гормонов на клетки органов-мишеней; 6) роль взаимоотношений ядерного и митохондриального геномов в реализации эффектов глюкокортикоидных гормонов; 7) дальнейшая судьба глюкокортикоидных гормонов после их связывания с акцепторными сайтами в ядрах и митохондриях.

Список литературы

1. Германюк Я. Л., Минченко А. Г., Тронько Н. Д. Обмен рибонуклеиновых кислот в митохондриях селезенки при различном уровне кортикостероидных гормонов у белых крыс. — Физиология, биохимия и патология эндокринной системы, Киев, 1975, вып. 5, с. 65—67.
2. Германюк Я. Л., Минченко О. Г., Тронько М. Д. Вплив рибонуклеїнату натрію та АКТГ на обмін кортикостероїдів у білих щурів. — Фізіол. журн., 1976, 22, № 6, с. 760—763.
3. Германюк Я. Л., Минченко А. Г. Обмен РНК в митохондриях печени и сердца белых крыс в связи с адреналэктомией и введением гидрокортизона / Редкол. журн. Бюлл. эксп. биологии и медицины, М., 1976. 11 с. (Рукопись деп. в ВИНТИ, 1976, № 1051—76. Деп.).
4. Дударева Н. А., Дашкевич В. С., Салганик Р. И. Изменение состава нуклеотидных последовательностей в транскрипционно активной фракции ДНК печени крыс при индукции кортизолом. — Биохимия, 1980, 45, № 7, с. 1305—1311.
5. Дударева Н. А., Дашкевич В. С., Кузьменко А. П., Салганик Р. И. Изменение метилирования повторяющихся последовательностей транскрипционно активной ДНК печени крыс под действием кортизола. — Биохимия, 1981, 46, № 8, с. 1475—1481.
6. Комиссаренко В. П., Тронько М. Д. Сучасні уявлення про обмін стероїдних гормонів. — Фізіол. журн., 1974, 20, № 6, с. 723—729.

7. Комиссаренко В. П. Значение достижений в области молекулярной биологии и генетики для эндокринологии. — В кн.: Механизм действия гормонов: Тез. докл. респ. науч. конф. Киев, 1975, с. 3—7.
8. Константинова И. М., Куличкова В. А., Воробьев В. И. Исследование особенностей РНК, синтезируемой в клетках печени крыс при индукции кортизоном. — Цитология, 1977, 19, № 4, с. 398—403.
9. Константинова И. М., Куличкова В. А., Петухова О. А., Воробьев В. И. Двуспиральные структуры в составе поли(А)-содержащих РНК цитоплазмы клеток печени крыс. Влияние кортизона. — Молекуляр. биология, 1980, 14, № 6, с. 1354—1361.
10. Мертвецов Н. П. Множественные формы тирозинаминотрансферазы в клетках печени крыс и их роль в гомеостазе клетки. — Вопр. мед. химии, 1981, 27, № 2, с. 154—166.
11. Мертвецов Н. П., Чесноков В. Н., Блинова Н. Н. и др. Влияние гидрокортизона на свойства полирибосом печени крыс, метаболизм и матричную активность полисомной поли(А)-содержащей РНК. — Биохимия, 1978, 43, № 5, с. 919—927.
12. Мертвецов Н. П., Блинова Н. Н., Головин С. Я. и др. Влияние кортизола на синтез и свойства матричных РНК в печени крыс. — В кн.: 2-й Всесоюз. съезд эндокринологов. Л., 1980, с. 327—328.
13. Минченко А. Г. Роль глюкокортикоидных гормонов в регуляции биосинтеза белков в митохондриях печени. — В кн.: 2-й Съезд эндокринологов УССР. Киев, 1977, с. 48.
14. Минченко А. Г. Влияние АКТГ на включение ^{14}C -оротата в рибонуклеиновые кислоты митохондрий печени белых крыс. — Молекуляр. генетика и биофизика, 1977, вып. 2, с. 78—81.
15. Минченко А. Г. Влияние гидрокортизона на биосинтез рибонуклеиновых кислот в митохондриях печени, сердца и селезенки аллоксандиабетических крыс. — Пробл. эндокринологии, 1978, 24, № 1, с. 64—68.
16. Минченко А. Г. Влияние гидрокортизона на РНК-полимеразную активность митохондрий печени. — Молекуляр. генетика и биофизика, 1978, вып. 3, с. 111—114.
17. Минченко А. Г., Гаузе Г. Г. Характеристика популяций РНК из митохондрий печени нормальных и адреналэктомированных крыс. — В кн.: 4-й Всесоюз. биохим. съезд. М., 1979, т. 1, с. 156.
18. Минченко А. Г. Гормональный контроль экспрессии митохондриального генома в животных клетках. — Пробл. эндокринологии, 1981, 27, № 6, с. 74—79.
19. Платонов О. М., Герасимова Т. Б., Смалько П. Я. и др. Особенности транскрипции ядерного генома на ранних этапах регенерации печени. Возможная роль митохондриальной трансляции в активации биосинтеза ядерной РНК. — Биохимия, 1981, 46, вып. 11, с. 2074—2081.
20. Пономарев В. И. Влияние актиномицина Д и этионина на гормональную индукцию синтеза рибонуклеиновых кислот в ядрах и цитоплазме клеток печени неполовозрелых крыс-самцов. — Вопр. мед. химии, 1977, 23, № 1, с. 66—68.
21. Романов Г. А., Романова Н. А., Розен Б. В., Ванюшин Б. Ф. Глюкокортикоид-рецепторные комплексы печени крыс. II. Взаимодействие с естественными и синтетическими полинуклеотидами. — Молекуляр. биология, 1981, 15, № 4, с. 857—874.
22. Селезнев Ю. М., Данилов С. М., Волкова Н. Г., Медведева Л. А. Активация глюкокортикоидного циторецептора сердца крысы. — Биохимия, 1979, 44, № 2, с. 245—251.
23. Скрыбин К. Г., Томарев С. И., Гаузе Г. Г., Баев А. А. Клонирование митохондриальной ДНК крысы с использованием вектора с различающимися липкими концами. — Докл. АН СССР, 1978, 241, № 5, с. 1220—1223.
24. Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Булатов А. А. и др. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. — М.: Наука, 1976. — 378 с.
25. Agarwal M. K. Physicochemical comparison of the glucocorticoid receptor from various tissues in the rat. — Int. J. Biochem., 1977, 8, № 1, p. 7—10.
26. Amar-Costesec A., Darte C. R., Cambron P., Rousseau G. G. Control of plasma membrane enzymes by glucocorticoids. — Biochem. Soc. Trans., 1981, 9, № 2, p. 43.
27. Ananthakrishnan R., Kulkarni S. B., Pradhan D. S. Nature of hydrocortisone-elicited amplification of template activity of liver chromatin. — Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1979, 88, N 3, p. 1111—1118.
28. Anderson S., Bankier A. T., Barrell B. G. et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. — Nature, 1981, 290, N 5806, p. 457—465.
29. Boer A., Oddos J. Cardiac receptor for glucocorticoids in the rat. Factors involved in ^3H -dexamethasone binding and nuclear translocation of ^3H -dexamethasone receptor complexes in heart and liver. — Biochim. et biophys. acta, 1979, 586, N 1, p. 70—86.
30. Borst P., Grivell L. A. Small is beautiful — portrait of a mitochondrial genome. — Nature, 1981, 290, N 5806, p. 443—444.
31. Chiapelli F., Haggerty D. F., Lynch M., Popjak G. Translation of phenylalanine hydroxylase — specific mRNA *in vitro*: evidence for pretranslational control of glucocorticoids. — Proc. Nat. Acad. Sci. U. S. A., 1981, 78, N 4, p. 2105—2109.
32. Climent F., Doenecke D., Beato M. Properties of the partially purified activated glucocorticoid receptor of rat liver. Binding to chromatin subunits. — Biochemistry, 1977, 16, N 21, p. 4694—4703.
33. Diesterhaft M., Noguchi T., Granner D. Regulation of rat liver tyrosine-aminotransferase mRNA by hydrocortisone and by N^6 , O^2 -dibutyryladenine 3',5'-phosphate. — Eur. J. Biochem., 1980, 108, N 2, p. 357—365.

34. Dobner P. R., Kawasaki E. S., Yu L.-Y., Bancroft F. G. Thyroid or glucocorticoid hormone induced pre-growth-hormone mRNA and its probable nuclear precursor in rat pituitary cells. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, 1981, 78, N 4, p. 2230—2234.
35. England J. M., Constantino P., Attardi G. Mitochondrial RNA and protein synthesis in enucleated african green monkey cells. — *J. Mol. Biol.*, 1978, 119, N 3, p. 455—462.
36. Exton J. H. Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. — In: *Glucocorticoid Hormone Action*. Berlin etc., 1979, p. 535—546.
37. Ganguly R., Ganguly N., Mehta N. M., Banerjee M. R. Absolute requirement of glucocorticoid for expression of the casein gene in the presence of prolactin. — *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. Biol. Sci.*, 1980, 77, N 10, p. 6003—6006.
38. Giesen E. V., Bollack C., Beck G. Relations between steroid-cell contact, steroid-binding and induction of tyrosine aminotransferase. — *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1981, 22, N 2, p. 153—168.
39. Goodlad G. A. J., Onyazeli F. N. Glucocorticoids and muscle RNA: the effect of daily administration of prednisolone to rats on the turnover of gastrocnemius ribosomal RNA. — *Biochem. Med.*, 1981, 25, N 1, p. 34—47.
40. Govindan M. V. Purification of glucocorticoid receptor from rat liver cytosol. Preparation of antibodies against the major receptor proteins and application of immunological techniques to study activation and translocation. — *J. Steroid Biochem.*, 1979, 11, N 1A, p. 323—332.
41. Govindan M. V. Isolation and characterization of rat liver nuclear glucocorticoid receptor. — *Biochim. et biophys. acta*, 1980, 631, N 2, p. 327—333.
42. Hager L. J., Mc Knight G. S., Palmiter R. D. Glucocorticoid induction of egg white mRNA in chick oviduct. — *J. Biol. Chem.*, 1980, 255, N 16, p. 7796—7800.
43. Hamana K., Iwai K. Glucocorticoid receptor complex bind to nonhistone protein and DNA in rat liver chromatin. — *J. Biochem.*, 1978, 83, N 1, p. 279—286.
44. Harrison R. W., Balasubramanian K., Yeakley J. et al. Heterogeneity of AtT-20 cell glucocorticoid binding sites: evidence for a membrane receptor. — In: *Steroid Hormone Receptor Syst. Proc. Symp.* Shrewsbury, Mass. 1978, New York; London, 1979, p. 423—440.
45. Hofer E., Sekeris C. Cycloheximide causes increased accumulation of translatable mRNA for tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase in livers of cortisol-treated rats. — *Eur. J. Biochem.*, 1978, 86, N 2, p. 547—554.
46. Johnson L. K., Nordeen S. K., Roberts J. L., Baxter J. D. Studies on the mechanism of glucocorticoid hormone action. — In: *Gene Regul. Steroid Horm.* New York etc., 1980, p. 153—185. Discuss., p. 185—187.
47. Kanasir D. T., Trajković D. P., Ribarac-Stepić N. et al. Metlaš R. Cortisol dependent acute metabolic responses in rat liver cells. — *J. Steroid Biochem.*, 1978, 9, N 5, p. 467—476.
48. Konstantinova I. M., Hanoco F., Vorob'ev V. I. Template-engaged and free RNA polymerase activities in rat liver nuclei after cortisone injection. — *FEBS Lett.*, 1980, 121, N 2, p. 299—302.
49. Kulkarni S. B., Netrawali M. S., Pradhan D. S. Nature of RNAs synthesised in rat liver in response to hydrocortisone. — *Mol. and Cell. Endocrinol.*, 1979, 13, № 3, p. 269—280.
50. Le Fevre B., Bally A., Sallas N., Milgrom E. Activated steroid-receptor complex. Comparison of assays using DNA-cellulose or homologous nuclei. — *Biochim. et biophys. acta*, 1979, 585, N 2, p. 266—272.
51. Lindahl T. DNA methylation and control of gene expression. — *Nature*, 1981, 290, N 5805, p. 363—364.
52. Litwack G. Modulator and the glucocorticoid receptor. — *Trends Biochem. Sci.*, 1979, 4, N 10, p. 217—220.
53. Mansour A. M., Nass S. In vivo cortisol action on RNA synthesis in rat liver nuclei and mitochondria. — *Nature*, 1970, 228, N 5272, p. 665—667.
54. Mansour A. M., Nass S. RNA synthesis in rat liver after cortisol treatment: a possible mitochondrial-nuclear relationship. — *Acta endocrinol.*, 1974, 77, N 2, p. 298—309.
55. Moudgil V. K., John J. K. ATP-dependent activation of glucocorticoid receptor from rat liver cytosol. — *Biochem. J.*, 1980, 190, N 3, p. 799—808.
56. Onyazeli F. N., Goodlad G. A. J. RNA-polymerase and ribonuclease activity in skeletal muscle of prednisolone-treated rats. — *Enzyme*, 1981, 26, N 4, p. 211—214.
57. Papamichail M., Ioannidis C., Tsawdaroglou N., Sekeris C. E. Translocation of glucocorticoid receptor from the cytoplasm into the nucleus of phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes in the absence of the hormone. — *Exp. Cell. Res.*, 1981, 133, N 2, p. 461—465.
58. Pinon H., Barat M., Tourte M. et al. Evidence for a mitochondrial chromosome in *Xenopus laevis* oocytes. — *Chromosoma (Berl.)*, 1978, 65, № 4, p. 383—389.
59. Roewekamp W. G., Hofer E., Sekeris C. E. Translation of mRNA from rat liver polyosomes into tyrosine aminotransferase and tryptophan oxygenase in a protein synthesizing system from wheat germ. Effect of cortisol on the translatable levels of mRNA for these two enzymes. — *Eur. J. Biochem.*, 1976, 70, N 1, p. 259—268.
60. Salganik R., Drevich V. Induction of transcription and translation in liver cells: fractionation and properties of the induced cells. — *Eur. J. Cell Biol.*, 1980, 22, N 1, p. 46.

61. Smith P., Holt C. Interaction of the activated cytoplasmic glucocorticoid hormone receptor complex with the nuclear envelope. — *Biochemistry*, 1981, 20, N 10, p. 2900—2908.
62. Sokół-Misiak W. The effect of glucocorticoid-receptor complex on transcriptional activity of nuclei isolated from mammary gland of pregnant rabbit pretreated in vivo with methyrapone. — *Bull. de l'Acad. Pol. des sciences*, 1980, 28, N 12, p. 733—739.
63. Teyssot B., Houdebine L.-M. Role of progesterone and glucocorticoids in the transcription of the β -casein and 28S ribosomal genes in the rabbit mammary gland. — *Eur. J. Biochem.*, 1981, 114, N 3, p. 597—608.
64. Thompson E. B., Venetianer A., Gelehrter T. D. et al. Multiple action of glucocorticoids studies in cell culture systems. — In: *Gene Regul. Steroid Horm.* New York etc., 1980, p. 126—151. Discuss. p. 151—152.
65. Tsawdaroglou N. G., Govindan M. V., Schmid W., Sekeris C. E. Dexamethasone-binding proteins cytosol and nucleus of rat thymocytes. Purification of these receptor proteins. — *Eur. J. Biochem.*, 1981, 114, N 2, p. 305—313.
66. Van Tuyle G. C., Mc Pherson M. L. A compact form of rat liver mitochondrial DNA stabilized by bound proteins. — *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, N 13, p. 6044—6053.
67. Wrange O., Carlstedt-Duke J., Gustafsson J.-A. Purification of the glucocorticoid receptor from rat liver cytosol. — *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, N 18, p. 9284—9290.
68. Yu F.-L., Feigelson P. A proposed model for the glucocorticoid regulation of rat hepatic ribosomal RNA synthesis. — *Biochem. and Biochys. Res. Commun.* 1973, 53, N 3, p. 754—760.

Киевский институт
эндокринологии и обмена веществ

Поступила в редакцию
11.I 1982 г.

УДК 591.1+612.82.393

Н. Г. Сергиенко, Т. Н. Тихонова

МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ ЯДЕР ШВА МОЗГА НА СУДОРОЖНЫЙ ПРОЦЕСС ЛИМБИЧЕСКОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Известно, что в механизмах регуляции возбудимости и реализации функций лимбической системы головного мозга важная роль принадлежит моноаминергическим нейромедиаторным процессам. Лимбические образования, обладая наименьшим судорожным порогом [1, 2], способны выполнять роль потенциального генератора патологически усиленного возбуждения. Судорожный процесс, возникший в лимбических структурах головного мозга, может быть активирован или подавлен посредством прямого воздействия на систему моноаминергической и, в частности, серотонинергической медиации.

Исследования последних лет позволяют предполагать у серотонина и его предшественников наличие противосудорожных свойств.

Можно считать, что существующая в мозге система серотонинергической медиации оказывает модулирующее влияние на возбудимость лимбических структур и тем самым уменьшает уровень их судорожной готовности. Известно, что основные массивы серотонинсодержащих нейронов расположены в области ядер шва (*n. Raphe*) ствола мозга [11, 12] и иннервируют миндалевидный комплекс, септальную область, гипоталамус, бледный шар и другие участки.

Мы изучали возможную роль ядер шва в модуляции судорожного процесса, вызванного стимуляцией базального ядра миндалевидного комплекса.

Методика исследований

Работа выполнена в хроническом эксперименте на кроликах породы «шиншилла» массой 2,0—2,5 кг. Животным, согласно стереотаксических координат атласа Фифковой и Маршалла [7], вживляли никромовые электроды диаметром 150 мкм, покрытые лаковой изоляцией на всем протяжении. Перед введением торец электрода срезали в косом направлении так, что длина среза составляла 0,2—0,3 мм. Исследовали сенсомоторную кору, базальное ядро миндалевидного комплекса (*AB*), вентральный (*Hv*) и дорсальный (*Hd*) гиппокамп, дорсо-медиальную группу ядер шва (*R*). Для регистрации биоэлектрической активности использовали монополярное отведение, а для стимуляции — биполярное. Межелектродное расстояние в дорсо-медиальной группе ядер шва составляло 1,5 мм. Электрическую стимуляцию *AB* и *R* осуществляли с помощью стимулятора ЭСУ-1 через радиочастотную приставку. Параметры стимуляции: форма импульсов — прямоугольная, частота 30 Гц, длительность импульсов 1 мс, время раздражения *AB* — 3 с, *R* — трижды по 1 с с перерывами между стимуляциями в 1 мин. Стимуляцию осуществляли раздражителем пороговой интенсивности (при стимуляции *AB* в качестве пороговой была выбрана амплитуда электрического стимула, вызывавшая судорожную электрографическую реакцию, при стимуляции *R* — поведенческую реакцию, которая выражалась во вздрагивании, появлении двигательного возбуждения, отведении головы кзади и др.). Регистрацию биоэлектрической активности производили на восьмиканальном электроэнцефалографе венгерского производства типа EMG-4751 в комплексе с анализатором и интегратором. Для изучения функциональной «лабильности» нейронов исследуемых структур головного мозга изучали реакцию усвоения ритма световых мельканий. Для этой цели использовали фотостимулятор EMG-4761-2. Источник импульсного света размещали на расстоянии 30 см от глаз кролика и производили засвет глаз с частотой 2, 5, 10, 16, 25, 50 Гц. Одновременно с фотостимуляцией записывали биоэлектрическую активность на электроэнцефалографе, а также на регистраторе анализатора, полосовые фильтры которого предварительно настраивали на частоту фотостимуляции. У животных регистрировали судорожные пороги в ответ на стимуляцию *AB*, длительность электрографического судорожного процесса, его проявляемость, а также характер фоновой биоэлектрической активности и особенности рисунка разрядов последствия (РП) до и через 10 мин после стимуляции *R*. По завершении эксперимента производили морфологический контроль локализации электродов [13]. Все данные статистически обработаны в соответствии с общепринятыми методами математической статистики. Данные по реакции усвоения ритма световых мельканий были предварительно нормированы по отношению к исходному уровню, принятому за 100 %. Достоверность различия во всех экспериментах оценивалась по критерию *t* Стьюдента.

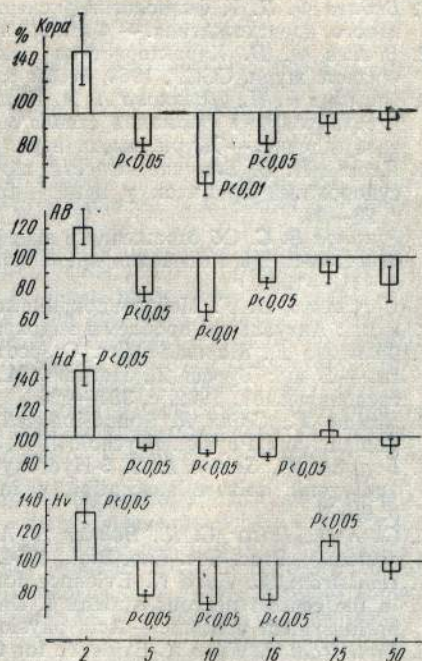
Результаты исследований и их обсуждение

После стимуляции *R* наблюдалось значительное (на 80 %) и статистически достоверное ($p < 0,01$) возрастание уровней судорожных порогов *AB*. В этих же условиях общая длительность судорожного электрографического процесса не изменялась ($25,5 \pm 3,33$ с в контрольных экспериментах и $24,6 \pm 2,67$ с после стимуляции *R*), а проявляемость РП снижалась (≈ 70 % у интактных животных и 55,5 % у животных, которым предварительно стимулировали *R*). Эти данные хорошо коррелируют с полученными нами ранее результатами в экспериментах с локальным введением серотонина в *AB*. Прямое введение 1—3 мкл 1 % раствора серотонина в *AB* так же, как стимуляция *R* приводит к существенному повышению электрографического судорожного порога и снижению проявляемости РП без изменения длительности судорожного процесса. Учитывая, что нейроны *R* содержат значительные количества серотонина, и их окончания гистохимически обнаруживаются в области миндалевидных ядер [12], а эффекты стимуляции идентичны эффектам введения серотонина в *AB* [6], можно полагать, что противосудорожные эффекты *R* реализуются через серотонинергические механизмы.

Реакция усвоения ритма (РУР) световых мельканий после стимуляции *R* также претерпевают заметные изменения (см. рисунок). По-

Реакция усвоения ритма световых мельканий (в % к исходному уровню, данные рассчитаны из показаний интегратора) после стимуляции ядер шва.

По горизонтали отмечена частота вспышек света (количество в секунду).



сле стимуляции *R* в сенсо-моторной коре ослабляется усвоение ритма 5,10 и 16 Гц, и не изменяется РУР на 2,25 и 50 Гц. Поскольку выбранные нами частоты следования световых вспышек соответствуют срединам стандартных частотных диапазонов ритмов ЭЭГ, приведенные результаты соответствуют ослаблению РУР в диапазоне Θ , α и β_1 активности. В *AB* наблюдались такие же, как и в сенсо-моторной коре, однако несколько слабее выраженные изменения РУР.

В *Hd* и *Hv* после стимуляции *R* (см. рисунок) значительно улучшалась РУР на 2 вспышки в секунду (область Δ активности) и ослаблялась на 5, 10 и 16 вспышек в секунду (соответственно области Θ , α и β_1 активности). В то же время обнаружено отличие в реакции нейронов *Hd* и *Hv* в области высоких частот РУР: в *Hd* после стимуляции *R* усвоение частоты 25 Гц (область β_2 активности) не изменялось, а в *Hv* значительно улучшалось.

Таким образом, стимуляция *R* приводит к значительному ослаблению РУР в сенсо-моторной коре, *AB*, *Hd* и *Hv* в области частот 5—16 Гц и улучшению РУР в области 2 Гц в *Hd* и 2 и 25 Гц в *Hv*, что, несомненно, учитывая литературные сведения [3, 5], может быть интерпретировано как свидетельство значительного ослабления функциональной лабильности нейронов исследованных структур.

Выводы

1. Под влияние раздражения *n. Raphe* повышается порог и уменьшается проявляемость электрографического судорожного процесса, вызванного стимуляцией базального ядра миндалевидного комплекса.

2. После стимуляции *n. Raphe* закономерно изменяется характер реакции усвоения ритма световых мельканий: ослабляется усвоение колебаний частотой 5—16 Гц

в сенсо-моторной коре, АВ, H δ и H γ значительно улучшается воспроизведение колебаний частотой 2 Гц в H δ и H γ и 25 Гц в H δ .

3. Предполагается, что тормозные эффекты п. Raphe (повышение порогов, РУР, уменьшение проявляемости судорожной реакции, ослабление функциональной «лабильности» нейронов) реализуются через серотонинергические нейромедиаторные системы.

Список литературы

1. Ведяев Ф. П. К физиологии экспериментальных эпилептиформных реакций подкоркового происхождения. — Физиол. журн. СССР, 1960, 46, № 2, с. 167—178.
2. Ведяев Ф. П. Характеристика фокальных механизмов подкорковой эпилепсии. — Физиол. журн. СССР, 1964, 50, № 8, с. 990—999.
3. Зислина Н. Н., Новикова Л. А. Реакция усвоения ритма в коре больших полушарий и ретикулярная формация ствола мозга при наличии вызванного стрихнином очага возбуждения. — Журн. высш. нерв. деятельности, 1961, 11, № 2, с. 338—345.
4. Прахье И. Б. Влияние веществ, изменяющих уровень моноаминов, на аудиогенный судорожный припадок у крыс. — Бюл. эксперим. биологии медицины, 1973, № 9, с. 23—28.
5. Русинов В. С. Об отражении в энцефалограмме процесса иррадиации и реципрокных отношений при замыкании временной связи. — Физиол. журн. СССР, 1960, 46, № 11, с. 1356—1365.
6. Сергиенко Н. Г. Нейроэндокринные механизмы регуляции возбудимости мозга. — В кн.: Актуальные проблемы эндокринологии. Харьков, 1979, с. 30.
7. Фифкова Е., Маршалл Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика, крысы. — В кн.: Буреш Я., Петрань М., Захар И. Электрофизиологические методы исследований. М., 1962, с. 384—426.
8. Bewan W., Chinn R. Sound-induced convulsions in rats treated with reserpine. — J. Compar. and Physiol. Psychol., 1957, 50, N 3, p. 311—314.
9. Boggan W., Seiden L. S. 5-Hydroxytryptophan reversal of reserpine enhancement of audiogenic seizure susceptibility in mice. — Physiol. and Behav., 1973, 10, N 1, p. 9—12.
10. Chen G., Ensor C. R., Bohner B. A facilitation of reserpine on the central nervous system. — Proc. Soc. Exp. Biol., 1954, 86, N 4, p. 507—510.
11. Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoaminecontaining neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain system neurons. — Acta physiol. scand., 1965, 62, Suppl. 232, p. 1—55.
12. Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. IV. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. — Acta physiol. scand., 1965, 64, Suppl. 247, p. 39—85.
13. Fox C. A., Eihman J. A rapid method for location of intracerebral electrode tracks. — Stain Technology, 1959, 34, N 1, p. 39—42.
14. Lehmann A. Contribution a l'etude psychophysiologique de l'ours et du rat: These doct. sci. natur. Fac. sci. Paris, 1964. — 89 p.
15. Mantegazzini P. Pharmacological actions of indolealkylamines and precursor aminoacids on the central nervous system. — Handbook of experimental pharmacology. Oxford: Pergamon press, 1966, 19, p. 424—462.

Харьковский
медицинский институт

Поступила в редакцию
8.VIII 1980 г.

УДК 612.112.91—06:618.2

Н. В. Лунина, С. Б. Коваль

РЕАКЦИЯ ЛИЗОСОМАЛЬНОГО АППАРАТА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ЛЕЙКОЦИТОВ НА ДЕЙСТВИЕ СТРЕССОРА НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПРИРОДЫ

Формирование в организме адаптационного синдрома (стресс-синдрома) при действии разнообразных факторов среды сопровождается абсолютным нейтрофильным лейкоцитозом [18], что обеспечивается увеличением массы миелоидной ткани костного мозга [3].

Высказано аргументированное предположение, согласно которому реакция миелоидной ткани на действие стрессоров неинфекционной природы обусловлена наличием в нейтрофильных лейкоцитах лизосом, ферменты которых при дегрануляции клеток по-

ступают в кровоток и принимают участие в гуморальной регуляции ряда функций организма. Если стресс-синдром превращается из звена адаптации в звено патогенеза, лизосомальные ферменты также становятся факторами патогенеза [5].

Целью настоящей работы явилось дальнейшее выяснение зависимости между реакцией миелоидной ткани и лизосомальным аппаратом нейтрофильных лейкоцитов на воздействие стрессоров неинфекционной природы, в частности родового акта, рассматриваемого как физиологическая стресс-реакция [4, 6].

Методика исследований

Исследования проведены на 20 перво- и повторноремеменных, 15 роженицах и 15 родильницах с нормальным течением беременности, родов и послеродового периода. Контрольную группу составили 12 небеременных практически здоровых женщин детородного возраста.

В периферической крови определяли количество лейкоцитов в единице объема, подсчитывая их в камере Горяева, лейкоцитарную формулу — в мазках крови, окрашенных по Паппенгейму. Вычисляли количество нейтрофильных лейкоцитов в единице объема крови.

Лизосомы в нейтрофильных лейкоцитах выявляли при витальном флюорохромировании акридиновым оранжевым, с оптимальной концентрацией красителя — 100—200 мкг/мл [2, 15]. Катионные белки флюорохромовали примулином в фиксированных мазках [1]. Препараты изучали и фотографировали при максимальном увеличении люминесцентного микроскопа ЛЮМАН-Р1. Интенсивность флюоресценции определяли с помощью цитофлюориметра, сконструированного нами на базе люминесцентного микроскопа, и выражали в относительных единицах РРУ (*phosphor partid unit*) [19].

Активность катепсина Д (КФ 3.4.23.5) рассчитывали в сыворотке крови по разнице E_{280} между контрольным и опытным вариантами [17], определяемой на спектрофотометре СФ-26. В качестве субстрата использовали гемоглобин (*Hemoglobin lover bol*) фирмы Roanol — Hungary.

Показатели периферической крови исследовали у беременных, начиная с 13 нед. до срока родов, с интервалом 4 нед; у рожениц — в трех периодах родов и у родильниц — с первых по восьмые сутки. Активность катепсина Д определяли у беременных в сроках 13—16, 25—28, 33—36, 37—40 нед, во все периоды родов и в послеродовом периоде на 1, 4, 7, 8 сут. Все изучаемые показатели определяли и в плацентарной крови, взятой после рождения ребенка. Результаты сравнивали с данными, полученными в контрольной группе.

Результаты исследований и их обсуждение

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что во время беременности происходит постепенное увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови, обусловленное нарастанием абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов. Максимальной выраженности нейтрофильный лейкоцитоз достигал в родах с постепенным снижением и нормализацией на 7 сут послеродового периода. Полученные нами результаты в этом отношении согласуются с данными других авторов, отмечающих истинный характер лейкоцитоза рожениц [10, 16].

Исследование лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов с помощью акридинового оранжевого показало уменьшение интенсивности свечения, а следовательно, и количества лизосом, начиная с 37—40 нед беременности. Наиболее выраженное снижение количества лизосом установлено в третьем периоде родов и в плацентарной крови. В послеродовом периоде происходит постепенное увеличение количества лизосом с нормализацией на 7 сут.

При выявлении катионных белков нейтрофильных лейкоцитов примулином отмечена декатионизация лизосом, которая происходит параллельно изменению их количества.

Активность сывороточного катепсина Д повышается, начиная с конца срока беременности (37—40 нед), достигает максимума в период родов и нормализуется в послеродовом периоде. Следовательно, уменьшение количества лизосом (дегрануляция нейтрофильных лейкоцитов) сопровождается нарастанием активности лизосомального катепсина Д.

Установленная нами реакция лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов при беременности и родах позволяет предположительно объяснить некоторые аспекты участия лизосомальных ферментов в механизме адаптации-деадаптации организма.

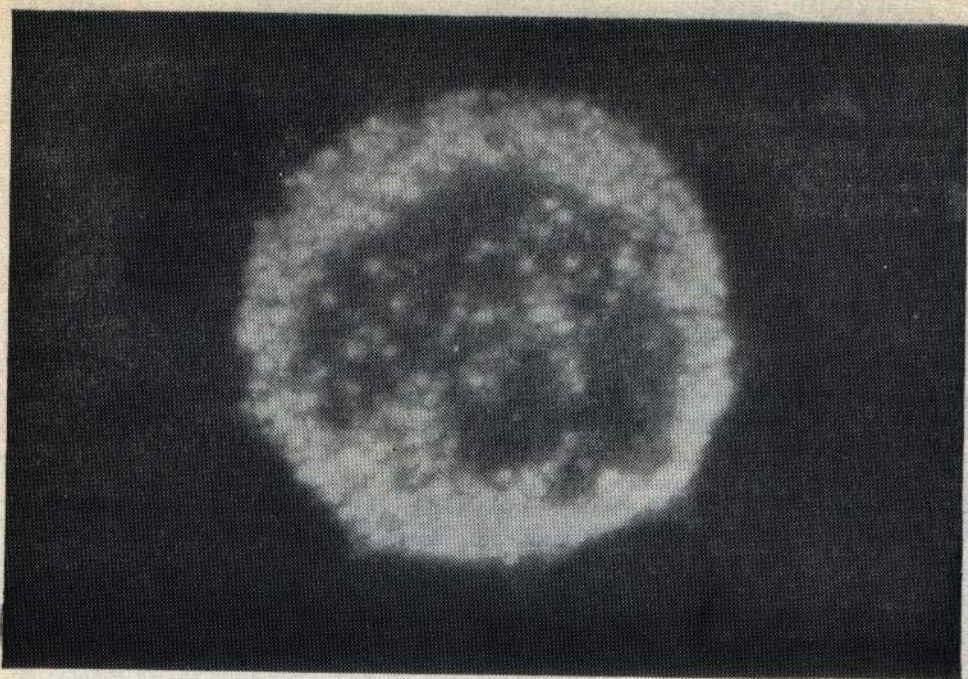


Рис. 1. Лизосомальные катионные белки нейтрофильных лейкоцитов крови небеременных женщин.
Флюорохромирование примулином. Об. 90X, ок. 15X.

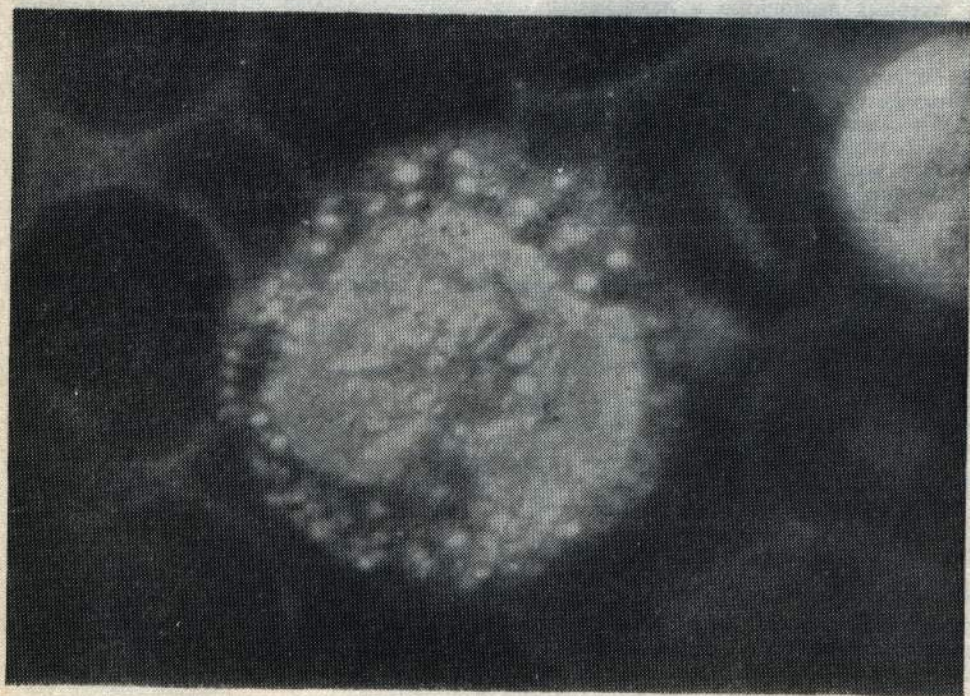


Рис. 2. Лизосомальные катионные белки нейтрофильных лейкоцитов крови женщины в III периоде родов.
Окраска и увеличение те же, что и на рис. 1.

Согласно современным представлениям кининообразующая активность сосредоточена главным образом в лизосомальных гранулах нейтрофильных лейкоцитов [9]. Поэтому появление в крови избытка нейтрофилов, их дегрануляция и увеличение лизосомальных ферментов ведет к активации фактора Хагемана [12], который служит исходным пунктом для включения любой из трех систем крови — кининовой, свертывающей и фибринолитической, рассматриваемых в качестве единой, структурно и функционально определенной «полисистемы» [12]. Этим, возможно, и объясняется определенная роль нейтрофильных лейкоцитов в свертывании крови [7], изменении гемокоагуляции во время беременности и родов [11], а также регуляции моторной функции матки, для которой доказано наличие кининорецепторов [8]. По-видимому, вероятен и еще один механизм участия лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов в поддержании моторной функции матки. В частности, лизосомальные ферменты могут активировать таковые мышцы матки, которые бедны собственными лизосомами [13], но принимают непосредственное участие в биоэнергетике миоцита [14]. Подобное допущение возможно, так как известно, что нейтрофильные лейкоциты мигрируют в различные органы, в том числе и мышцу матки.

Таким образом, по нашему мнению, активация миелоидной системы при различных стрессорных ситуациях, в том числе при беременности и родах, может быть обусловлена включением лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов в гуморальные регуляторные механизмы на периферии.

Список литературы

1. Венглинская Е. А., Рукавцов Б. И., Шубич М. Г. Флюоресцентно-цитохимическое выявление свободного цитоплазматического катионного белка в лейкоцитах. — Лаб. дело, 1975, № 5, с. 270—273.
2. Головацкий А. С. Особенности динамики флуоресценции нейтрофильных сегментоядерных лейкоцитов и лимфоцитов периферической крови человека, прижизненно флуорохромированных акридиновым оранжевым. — Цитология, 1978, 24, № 4, с. 480—483.
3. Горизонтов П. Д. Стресс и реакция органов кроветворения. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1974, вып. 2, с. 3—6.
4. Куликова Н. Н., Панкратова К. В., Моисеенко Н. Т. Изменение активности щелочной фосфатазы у женщин с нормальным и осложненным послеродовым периодом. — Акушерство и гинекология, 1972, № 3, с. 57—58.
5. Лунина Н. В., Козюк П. М. Влияние острой кровопотери на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1978, вып. 2, с. 76—78.
6. Малек И., Мойжищкова Э., Блажкова П., Масак Я. Реакция белого компонента крови при спонтанных родах, начинающихся родовыми болями. — Акушерство и гинекология, 1959, № 3, с. 33—39.
7. Мельников А. Ф., Горшунова Н. К. Влияние лейкоцитов здоровых людей на свертывание крови. — Лаб. дело, 1977, № 2, с. 78—81.
8. Михайленко Е. Т., Курский М. Д., Чуб В. В. Биохимия родового акта и его регуляция. — Киев: Здоровье, 1980. — 184 с.
9. Ойвин И. А., Королева Л. В. Новые представления об участии лейкоцитов в воспалении. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1971, вып. 4, с. 3—6.
10. Орлова В. А. Морфологические изменения периферической крови у рожениц с различными вариантами родовой деятельности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Саратов, 1963. — 12 с.
11. Скипетров В. П. Механизм изменений гемокоагуляции в родах. — Казан. мед. журн., 1970, № 6, с. 18—22.
12. Чернух А. М., Гомазков О. А. О регуляторной и патогенетической роли калликреин-кининовой системы в организме. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, вып. 1, с. 5—16.
13. Шапиро Ю. Л., Наумова Т. А. Адаптация системы нейтрофилов к условиям длительного полного алиментарного голодания. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1980, вып. 3, с. 27—32.
14. Фролов В. А. Лизосомная концепция. — В кн.: XI Всесоюз. конф. по электрон. микроскопии. Таллин 1979. М., 1979, т. 2.
15. Allison A. C., Young M. R. Vital staining and fluorescence microscopy of lysosomes. — In: Lysosomes in biology and pathology. Amsterdam, 1973, 2, p. 600—628.
16. (Димитров Д. Я.) Димитров Д. Я. Анемии беременных. — София: Медицина и физкультура, 1977. — 160 с.
17. (Barret A. J., Chit M. F.) Баррет А. Дж., Хит М. Ф. Лизосомальные ферменты. — В кн.: Лизосомы / Под ред. Дж. Дингла. М.: Мир. 1980. с. 25—156.

18. (Ilkov N.) Илков Н. Бели кръвни клетки. — София: Българ. АН, 1977, — 259 с.
19. West S. S., Golden I. F. Phosphorus particles as microscopic fluorescence standards. — J. Histochem. and Cytochem., 1976, 24, N 4, p. 609—610.

Кафедра анатомии
и физиологии
человека и животных
Ворошиловградского педагогического института

Поступила в редакцию
15.IV 1981 г.

УДК 612.438—018—001.8

Ю. А. Гриневич, И. С. Никольский, В. В. Овсиенко, О. Д. Черненко

ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ФРАКЦИЙ ЭКСТРАКТА ТИМУСА

Из экстракта тимуса выделено несколько веществ, проявляющих активность в отношении клеток лимфоидного ряда при самых разнообразных ситуациях *in vivo* и *in vitro* [1, 4]. Для получения этих факторов разработаны специальные способы фракционирования, в ходе которых зачастую происходит потеря веществ, биологическая активность которых не выявляется в используемом тесте. Между тем очень важно исследование различных гуморальных факторов, действие которых может быть направлено на отдельные субпопуляции лимфоцитов, ибо такой подход открывает перспективу регуляции иммунологической реактивности, расстроенной в результате дефекта или преобладания одной из линий клеток.

Методика исследований

Фракционировали экстракт тимуса теленка, полученный с некоторыми отклонениями [11] (фракция 1А). Количество белка определяли по методу Лоури [13]. Активность фракций тестировали по их влиянию на антителогенез [12], образование мастолимфоцитарных розеток (МЛР) [5], формирование розеток костномозговыми клетками морской свинки с эритроцитами кролика [2], чувствительность спонтанных селезеночных розеткообразующих клеток (РОК) тимэктомизированных мышей к антилимфоцитарной сыворотке (АЛС) [8], а также по восстановлению способности к спонтанному розеткообразованию прогретых при 45 °С тимоцитов морской свинки [6].

Результаты исследований

Фракцию 1А экстракта тимуса получали со следующими отклонениями от классической методики: гомогенат тимуса центрифугировали при 3000g, а не при 105 000g. Надосадочную жидкость обрабатывали не десятью, а пятью объемами ацетона. Дальнейшую очистку экстракта проводили по оригинальной методике. Ацетоновый порошок растворяли в физиологическом растворе. Не растворяющийся материал отделяли центрифугированием при 10 000 g. Надосадочную жидкость разделяли высаливанием твердым сульфатом аммония. Собирали фракции, высаливающиеся при 25, 50, 75 и 100 % насыщении сульфата аммония. После диализа против физиологического раствора получили четыре фракции, которые обозначили соответственно 0—25, 25—50, 50—75 и 75—100. 100 мкг одной из фракций вводили подкожно новорожденным нелинейным мышам, через 10 дней животным вводили внутривенно $2,5 \cdot 10^8$ эритроцитов барана и на четвертый день в селезенке определяли количество антителообразующих клеток (АОК).

У контрольных животных, получавших физиологический раствор, в селезенке образовывалось $2,3 \pm 0,4$ АОК на 10^6 ядросодержащих клеток. Введение фракций экстракта тимуса приводило к увеличению количества АОК: при инъекции фракции — 0—25 до $13,8 \pm 3,8$ ($p < 0,01$), фракции 25—50 до $9,0 \pm 3,4$ ($p < 0,05$) и фракции 50—75 до $6,8 \pm 2,0$ ($p < 0,05$). Введение фракции 75—100 существенно не сказывалось на выходе АОК — $2,8 \pm 1,3$ ($p > 0,5$).

В следующих опытах, проведенных *in vitro*, фракциями экстракта тимуса обрабатывали тимоциты новорожденных мышей, которые инкубировали при 37°C в течение 60 мин в среде 199, содержащей 1 мг/мл одной из фракций. В контрольные пробы добавляли соответствующий объем физиологического раствора.

Тимоциты, инкубированные с фракциями экстракта тимуса, лучше взаимодействовали с тучными клетками с образованием МЛР, наибольшее количество которых наблюдалось после воздействия фракций 25—50 ($5,4 \pm 0,9\%$); ($p < 0,001$) и наименьшее при обработке фракцией 75—100 ($2,0 \pm 0,6$; $p < 0,05$). Контрольные клетки формировали $0,4 \pm 0,1\%$ МЛР.

Таблица 1
Процент МЛР, образуемый тимоцитами новорожденных мышей, после инкубации с тимостимулином, взятым в различных концентрациях

Статистические показатели	Концентрация тимостимула на (мкг/мл)					
	Физиологический раствор	1000	500	250	125	60
<i>M</i>	0,7	4,2	5,1	6,9	3,1	2,6
$\pm m$	0,3	1,7	0,8	2,2	0,9	1,3
<i>n</i>	16	12	9	10	9	7
<i>p</i>	—	<0,05	<0,001	<0,01	<0,02	>0,5

Проведенные исследования показали, что максимальная антителогенезстимулирующая активность находится во фракции, высаливающейся при 25% насыщении. По-видимому, эта фракция эквивалентна описанной нами ранее [3] фракции, стимулирующей синтез антител (ФСА). Отделение этой фракции, активное начало которой термолабильно, сульфатом аммония позволяет применить для дальнейшей очистки экстракта нагревание, которому мы подвергли фракцию 25—50, обнаруживающую максимальную активность в тесте образования МЛР.

Таблица 2
Количество розеток, образуемых клетками костного мозга морских свинок после инкубации с тимостимулином, взятым в различных концентрациях

Статистические показатели	Концентрация тимостимулина (мкг/мл)				Физиологический раствор
	500	250	125	60	
<i>M</i>	32,3	19,9	23,3	21,3	15,4
$\pm m$	3,3	2,9	4,1	2,5	2,3
<i>n</i>	9	7	8	8	9
<i>p</i>	<0,001	>0,5	>0,2	>0,2	—

Прогревание проводили на водяной бане при 80°C в течение 15 мин. При этом в осадок выпадало 9/10 материала; так что на этом этапе достигалась десятикратная очистка экстракта. Преципитат удаляли центрифугированием при 10 000 *g*, а надосадочную жидкость — фракцию, представляющую собой комплекс тимических полипептидов, которую мы условно обозначили как «тимостимулин», стерилизовали фильтрованием через асбестовые фильтры и сохраняли до употребления при —20°C.

Исследование тимостимулина методом дискэлектрофореза в 10% полиакриламидном геле с добавлением додецилсульфата натрия обнаружило в его составе 15 окрашивающихся кумасси полос.

Данные о влиянии тимостимулина на образование МЛР представлены в табл. 1, из которой видно, что кратковременная обработка этой фракцией экстракта тимоцитов новорожденных мышей приводит к значительному увеличению процента розеток. Концентрация препарата 125 мкг/мл является минимально активной.

В табл. 2 представлены результаты изучения влияния тимостимулина на спонтанное розеткообразование клетками костного мозга морских свинок. Полученные данные свидетельствуют о том, что в концентрации 500 мкг/мл тимостимулин в 2 раза увеличивает число РОК.

Далее мы изучали действие тимостимулина на способность к розеткообразованию прогретых при 45°C в течение 1 ч тимоцитов морской свинки. Лимфоциты морской свинки образуют спонтанные розетки с эритроцитами кролика подобно тому, как лимфоциты человека формируют Е-РОК с эритроцитами барана [16, 17]. Прогревание лимфоцитов при 45°C в течение 1 ч высвобождает их мембранные рецепторы в среду [14], что приводит к потере у этих клеток способности к розеткообразованию. Инкубация прогретых лимфоцитов с тимозином при 4°C [14] или при 37°C [6] способствует частичному восстановлению розеткообразующей активности.

Как видно из данных, представленных в табл. 3, прогретые тимоциты формируют только около 5% розеток по сравнению с интактными клетками. Их инкубация с тимостимулином сопровождается значительным возрастанием числа РОК. Минимально активная концентрация тимостимулина 125 мкг/мл.

Таблица 3

Процент розеток от исходного числа РОК, образуемых прогретыми при 45°C тимоцитами морской свинки после инкубации с различным количеством тимостимулина

Статистические показатели	Концентрация тимостимулина (мкг/мл)				
	Контроль	1000	250	125	62,5
<i>M</i>	5,2	48,8	43,8	23,9	10,3
$\pm m$	1,0	5,3	4,7	4,8	2,3
<i>n</i>	7	6	6	7	4
<i>p</i>	—	<0,001	<0,001	<0,01	>0,05

В следующих опытах активность тимостимулина была исследована по отношению к спонтанным РОК селезенки тимэктомированных мышей. Известно, что эти клетки, не чувствительные к АЛС, начинают реагировать на обработку сывороткой после воздействия на них *in vivo* или *in vitro* гормонов тимуса.

Таблица 4

Количество РОК не чувствительных к АЛС на 10^6 ядросодержащих клеток селезенки тимэктомированных мышей после инкубации с различным количеством тимостимулина

Статистические показатели	Концентрация тимостимулина (мкг/мл)				
	Контроль	10	50	100	1000
<i>M</i>	600,0	462,5	287,5	200,0	162,5
$\pm m$	39,3	13,2	39,2	26,2	13,1
<i>n</i>	10	10	10	10	10
<i>p</i>	—	<0,01	<0,001	<0,001	<0,001

Результаты, представленные в табл. 4, свидетельствуют о том, что тимостимулин сообщает некоторую чувствительность к АЛС уже в концентрации 10 мкг/мл. Инкубация клеток при концентрации тимостимулина 100 мкг/мл приводит более чем к 50% редукции числа РОК в результате обработки лимфоцитов АЛС, т. е. практически все Т-РОК приобретают Θ -антиген в количестве, обеспечивающем их чувствительность к АЛС.

Таким образом, с помощью простых методов, обычно предшествующих хроматографической очистке веществ, мы разделили экстракт тимуса на фракцию, стимулирующую синтез антител, и на фракцию, проявляющую активность в четырех тестах розет-

кообразования. Безусловно, такая схема разделения не позволяет избежать потерь активного материала и достичь высокой степени его очистки. Однако описанная методика дает возможность получения из одного исходного экстракта двух фракций с различной биологической активностью: ФСА и тимостимулин. Можно полагать, что последний по биологическому действию и, по-видимому, по составу полипептидов близок к четвертой фракции тимозина [10].

Используемые для обнаружения активности тимостимулина тесты розеткообразования позволяют составить некоторые представления о механизме его действия. Прежде всего необходимо отметить, что все вызываемые препаратом эффекты связаны, в конечном счете с изменениями свойств плазматических мембран клеток-мишеней. Так, повышение чувствительности РОК тимэктомированных мышей к АЛС обусловлено увеличением содержания на их мембране Θ -антигена. Возрастание количества РОК среди клеток костного мозга является свидетельством появления на их поверхности рецепторов к эритроцитам, так же как увеличение количества МЛР обязано, по всей вероятности, проявлению активности рецепторов к тучным клеткам. Аналогичные процессы, скорей всего, наблюдаются и при восстановлении розеткообразования прогретыми лимфоцитами. Здесь следует остановиться на том, что прогревание в указанном режиме, вероятно, не снимает все рецепторы. В противном случае трудно представить механизм взаимодействия с клеткой тимостимулина. Во-вторых, имеются данные сканирующей электронной микроскопии о сглаживании поверхности клетки при прогревании за счет превращения микроворсинок в пузырьки, что может привести не только к снятию, но и маскировке рецепторов. Небезынтересно и то, что восстановление количества розеток, формируемых прогретыми лимфоцитами, достигается при инкубации клеток с фактором переноса, надосадком прогретых лимфоцитов, сывороткой крови, а также диализированной сывороткой и ее диализатом [14]. Тимостимулин не диализуется и поэтому не может присутствовать в диализате. Можно допустить, что в диализате сыворотки содержится низкомолекулярный аналог тимостимулина, входящий в состав рецептора. Однако еще более трудно предположить, что эффект восстановления числа РОК связан с возвращением снятых рецепторов на свое место, в особенности, если эти структуры имеют гидрофобные внутримембранные участки наподобие молекулы Н-2. К этому необходимо добавить, что изменение числа РОК происходит под влиянием самых разнообразных веществ, в том числе синтетических, которые не могут представлять рецепторы или их части [9, 15].

Таким образом, тимостимулин действует на Т-клетки, находящиеся практически на всех основных уровнях дифференцировки этой популяции (костномозговые предшественники, тимоциты, периферические лимфоциты); его эффект может быть в некоторых случаях замещен другими веществами, имеющими свои специфические мембранные рецепторы.

Можно полагать в связи с этим, что изучаемое нами биологическое действие тимостимулина является не дифференцировочным, а активирующим, приводящим к изменению экспрессии мембранных рецепторов и антигенов. Эти изменения, по всей вероятности, являются необходимым атрибутом любой неспецифической активации лимфоцитов, предшествующей выполнению специфических функций.

Список литературы

1. Безвершенко И. А. Значение гормонов тимуса для генерации и созревания Т-лимфоцитов. — Молекуляр. биология, 1978, № 21, с. 55—66.
2. Гриневиц Ю. А. Характеристика отдельных популяций лимфоцитов в крови практически здоровых людей. — Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии, 1978, № 9, с. 105—109.
3. Гюллинг Э. В., Кавсан В. М., Мельников О. Ф. и др. О возможности регуляции иммунологической активности лимфоидной системы факторами вилочковой железы. Сообщ. 1. Стимуляция антителогенеза фракцией, полученной из экстракта тимуса теленка с помощью сефадекса G-25. — Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1971, № 6, с. 25—27.
4. Гюллинг Э. В., Никольский И. С. Гормоны тимуса и иммунитет. — Успехи соврем. биологии, 1977, 83, № 1, с. 97—111.
5. Гюллинг Э. В., Никольский И. С., Дюговская Л. А. Мастолимфоцитарные розетки. — Докл. АН УССР. Сер. Б, 1978, № 9, с. 851—853.
6. Гюллинг Э. В., Самбур М. Б., Кравчук Г. П. Способ количественного определения активности тимозина. — Докл. АН УССР. Сер. Б, 1979, № 1, с. 51—53.

7. Ровенский Ю. А. Растровая электронная микроскопия нормальных и опухолевых клеток. — М.: Медицина, 1979. — 152 с.
8. Bach J. F., Dardenne M., Goldstein A. L. *et al.* Appearance of T-cell marker, in bone marrow rosette forming cell after incubation with thymosin, a thymic hormone. — Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1971, N 68, p. 2734—2738.
9. De Cock W., De Cree J., Varhaegeni H. Restoration by levamisole of histamine-inhibited E-rosette formation of T-lymphocytes in patients with allergie. — Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1977, 54, N 2, p. 176—182.
10. Goldstein A. L., Guha A., Zatz M. M. *et al.* Purification and biological activity of thymosin, a hormon of the thymus gland. — Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1972, 69, N 7, p. 1800—1803.
11. Goldstein A. L., Slater F. D., White A. Preparation, assay and partial purification of a thymic lymphocytopoetic factor (thymosin). — Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1966, 56, N 3, p. 1010—1017.
12. Jerne N., Nordin A. Plaque formation in Agar by single antibody — producing cells. — Science, 1963, 140, N 3565, p. 405.
13. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Determination of cerebrospinal fluid protein with the Folin-phenol reagent. — Biol. Chem., 1951, 193, N 1, p. 265—275.
14. Mendes N. F., Saraiva P. J., Santos O. B. Restorative effect of normal human serum, transfer factor and thymosin on the ability of heated lymphocytes to form rosettes with sheep erythrocytes. — Cell. Immunol., 1974, 17, N 2, p. 560—566.
15. Shore A., Dosen H. M., Gelfand E. Induction and separation of antigen — dependent T helper and T suppressor cells in man. — Nature, 1978, 274, N 5671, p. 586—587.
16. Stadecker M. J., Bishop G., Wortis H. H. Rosette formation by guinea pig thymocytes and thymus derived lymphocytes with rabbit red blood cells. — J. Immunol., 1973, 111, N 6, p. 1834—1837.
17. Wilson A. B., Coombs K. K. Rosette-formation between guinea pig lymphoid cells and rabbit erythrocytes — a possible T-cell marker. — Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1973, 44, N 4, p. 544—552.

Киевский рентгенорадиологический
и онкологический институт

Поступила в редакцию
1.XII 1980 г.

УДК 576.5:612.017.3:612.112.94.017

Л. А. Дюговская

ВЛИЯНИЕ ГИСТАМИНА НА ПРОДУКЦИЮ РЕАГИНОВ И ОБРАЗОВАНИЕ МАСТО-ЛИМФОЦИТАРНЫХ РОЗЕТОК

Предполагается, что гистамин не только индуцирует воспаление, но и является также одним из основных медиаторов, регулирующих функцию клеток, прямо или косвенно участвующих в его развитии.

Показано, что в дозах 10^{-5} — 10^{-7} моль экзогенный гистамин, действуя по типу обратной связи, тормозит индуцированное антигеном выделение эндогенного гистамина из тучных клеток, угнетает функцию клеток-супрессоров, стимулируя ответ ограничивающий поступление в организм чужеродных антигенов [6, 8].

Недавно показано, что одной из форм непосредственного взаимодействия тучных и лимфоидных клеток является образование масто-лимфоцитарных розеток (МЛР) [2].

Мы изучали влияние гистамина на контактное взаимодействие лимфоидных и тучных клеток и на продукцию реагинов, обуславливающих развитие аллергических реакций немедленного типа.

Методика исследований

Образование IgE антител в органах дыхания крыс индуцировали закапыванием 0,05 мл аллергена амброзии (10 000 PNU/мл) в оба носовых хода без (I группа) или с предварительным закапыванием 0,05 мл 0,1 % раствора гистамина (II группа). Продукцию реагинов в селезенке и брыжеечных лимфоузлах вызывали внутрибрюшинным введением 0,3 мл аллергена амброзии (III группа) или инъектированием его через 30—40 мин после внутрибрюшинного введения 0,3 мл 0,1 % раствора гистамина (IV группа). Содержание IgE антител на 2—3 сут после иммунизации определяли в экстрактах лимфоидных органов (0,2 мл 0,9 % раствора NaCl на 50 мг ткани) методом непрямой агглютинации тучных клеток [4].

Розеткообразующую способность перитонеальных мастоцитов изучали у крыс III и IV групп, а также у животных, иммунизированных внутрибрюшинным введением 2×10^8 эритроцитов барана.

Реакцию образования МЛР ставили по ранее описанному методу [2]. Мастоциты выделяли из перитонеальной жидкости крыс линии WAG в градиенте плотности фикол-гипакка (1,078 г/мл). Соотношение мастоцитов и тимоцитов, полученных от интактных животных, во всех опытах было 1:100. Розеткой считали образование из тучной клетки и присоединившихся к ней трех и более тимоцитов.

Статистическую обработку проводили с применением непараметрического критерия (Вилкоксона — Манна — Уитни) [1].

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты проведенных исследований позволяют полагать, что модулирующее влияние гистамина на иммунную систему осуществляется при контактном взаимодействии лимфоидных и тучных клеток. Показано, что в области введения тимусзависимо-

Влияние предшествующего антигену введения гистамина на образование реакинов в лимфоидных органах

Статистические показатели	Группы животных			
	I		II	
	Легкие	Трахея	Легкие	Трахея
Среднее значение (M)	11,3*	9,1	17,9	15,7
Предел колебаний	8—12	8—11	15—24	9—20
Число наблюдений	10	10	11	11
Достоверность различий	—	—	$p_{I-II} < 0,05$	$p_{I-II} < 0,05$

Статистические показатели	Группы животных			
	III		IV	
	Селезенка	Брыжеечные лимфоузлы	Селезенка	Брыжеечные лимфоузлы
Среднее значение (M)	18,2	20,3	32,2	28,4
Предел колебаний	16—21	18—24	30—38	24—32
Число наблюдений	9	10	10	10
Достоверность различий	—	—	$p_{III-IV} < 0,05$	$p_{III-IV} < 0,05$

* Процент мастоцитов, дегранулированных в результате взаимодействия реакинов, содержащихся в экстрактах лимфоидных органов, и аллергена амброзии (процент спонтанной дегрануляции не превышал 5 %).

го антигена способность мастоцитов к розеткообразованию достоверно повышается. Так, процент розеткообразующих тучных клеток в брюшной полости крыс после внутрибрюшинного введения эритроцитов барана или аллергена амброзии на пятые сутки после иммунизации составил 57 % (предел колебаний 38—62) и 65 % (предел колебаний 40—74) соответственно по сравнению с 45 % МЛР (предел колебаний 24—52), образуемых мастоцитами интактных крыс.

Предшествующее антигену введение гистамина значительно снижает розеткообразующую способность тучных клеток — 10 % МЛР (предел колебаний 9—11).

Последовательное введение гистамина и аллергена в органы дыхания приводит к увеличению количества мастоцитов в ткани легких на 20—25 %. Содержание IgE антител в лимфоидных органах крыс, получавших гистамин внутрибрюшинно или интраназально, выше, чем у животных, иммунизированных только антигеном (см. таблицу).

Результаты экспериментов свидетельствуют о том, что гистамин, являющийся одним из универсальных посредников реакции повреждения, играет важную роль в

формировании аллергии немедленного типа. Такая стимуляция продукции реагинов, по всей вероятности, обусловлена влиянием этого медиатора на клетки-супрессоры [7, 8].

Ранее показано, что истощение популяции перитонеальных мастоцитов по [4] посредством внутрибрюшинного введения дистиллированной воды, либо внутрибрюшинной инъекцией антимастицитарной сыворотки приводит к двукратному снижению продукции IgE антител как при внутрибрюшинной, так и при интраназальной иммунизации аллергеном амброзии [3]. Поскольку добавление сингенных тучных клеток непосредственно перед иммунизацией полностью восстанавливает способность к образованию реагинов, вероятно, мастоциты стимулируют IgE антителогенез. При непосредственном контакте этих клеток с лимфоцитами, по-видимому, обеспечивается наиболее эффективная модуляция их функции, когда биологически активные продукты дегрануляции еще не накопились в межклеточном пространстве.

Таким образом, можно считать, что через гистамин и, возможно, через другие продукты дегрануляции тучных клеток реализуется взаимосвязь между клетками специализированной системы иммунного ответа и мастоцитарного аппарата, непосредственно обеспечивающего развитие воспалительного процесса.

Список литературы

1. Гублер В. В., Генкин А. К. Метод статистической обработки с применением критерия (Вилкоксона — Манна — Уитни). — В кн.: Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л.: Медицина, 1973, с. 141.
2. Гюллинг Э. В., Никольский И. С., Дюговская Л. А. Масто-лимфоцитарные розетки. — Докл. АН УССР. Сер. Б, 1978, № 9, с. 851—853.
3. Гюллинг Э. В., Дюговская Л. О. Участь мастоцитів у регуляції утворення IgE анти-тіл в органах дихання. — Доп. АН УРСР. Сер. Б, 1981, № 1, с. 77—79.
4. Дюговская Л. А. Модификация теста непрямої дегрануляції тучных клеток для выявления гиперчувствительности немедленного типа у больных хроническим тонзиллитом. — Журн. ушных, носовых и горловых болезней, 1973, № 3, с. 112—113.
5. Fawcett D. W. An experimental study of mast cell degranulation and regeneration. — Anat. Rec., 1955, 121, N 1, p. 29—52.
6. Lichtenstein L. M. Inhibition of histamine release by histamine controlled by H₂ receptor. — Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol., 1975, 49, N 1—2, p. 143—152.
7. Voisin G. A. Suppressor cells and enhancing antibodies, immune agents of the facilitation reaction. — In: Immune reactivity of lymphocytes. N. Y., 1976, p. 645—648.
8. Weinstein Y., Melmon K. L. Control of immune responses by cyclic AMP and lymphocytes that adhere to histamine columns. — Immunol. Communs., 1976, 5, N 5, p. 401—416.

Киевский
институт отоларингологии

Поступила в редакцию
25.III 1981 г.

УДК 546.21:616—018:616.314.17—008.1

Л. В. Пешкова, Г. Н. Варава, Т. А. Касьянова, Н. М. Воронин

КОНЦЕНТРАЦИЯ КИСЛОРОДА НА ПОВЕРХНОСТИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА В НОРМЕ И ПРИ ПАРОДОНТОЗЕ

Кислородное голодание тканей пародонта является одним из ведущих патогенетических звеньев клинических проявлений пародонтита [2, 7]. Показано, что в начальной стадии пародонтита парциальное давление кислорода в тканях пародонта снижено приблизительно в два раза, в развившейся стадии — в три раза [6]. Многие исследователи обнаруживают снижение интенсивности окисления в десне у больных пародонтозом по сравнению с нормой [3, 5].

Причинами местной гипоксии тканей при отсутствии патологии системы внешнего дыхания, гемодинамики, качественных и количественных изменений гемоглобина могут быть уменьшением скорости локального кровотока, нарушения в системе микроцирку-

ляции, транспорта газов через гисто-гематические барьеры тканей пародонта, а также снижение способности утилизировать кислород в клетке (например, при действии токсинов или витаминной недостаточности, главным образом витаминов группы В и РР).

Мы изучали условия кислородного снабжения тканей пародонта и способность клеток слизистой оболочки полости рта утилизировать кислород.

Методика исследований

Обследованы 19 больных с дистрофически-воспалительной формой пародонтоза развившейся стадии и 13 практически здоровых лиц с интактным пародонтом (контрольная группа). Состояние пародонта оценивали на основании клинико-рентгенологического обследования. Для определения концентрации кислорода использовали полярографический метод исследования на границе раздела фаз: пленка ротовой жидкости — ткань слизистой оболочки — платиновый рабочий электрод. В качестве вспомогательного электрода использовали хлорсеребряный полуэлемент. Определение проводили в хроноамперометрическом режиме при потенциале платинового электрода — 0,6 В. Диффузионный ток измеряли в трех точках: переходная складка, язык и десневой сосочек. Вспомогательный электрод прикладывали через тампон, смоченный 0,1 н. раствором NaCl, к большому пальцу руки пациента. У каждого обследуемого определяли концентрацию кислорода в слюне *in vitro* при полностью погруженном в нее платиновом электроде (в общей массе слюны) и в положении, когда платиновая петля, смоченная пленкой слюны, находилась в поверхностном слое слюны (концентрация кислорода в поверхностном слое слюны). Для количественной оценки концентрации кислорода в исследуемых объектах производили калибровку устройства по двум растворам с известным содержанием кислорода. Для этой цели использовали 0,9 %-ный раствор NaCl и такой же раствор, освобожденный от кислорода добавлением сульфида натрия [1]. Цифровые данные подвергали статистической обработке [4].

Результаты исследований и их обсуждение

Как показали проведенные исследования, концентрация кислорода на поверхности переходной складки десны у больных пародонтозом выше, чем у практически здоровых лиц. Однако в связи с большими индивидуальными вариациями и ограниченным числом обследованных значимость этого различия менее 0,1. Между концентрацией кислорода на поверхности языка у здоровых и больных пародонтозом выявлено существенное, статистически высокодостоверное различие ($p < 0,01$), свидетельствующее о более высоком содержании кислорода в ткани больных. Еще большее различие наблюдается в концентрации кислорода на поверхности десневого сосочка — у больных воспалительно-дистрофической формой пародонтоза оно почти вдвое выше, чем у здоровых лиц (см. таблицу).

Концентрация кислорода в слюне и на поверхности слизистой оболочки полости рта в норме и при пародонтозе, 10^{-4} моль/л

Группа	Статистические показатели	Объект измерения				
		Переходная складка	Язык	Десневой сосочек	Общая масса слюны	Поверхностный слой слюны
Практически здоровые лица	$M \pm m$	$1,19 \pm 0,19$	$1,26 \pm 0,16$	$2,16 \pm 0,25$	$3,14 \pm 0,53$	$6,3 \pm 1,17$
Больные воспалительно-дистрофической формой пародонтоза	$M \pm m$	$1,89 \pm 0,40$	$2,04 \pm 0,25$	$4,43 \pm 0,19$	$3,14 \pm 0,27$	$7,40 \pm 0,93$
Разница в %		$p > 0,1$ 58 %	$p < 0,01$ 62 %	$p < 0,001$ 109 %	$p > 0,7$ 0 %	$p > 0,5$ 19 %

Более высокая концентрация кислорода на поверхности слизистой оболочки у лиц, страдающих пародонтозом, может быть результатом повышенного локального кровотока в участках воспаления, который обеспечивает доставку избыточного количества кислорода. Однако не исключено, что повышенное содержание кислорода является в значительной мере результатом нарушения способности ткани утилизировать кислород, т. е. проявлением элементов гистотоксической гипоксии.

Как показали проведенные измерения, концентрация кислорода на поверхности слизистой оболочки переходной складки в норме значительно ниже, чем в общей массе слюны $(3,14 \pm 0,53) \cdot 10^{-4}$ моль/л и $(1,19 \pm 0,19) \cdot 10^{-4}$ моль/л ($p < 0,002$). Еще большие различия наблюдаются в концентрации кислорода на поверхности языка и в поверхностном слое слюны. Это свидетельствует о возможности поступления кислорода в поверхностные участки ткани языка как из системы кровоснабжения, так и из атмосферного воздуха. Несколько меньшие отличия наблюдаются на поверхности десневого сосочка, но они достаточно значимы, чтобы обеспечить диффузию кислорода из слюны к клеткам слизистой оболочки.

Концентрация кислорода в соответствующих точках слизистой оболочки у больных пародонтозом значительно выше, чем у практически здоровых лиц. На поверхности языка у больных пародонтозом она в 1,6 раза, а на поверхности десневого сосочка — в 2 раза выше по сравнению с нормой. Если учесть, что многочисленные литературные данные указывают на значительное понижение парциального давления кислорода в глубоких слоях тканей пародонта (полярографические измерения с помощью игольчатого платинового электрода при прокалывании слизистой оболочки), то повышенная концентрация кислорода на поверхности слизистой оболочки у больных пародонтозом может указывать на неравномерность кровоснабжения различных участков пародонта.

Слюна больных пародонтозом отличается по pH, катионному и анионному составу и содержанию белка от слюны здоровых людей. Однако измеренное нами содержание кислорода в ней (см. таблицу) как во всем объеме, так и в поверхностном слое у больных не отличается от контроля ($p > 0,7$; $p > 0,5$ соответственно). Одинаковая концентрация кислорода в слюне больных пародонтозом и здоровых лиц облегчает оценку условий утилизации кислорода слизистой оболочкой полости рта больных по сравнению со здоровыми.

Как видно из таблицы, концентрация кислорода в поверхностном слое слюны в два раза больше, чем в общей массе слюны. Это можно объяснить двумя причинами: 1) поверхностный слой слюны, контактируя с атмосферным воздухом, адсорбирует на своей поверхности значительно большие количества кислорода, чем те, которые могут раствориться во всем объеме слюны; 2) кислород из атмосферного воздуха, диффундируя через тонкую пленку слюны на поверхность платины, адсорбируется ею и электрохимически разряжается при потенциале разряда кислорода на платине. По-видимому, оба процесса определяют конечный результат измерения.

При оценке способности поверхности слизистой полости рта утилизировать кислород воздуха необходимо учитывать, в каких условиях находится слизистая: смочена ли она тонкой пленкой слюны (десневой сосочек, язык) или омывается слюной (переходная складка).

Список литературы

1. Березовський В. А. Методика калібрування електродів для амперометричного визначення напруження кисню в тканинах.— Фізіол. журн. 1966, № 3, с. 415—418.
2. Матвеева А. И., Прохончуков А. А., Коняев В. Ф. Методика полярографического определения напряжения кислорода в десне человека *in vivo*.— Стоматология, 1968, № 2, с. 86—88.
3. Новик И. О. Вопросы патогенеза и лечения пародонтоза.— Труды III съезда стоматологов УССР. Киев, 1964, с. 189—194.
4. Ойвин К. А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1960, № 4, с. 76—85.
5. Петрович Ю. А., Подорожная Р. П. Тканевое дыхание и анаэробный гликолиз десны при пародонтозе.— Стоматология, 1965, № 5, с. 9—12.
6. Сабурова Л. Б. Патогенетическое обоснование оксигенотерапии пародонтоза.— Стоматология, 1978, № 1, с. 24—27.
7. Cescava J., Vacek A., Davidova E. Koncentrace kysliku v dasni *in vivo*.— Čsl. Stomatol., 1964, N 3, с. 191—195.

Лаборатория биохимии и биофизики
Одесского института стоматологии

Поступила в редакцию
1.XII 1980 г.

Л. Н. Ю х и м у к

ИЗМЕНЕНИЕ ЭЛЕКТРОФОРЕТИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ, КОНСЕРВИРОВАННЫХ В РАЗНЫХ УСЛОВИЯХ ПРИ $4 \pm 2^\circ\text{C}$

Современная гемотранфузионная терапия строится на принципах дифференцированного применения вместо цельной крови ее компонентов и препаратов, при этом основным средством компонентной гемотерапии является эритроцитная масса. Недостаточное использование в лечебной практике эритроцитной массы в определенной мере обусловлено крайне малым официально допустимым сроком хранения, ограниченным 5—7 днями, по истечении которого переливание ее не разрешается [4]. Однако в литературе описаны положительные результаты клинического применения эритроцитной массы на протяжении 14 [6]—21 [1, 8, 9 и др.] дней хранения.

При определении сроков биологической сохранности консервированных эритроцитов качество клеток оценивали, преимущественно, по морфо-биохимическим (гемоллиз, форма эритроцитов в препарате нативной капли, концентрация внутри- и внеклеточных ионов калия и натрия, pH, содержание аденозинтрифосфорной кислоты и 2,3-дифосфоглицериновой кислоты и др.) критериям. При этом биофизическое состояние консервированных эритроцитов в процессе хранения практически не изучалось. Однако для всесторонней оценки биологической сохранности эритроцитов, консервированных в разных условиях, исследование основных биофизических характеристик имеет важнейшее значение.

Одним из основных биофизических показателей сохранности эритроцитов является электрокинетический потенциал наружной клеточной мембраны. Охарактеризовать электрические свойства эритроцитов можно по скорости движения их в электрическом поле методом микроэлектрофореза [7]. Электрокинетические свойства эритроцитов в процессе хранения при $4 \pm 2^\circ\text{C}$ исследовались лишь в единичных работах [2, 3, 5]. Однако выполнены они на крайне малом (2—3—5 образцов) материале, опубликованные результаты противоречивы, в них отсутствуют сравнительные данные о динамике изменений электрических свойств эритроцитов крови и эритроцитной массы, практически не изучена электрофоретическая подвижность (ЭФП) эритроцитов гемотранфузионных сред при консервировании их на новом, улучшенном гемоконсерванте цитроглюкофосфат (ЦГФ).

Мы исследовали ЭФП эритроцитов крови, заготовленной на хорошо апробированном гемоконсерванте ЦОЛИПК-76, в сопоставлении с ЭФП эритроцитов крови, консервированной на широко внедряемом в службе крови нашей страны, новом, более оптимальном гемоконсерванте ЦГФ и провели сравнительное изучение ЭФП эритроцитов, хранящихся в уменьшенном объеме плазмы, в виде эритроцитной массы и эритроцитов крови, консервированной на растворах ЦОЛИПК-76 и ЦГФ.

Методика исследований

Мы определяли ЭФП эритроцитов донорской крови и эритроцитной массы на 1, 7, 14 и 21 дни хранения гемотранфузионных сред при $4 \pm 2^\circ\text{C}$. Для определения ЭФП эритроциты взвешивали в буферном растворе Михаэлиса (pH 7,2—7,4). Концентрация клеточной взвеси соответствовала 0,05 % суспензии. Суспензию эритроцитов помещали в горизонтальную микрокамеру для клеточного электрофореза [7]. В качестве электродной системы в ней использована система Cu/CuSO_4 . Наблюдения за перемещением эритроцитов проводили при увеличении 15×20 . Точное расстояние, на которое перемещались клетки, определяли по окулярной микрометрической сетке с ценой деления 56 мкм. Регистрировали перемещение 10 клеток каждого образца. Скорость движения каждой клетки измеряли в двух направлениях: справа — налево, слева — направо.

Исследования проводили при температуре -20°C .

Результаты исследований

Результаты проведенных исследований представлены в таблице, из которой видно, что ЭФП эритроцитов крови, консервированных на растворе ЦОЛИПК-76, к седьмому дню хранения снижалась до 80 %, к 14 дню — до 64 %, к 21 дню — до 56 % исходного уровня. ЭФП эритроцитной массы, полученной из этой крови, в те же сроки составляла соответственно 84, 61, 60 % первоначальной величины. При этом не выявлено статистически достоверных различий ЭФП эритроцитов крови, консервированной на растворе ЦОЛИПК-76, и полученной из нее эритроцитной массы.

Изменение ЭФП ($\text{мкм с}^{-1} \cdot \text{В}^{-1} \cdot \text{см}$) эритроцитов различных трансфузионных сред в процессе хранения при $4 \pm 2^\circ \text{C}$ ($M \pm m$)

Трансфузионная среда	Сроки хранения при $4 \pm 2^\circ \text{C}$			
	1 день ($n=8$)	7 дней ($n=8$)	14 дней ($n=8$)	21 день ($n=8$)
Кровь на растворе № 76	$1,35 \pm 0,044$	$1,08 \pm 0,025$	$0,86 \pm 0,057$	$0,76 \pm 0,011$
Эритромаасса из крови на растворе № 76	$1,29 \pm 0,016$	$1,08 \pm 0,038$	$0,79 \pm 0,027$	$0,76 \pm 0,015$
Кровь на растворе ЦГФ	$1,26 \pm 0,017$	$1,16 \pm 0,038$	$0,86 \pm 0,057$	$0,76 \pm 0,020$
Эритромаасса из крови на растворе ЦГФ	$1,29 \pm 0,020$	$1,10 \pm 0,024$	$0,82 \pm 0,038$	$0,76 \pm 0,026$

ЭФП эритроцитов крови, консервированной на растворе ЦГФ, к седьмому дню достигает 60 % исходных величин. ЭФП эритроцитов эритроцитной массы в те же сроки хранения составляла соответственно 85, 63 и 60 % исходного уровня. Не выявлено статистически достоверных различий ЭФП эритроцитов крови, консервированной на растворе ЦГФ и полученной из нее эритроцитной массы. Наиболее интенсивное снижение ЭФП происходит на протяжении 14 дней хранения (см. таблицу), а в последующие семь дней ЭФП изменялась незначительно.

Полученные данные свидетельствуют о том, что на протяжении трех недель хранения происходит монотонное снижение ЭФП эритроцитов консервированной крови и полученной из нее эритроцитной массы в среднем на 40 % от исходного уровня. Электрические свойства наружной клеточной мембраны изменяются с одинаковой интенсивностью в эритроцитах крови и эритроцитной массы независимо от примененного гемоконсерванта (ЦОЛИПК-76 или ЦГФ). Этот факт можно объяснить тем, что по-видимому, при хранении во флаконах эритроциты крови и эритроцитной массы находятся в сходных условиях. Несмотря на разное количество в этих средах плазмы (гематокритное число крови 40 %, эритромаассы 70 %) после оседания на дно флакона эритроциты оказываются в компактной массе с тонкой прислойкой плазмы между клетками. Это, в свою очередь, затрудняет обмен между эритроцитами и плазмой в одинаковой мере в крови и глобулярной массе, что ведет к отсутствию существенных различий между клетками этих гемотрансфузионных сред.

Таким образом, по одному из важных биофизических критериев морфо-функционального состояния эритроцитов — электрокинетическому потенциалу — не выявляются значимых различий между клетками консервированной крови и эритроцитной массы. Эти данные могут быть учтены при определении допустимых сроков хранения и клинического применения эритроцитной массы, ограниченных в настоящее время 5—7 днями, что препятствует рациональному использованию этого весьма ценного компонента крови.

Список литературы

1. Аграненко В. А. Принципы компонентной гемотерапии. — Пробл. гематологии и переливания крови, 1978, 23, № 6, с. 3—10.
2. Борзова Л. В. Исследование электрофоретической подвижности клеток крови в норме и при некоторых гематологических заболеваниях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977. — 16 с.

3. Борзова Л. В. Исследование электрофоретической подвижности эритроцитов при различных сроках и режимах хранения крови.— Пробл. гематологии переливания крови, 1978, 23, № 3, с. 40—42.
4. Материалы по вопросам службы крови.— М.: Медицина, 1970.—552 с.
5. Полякова Л. П., Аграненко В. А., Суворова И. А. и др. Сравнительная характеристика эритроцитной взвеси с различными плазмозамещающими растворами.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1980, 25, № 1, с. 11—15.
6. Серафимов-Димитров В., Дойчинова Н., Николов Ч. и др. Трансфузионная гематология.— София.: Медицина и физкультура, 1974.—234 с.
7. Харамоненко С. С., Ракитянская А. А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии.— Минск: Беларусь, 1974.—143 с.
8. Hollan S. R. (Холлан С. Р.) Оптимальное использование эритроцитов в клинике.— В кн.: XII Международный конгресс по переливанию крови. Москва. 17—23 августа 1969 г. М.: Медицина, 1972, с. 15—17.
9. Shields C. E. Comparison studies of whole blood stored in ACD and with adenine.— Transfusion, 1968, 8, N 1, p. 1—8.

Киевский институт гематологии
и переливания крови

Поступила в редакцию
24.1 1981 г.

УДК 612.674.53:616.45—001—008

Е. В. Мороз

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У СТАРЫХ КРЫС ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Согласно современным представлениям, при старении происходит не только снижение и угасание функций организма, но и появление новых приспособительных механизмов. С возрастом наступает существенная перестройка нейро-гуморальной регуляции, проявляющаяся повышением чувствительности к гормональным влияниям и снижением чувствительности к нервным воздействиям. В механизме развития адапционных процессов, как известно, существенную роль играет кора надпочечников. Вместе с тем при старении способность к адаптации ограничивается.

Особый интерес представляет изучение изменения функционального состояния коры надпочечников при иммобилизационном стрессе у старых крыс. Это в значительной степени определяется тем, что при старении в связи с изменениями в механизмах регуляции, со сдвигами в нервно-мышечном аппарате нарастают явления гиподинамии. Ограничение подвижности особенно отрицательное влияние оказывает на старческий организм [1, 9]. Согласно данным ряда исследователей, при иммобилизационном стрессе у взрослых животных возникают выраженные сдвиги функционального состояния коры надпочечников — увеличивается их масса, изменяется синтез и секреция кортикостероидов [2—6]. Авторами при этом выявлена фазность изменений глюкокортикоидной функции коры надпочечников. Ранний период обездвиживания животных, как правило, характеризуется усиленной продукцией кортикостероидов. По мере удлинения сроков иммобилизации наступает снижение секреции стероидов.

В работе представлены данные об изменении функционального состояния коры надпочечников у взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе.

Методика исследований

Исследования проведены на 210 белых крысах-самцах двух возрастных групп: взрослые (6—8 мес) и старые (26—28 мес). Состояние иммобилизационного стресса у животных вызывали помещением их в специальные клетки-пеналы, размер которых не позволял им совершать активную двигательную деятельность, на срок до 30 сут. Контрольных животных того же возраста содержали в обычных условиях вивария. Содержание кортикостерона в ткани надпочечников и периферической крови определяли флюориметрическим методом [11], а связывающую способность транс-кортина методом фильтрации на сефадексе Г-25 «тонкий» при комнатной температуре [12]. Уровень 17-кетостероидов определяли по методу [10], основанному на способности кетогрупп в спиртовом растворе щелочи давать цветную реакцию с метадинитробензолом. Цифровые данные, полученные в эксперименте, статистически обработаны.

Результаты исследований и их обсуждение

В результате ограничения подвижности состояние подопытных животных резко менялось. В первые 2—3 дня отмечено периодическое повышение двигательной активности крыс, появление некоторой агрессивности, более выраженное и длительное у взрослых животных по сравнению со старыми. В последующие дни наблюдалось постепенное уменьшение двигательной активности, животные как бы привыкли к новым условиям. Следует отметить, что некоторые животные совершенно не переносили иммобилизации и погибали. Смертность в группе взрослых животных составляла 14 %, старых — 43 %.

Значительным изменениям подвергалась масса тела животных. У взрослых крыс в течении первой недели стрессорной реакции происходит снижение массы тела (на третий день на 7,5 %, на седьмой день — на 16,2 %), затем ее стабилизация с повторным снижением к 30 дню опыта на 18,4 % по сравнению с первоначальным. У старых животных на протяжении всего исследования наблюдается постепенное снижение массы тела (на 29,2 %), более выраженное, чем у взрослых крыс.

У животных обеих возрастных групп по мере удлинения сроков иммобилизации происходило достоверное увеличение абсолютной массы надпочечников (табл. 1). Вместе с тем выявлено возрастное различие в приросте относительной массы железы.

Таблица 1

Абсолютная и относительная масса надпочечников у взрослых и старых крыс в различные сроки иммобилизационного стресса

Сроки иммобилизации в днях	Возрастные группы	Абсолютная масса в мг		Относительная масса в мг/100 г	
Контроль	Взрослые	19,33±1,47	(9)	7,14±0,71	(9)
	Старые	23,22±1,41	(9)	5,90±0,44	(9)
3	Взрослые	23,00±1,15	(11)	7,08±0,50	(11)
	Старые	29,00±0,75***	(10)	8,22±0,22***	(10)
7	Взрослые	26,77±2,12**	(9)	9,34±0,65*	(9)
	Старые	31,10±2,38**	(10)	9,54±0,56***	(10)
30	Взрослые	28,60±1,88***	(10)	9,20±0,60*	(10)
	Старые	33,00±2,26***	(9)	10,83±0,10***	(9)

Примечание. Цифры в скобках—число наблюдений; изменения достоверны по сравнению с контрольными данными: *— $p<0,05$, **— $p<0,02$, ***— $p<0,01$, ****— $p<0,001$.

Если у крыс 6—8 мес относительная масса надпочечников статистически достоверно увеличилась только после 7 сут опыта и по мере его удлинения дальнейшего прироста массы не отмечалось, то в группе старых животных отмечено постепенное повышение прироста относительной массы железы на протяжении всего периода иммобилизации.

При определении кортикостерона в ткани надпочечников установлены четкие изменения его содержания в зависимости от сроков иммобилизации. Максимальное содержание стероида в коре надпочечников взрослых крыс отмечено в ранние периоды стресса (3—7 дней). К концу эксперимента его уровень снижался, но все же оставался выше исходных цифр. Несколько иначе происходит изменение этого показателя у старых животных. Количество кортикостерона в ткани надпочечников крыс 26—28 мес, оставаясь неизменным после 3 сут ограничения подвижности, постепенно нарастало, достигая максимального увеличения к концу эксперимента (табл. 2).

Аналогичным изменениям подвергалась и концентрация кортикостерона в периферической крови. Если у взрослых животных уровень гормона максимально увеличился на третий день бездвигивания и снизился почти до исходного на 30 день опыта, то у старых крыс его уровень начинает расти только после 7 дней иммобилизации, достигая наивысшего значения к 30 дню опыта.

Следует отметить, что увеличение общего кортикостерона в крови всех подопытных животных идет за счет повышения как свободных, так и связанных форм стероида. Однако если у взрослых крыс резкое увеличение свободных форм кортикостерона отмечается в ранние сроки стресса, то у старых животных существенное повышение их наблюдалось после 7 и 30 дней опыта того, несмотря на то, что у старых крыс при

Содержание кортикостерона (мкг %) в надпочечниках и плазме крови, связывающая способность

Кортикостерон	Возрастные группы	Контроль
В надпочечниках	Взрослые	24,20±0,84 (9)
	Старые	28,60±0,91 (9)
В крови—общий	Взрослые	23,10±0,21 (9)
	Старые	25,80±0,38 (10)
В крови—связанный	Взрослые	20,80±0,66 (9)
	Старые	23,90±0,54 (9)
Связывающая способность транскортина	Взрослые	37,00±0,98 (9)
	Старые	28,80±0,40 (9)

трехдневной иммобилизации общее количество кортикостерона крови оставалось неизменным, произошло перераспределение связанных и свободных форм стероида в сторону преобладания последних.

Значительным колебанием при иммобилизационном стрессе подвергается и способность белков крови связывать кортикостерон. Если к третьему дню у взрослых и старых животных она понижена, то к седьмому дню способность транскортина связывать кортикостерон повышается у взрослых, но продолжает падать у старых крыс. Такие неравномерные сдвиги связывающей способности транскортина обуславливают изменение соотношения свободных и связанных форм кортикостерона.

Кроме скорости образования стероидов в коре надпочечников, их секреции и содержания в периферической крови показателем функционального состояния железы также служит скорость инактивирования гормонов и количество выделяемых стероидов с мочой. В ранние сроки стресс-реакции количество выделяемых 17-кетостероидов (17-КС) несколько повышается, либо не изменяется. Как и в предыдущих сериях опытов с определением кортикостерона, усиление экскреции 17-КС у взрослых крыс наступает на третий день иммобилизации (с $89,2 \pm 6,37$ до $111,72 \pm 13,6$ мкг/24 ч), а у старых животных — только на седьмой день (с $104,64 \pm 16,13$ до $127,82 \pm 12,06$). С удлинением сроков обездвиживания до 30 дней у всех крыс происходит некоторое снижение выделения 17-КС с мочой (у взрослых — с $126,36 \pm 13,73$ до $113,08 \pm 11,40$ мкг/24 ч, у старых — с $131,59 \pm 15,79$ до $102,45 \pm 12,42$ мкг/24 ч). Однако это уменьшение экскреции 17-КС нельзя рассматривать как признак истощения функционального состояния коры надпочечников, так как уровень кортикостерона в ткани надпочечников и его содержание в периферической крови выше исходных показателей. Очевидно, это обусловлено некоторым торможением инактивации и уменьшением выведения гормона из организма.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о качественно различном включении коры надпочечников у взрослых и старых крыс при иммобилизационном стрессе. Выраженное изменение функции надпочечников у старых животных в отличие от взрослых наступает в более поздние сроки ограничения подвижности. Эти данные согласуются с ранее показанным снижением реакции организма старых животных на стресс, вызванный в первую очередь включением нейрогенной реакции (электрический ток, холод) [8]. В условиях ограничения подвижности стрессовая реакция более резко выражена у взрослых животных в ранние сроки опыта, тогда как старых крыс сроки ее развития отставлены во времени. Приведенные данные свидетельствуют также о сохранении способности коры надпочечников старых животных увеличивать синтез кортикостерона в такой же мере, как и у взрослых. Однако отставленность реакции включения коры надпочечников на иммобилизацию обусловлена изменениями регуляторных механизмов [7].

Список литературы

1. Боер В. А. Влияние ограниченной двигательной активности на организм старых и молодых животных. — В кн.: Двигательная активность и старение. Киев, 1969, с. 240—248.

Таблица 2

транскортина (мкг %) у взрослых и старых крыс в разные сроки иммобилизационного стресса

Срок иммобилизации в днях		
3	7	30
87,60±8,83**** (11)	68,27±5,78**** (9)	36,96±5,67* (10)
28,42±4,55 (10)	44,64±5,34**** (10)	92,81±15,90**** (9)
69,05±5,78**** (11)	60,30±5,20**** (9)	32,17±5,36* (10)
25,98±2,32 (10)	37,75±4,09**** (10)	69,27±12,94**** (9)
18,77±2,62 (9)	38,82±4,40**** (9)	21,28±3,93 (10)
19,33±1,76* (8)	17,55±1,99**** (10)	35,38±7,63 (8)
24,30±2,04**** (9)	43,33±5,24 (9)	31,66±4,87 (10)
23,15±1,63*** (8)	18,14±1,60**** (10)	47,17±5,56*** (8)

- Голиков П. П., Медведев М. А. Влияние гиподинамии на секрецию кортикостерона.— В кн.: Физиологические проблемы развития тренированности. М., 1970, с. 233—236.
- Казарян В. А., Пищик В. Б., Шитов Г. Д. Функция гипофизарно-адреналовой системы при гипокинезии.— В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипокинезия. Новосибирск, 1970, с. 79—80.
- Колпаков М. Г. Механизм кортикостероидной адаптации к гипокинезии.— В кн.: Адаптация к мышечной деятельности и гипокинезия. Новосибирск, 1970, с. 89—90.
- Португалов В. В., Ильина-Какуева Е. И., Артюхина Т. В. и др. К вопросу об изменениях в некоторых эндокринных железах и секретирующих ядрах гипоталамуса при гипокинезии.— В кн.: Экспериментальные исследования гипокинезии, измененной газовой среды, ускорений, перегрузок и других факторов. М., 1968, с. 29—33.
- Труупильд А. Ю. Некоторые вопросы морфофизиологии коркового вещества надпочечников.— Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1968, № 1, с. 3—17.
- Фролькис В. В., Свечникова Н. В., Вержиковская Н. В. и др. Стресс, возраст и адаптация.— В кн.: Механизмы старения. Киев, 1963, с. 194—205.
- Фролькис В. В. Регулирование, приспособление и старение.— Л.: Наука, 1970. 432 с.
- Фролькис В. В., Муравов И. В. Физиологический анализ влияния мышечной деятельности на стареющий организм.— В кн.: Физическая культура — источник долголетия. М., 1965, с. 24—39.
- Callow N. H., Callow R. K., Emmens C. W. Colorimetric determination of substances containing the grouping—CH₂CO in urine extracts as an indication of androgen content.— Biochem. J., 1938, 32, N 1, p. 1312—1331.
- De Moor P., Steeno O., Raskin M. et al. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydroxycorticosteroids in man.— Acta endocrinol., 1960, 33, N 2, p. 297—307.
- De Moor P., Heirwegh K., Heremans J. F. et al. Protein binding of corticoids studied by gel filtration.— J. Clin. Invest., 1962, 41, N 4, p. 816—827.

Институт геронтологии АМН СССР,
Киев

Поступила в редакцию
29.IX 1980 г.

Фролькис В. В.

СТАРЕНИЕ. НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Киев: Наукова думка, 1981. 320 с.

Монография В. В. Фролькиса посвящена анализу механизмов старения, развивающихся на разных уровнях жизнедеятельности организма. Особую ценность книги представляет то, что она является не просто сводкой фактических данных, накопленных геронтологией, и в частности автором, за последние десятилетия. В книге изложена опирающаяся на большой экспериментальный материал оригинальная концепция автора о старении и его механизмах, о витаукте — комплексе адаптационно-регуляторных механизмов, направленных на сохранение жизнедеятельности организма и на продление жизни. Эта концепция — один из ярких примеров торжества диалектически-материалистического подхода к изучению биологических процессов и явлений. В. В. Фролькис, рассматривая старение как один из этапов возрастных изменений, представляет возрастное развитие как единство двух противоположных процессов: повышающего жизнеспособность организма и снижающего его приспособительные возможности, увеличивающего вероятность смерти. Процессы витаукта установлены автором и его сотрудниками на разных уровнях жизнедеятельности организма — молекулярном, клеточном, органном, системном. Согласно В. В. Фролькису, ведущими механизмами процесса витаукта являются: репарация ДНК, совершенствование в эволюции регулирования генома, дублирование генетической информации, установление связи между биосинтезом белка и состоянием мембран клеток, возникновение систем антиоксидантов, микросомального окисления, становление нейрогуморальных механизмов приспособления организма и развитие множества текущих адаптационно-регуляторных сдвигов на всех уровнях биологической организации (полиплоидия, компенсаторная гиперфункция, активация ряда метаболических циклов и местных гуморальных систем, повышение чувствительности клеток к медиаторам и др.).

Ведущими механизмами старения являются сдвиги регулирования генома, нерепарируемые нарушения ДНК и возникающие на их основе мембрано-генетические изменения, которые приводят к нарушению активного и пассивного транспорта веществ через мембрану, сдвигам рецепции клетки, ее возбудимости, межклеточных взаимоотношений, заканчивающихся в итоге нарушениями и гибелью клеток. Развитие этих молекулярных и клеточных нарушений в структурах, ответственных за нейрогормональный контроль, приводит к нарастающему ограничению адаптации организма к

окружающей среде, возрастным изменениям в других органах и тканях. Особое значение при этом приобретает ослабление нервного контроля и изменение реакций на гуморальные факторы на этапе как прямой, так и обратной связи системы саморегуляции. Взаимоотношение процессов старения и витаукта определяется возрастными изменениями механизмов саморегуляции обмена и функции на всех уровнях жизнедеятельности организма. Некомпенсируемые в конечном итоге нарушения саморегуляции ограничивают надежность организма, способствуют развитию возрастной патологии, увеличивают вероятность смерти.

Предложенная автором адаптационно-регуляторная теория, объясняющая механизмы старения возрастными изменениями процессов саморегуляции и приспособления, имеет большое практическое значение. Она открывает пути направленных вмешательств и контроля над продолжительностью жизни. В книге 12 глав. В первой из них, посвященной общей биологии процессов старения и витаукта, автор излагает основные теоретические положения о процессах витаукта и старения, механизмах видовой продолжительности жизни, старении и эволюции, патологии и старении. Вторая глава посвящена старению мозга, изменениям структуры, обменных процессов и функции мозга в процессе старения. Она предворае материалы о механизмах регуляции основных жизненных функций при старении: гипоталамо-гипофизарных, адренергических, холинергических, гормональных, нервных, нейрогуморальных, изложенные в 3, 4, 5, 6, 7, 12 главах. Специальное внимание уделено в книге нейрогуморальным механизмам старения клеток, регуляции генетического аппарата при старении, местным механизмам гуморальной регуляции, в которых значительное место справедливо отводится обмену аденозина и циклических нуклеотидов, калликреин-кининовой системе, простогландам. В. В. Фролькис подчеркивает, что ведущими механизмами витаукта являются репарация дезоксирибонуклеиновой кислоты, совершенствование в эволюции регулирования генома, дублирование генетической информации, установление связи между биосинтезом белка и состоянием мембран клеток, возникновение систем антиоксидантов, микросомального окисления, становление нейрогуморальных механизмов приспособления организма и развитие множества адаптационно-регуляторных сдвигов на всех уровнях биологической организации, таких как полиплоидия, компенсаторная гиперфункция, активация ряда метаболических циклов и местных

гуморальных систем, повышение чувствительности клеток к медиаторам и др.

Ограниченные рамки рецензии не позволяют, к сожалению, остановиться подробнее на содержании каждой из глав книги, органически подчиненных основной ее идее, и представляющих самостоятельный интерес.

Монография иллюстрирована 58 рисунками и 9 таблицами, обобщающими экспериментальные данные В. В. Фролькиса и его учеников, снабжена списком новейшей литературы,

содержащим работы отечественных и зарубежных авторов, написана прекрасным языком. Рецензируемая монография уникальна по широте охвата универсального процесса старения, глубине рассмотрения выдвинутых автором проблем, ценности развитых теоретических положений. Монография представляет интерес не только для геронтологов и геронтологов, но и для биологов широкого профиля, медиков, преподавателей и студентов.

А. З. Колчинская

MEMBRANE PHYSIOLOGY OF INVERTEBRATES

New York; Basel: Marcel Dekker, 1982. 664 p.

Структура и функции биологических мембран привлекают внимание ученых различных специальностей. Исключительный интерес к этой проблеме обусловлен тем, что в настоящее время уже стало совершенно очевидным, что на мембранах всех клеток, начиная от бактерий и клеток беспозвоночных и кончая клетками мозга человека, осуществляются все важнейшие процессы жизнедеятельности. Это регуляция клеточного гомеостаза, обмен ионами и метаболитами между цитоплазмой и окружающей клетки средой, рецепция антигенов, гормонов и т. д. и такие фундаментальные механизмы, как возникновение и проведение электрического импульса, образование и выделение химических медиаторов, синаптическое возбуждение и торможение.

Беспозвоночные являются наиболее многочисленными и разнообразными представителями животного мира, характеризующимися разными уровнями организации. Существующие экспериментальные данные относительно основных мембранных процессов в отдельных клетках свидетельствуют о том, что они весьма сходны у животных различной филогенетической сложности. Следовательно, в процессе эволюционного развития элементарные мембранные процессы существенно не усложнялись, так как, по-видимому, уже изначально они оказались весьма эффективными. Конечно, изменялся их характер, кинетика, потенциально-зависимость соответствующих ионных токов, природа действующих на данную клетку медиаторов и т. д. Но эти изменения связаны с особенностями условий жизни организмов, а также с определенной специализацией клеток, которые в конечном итоге приводят к вариациям структурных и функциональных черт их мембран.

Некоторые беспозвоночные представлены отдельными клетками-организмами (амебы и простейшие). У многоклеточных клеток удобно рассматриваются на поверхности и многие из них довольно крупные, поэтому беспозвоночные являются прекрасными объектами для исследований, проводимых с помощью современной электрофизиологической техники. И действительно, число работ в области мембранной физиологии беспозвоночных непрерывно увеличивается.

Вышедшая недавно в США в издательстве Марсель Деккер книга «Мембранная физиология беспозвоночных» под редакцией В. Б. Подеста (Канада) представляет собой сборник, написанный коллективом авторов, полностью посвященный анализу современного состояния ряда актуальных вопросов мембранологии беспозвоночных. В книге собраны основные экспериментальные факты и наиболее важная литература по этой обширной области науки. Авторский коллектив представлен профессорами университетов и медицинских колледжей различных стран мира. Книга состоит из 14 небольших разделов, в конце каждого из них помещена подробная библиография, включающая оригинальные работы, а также различные обзоры и книги.

Не все разделы книги равноценны, но все они, каждая в своей области, отражают современное состояние мембранной физиологии беспозвоночных и могут способствовать более глубокому пониманию сложных мембранных процессов.

Первый раздел, написанный известным английским физиологом П. Кэлдвиллом, можно рассматривать как вводный. В нем кратко изложена история исследования мембранных процессов у беспозвоночных, таких как механизм электрогенеза, механизм функционирования натриево-калиевого насоса плазматических мембран и водородного насоса митохондрий и хлоропластов, воротные устройства в ионных каналах и ряд других. Вершиной этих исследований по праву считаются работы английской школы физиологов, проведенные на гигантских нервных волокнах кальмаров и каракатицы, положившие начало современной теории возбуждения.

В следующем разделе (Р. Д. Праш, Исландия) рассматривается механизм явления пиноцитоза у амёб, роль в его различных стадиях ионов кальция и поверхностных потенциалов и связь пиноцитоза с движением животного.

Проблемам возбудимости посвящены 8 специальных разделов, в которых рассматриваются потенциалы покоя различных клеток разных организмов, нестационарные потенциалы — неградуальные (пиковые) потенциалы и градуальное импульсное воз-

буждение и системные реакции различной сложности. В одном из них Ю. Сэтоу подробно разбирает экспериментальные данные, касающиеся природы биопотенциалов у туфельки — *Paramecium*. Эти простейшие представляют особый интерес, поскольку в естественных условиях они обитают в разнообразных солевых средах. Мембрана этих клеток-организмов (дикий тип) имеет относительно низкую проницаемость к катионам щелочных и щелочно-земельных металлов. Напротив, у мутанта проницаемость к K^+ выше. Мембрана деполяризуется при увеличении в среде концентраций указанных катионов. Центральное место в разделе занимает исследование регенеративных мембранных потенциалов и детальный анализ свойств потенциалозависимых кальциевых и калиевых каналов, принимающих участие в генерации спайка у этого организма.

Весьма полно и детально освещена мембранная физиология возбудимых клеток кольчатых червей — миоэпителиальные клетки, нейроны ганглиев, гигантские аксоны, незрелые и зрелые яйца (В. Белеслин, Югославия), нейронов ганглиев ракообразных (Г. Атвуд, Канада) и моллюсков (Ф. Дудек, Канада), мышц насекомых (Ф. Ашкрофт, Англия), миоэпителиальных клеток кишечнорастворимых (Г. Кэсс-Симон, Исландия) и мышечных клеток круглых червей (Р. Подеста, Канада).

Сравнительное рассмотрение электрогенеза показывает, что не только у разных видов животных и в различных тканях одного и того же животного, но даже в одной ткани (например, нейроны и аксоны ракообразных и моллюсков), наблюдается различный набор ионных каналов и в итоге — широкий спектр ионных механизмов этих процессов. Обычно в мембранах клеток тканей, специализирующихся на быстром проведении информации, таких, как нервные волокна, генерация потенциала действия основана на натрий-калиевом механизме. Напротив, во всех мембранах, связанных с интегративной деятельностью (сoma нейронов, дендриты) и отвечающих на электрические стимулы только градуальными изменениями мембранного потенциала (нервные окончания, секреторные ткани, мышцы), входящий ионный ток является кальциевым или смешанным — кальциево-калиевым. При этом проникающие в клетки ионы кальция выступают в роли внутриклеточного мессенджера, осуществляющего сопряжение процессов возбуждения и ряда эффекторных механизмов как сокращение и секреция.

Большое внимание уделено в книге процессам осморегуляции и трансмембранного

переноса ряда питательных веществ (аминокислот, сахаров) у гидры (Г. Касс-Симон, Исландия), переносу неорганических ионов, органических веществ (аминокислоты, сахара, пурины, пиримидины, нуклеозиды, липиды, жирные кислоты, витамины) и воды через поверхностный эпителий тела и экскреторные органы и кишечника кольчатых (Р. Праш, Исландия) и круглых червей (Р. Подеста, Канада), а также желудочнокишечный тракт ракообразных (Г. Эхирн, Гавайи) и кишечника моллюсков (И. Геренсер, США).

Богатый теоретический и экспериментальный материал представлен в разделе, написанном В. Хэрви (США). Он подробно рассматривает теоретические аспекты различных механизмов поступления воды и неорганических ионов в клетки и механизмы, определяющие стационарное распределение их между клетками и средой, и анализирует результаты экспериментов на различных эпителиальных тканях (слюнные железы, кишечник, мальпигиевы трубочки) насекомых. Наиболее детально рассмотрены различные виды насосов, их локализация в мембранах разных клеток, которые анатомически и функционально асимметричны, и гормональная регуляция процессов транспорта.

В ряде разделов рассмотрены различные аспекты нервно-мышечной мембранной физиологии — структура межклеточных контактов, электрофизиология эзофагального синцития, механизмы передачи сигнала, ионные механизмы рецепторных потенциалов и природа медиаторов в возбуждающих и тормозящих синапсах (Р. Подеста, Канада; Г. Атвуд, Канада; Ф. Ашкрофт, Англия).

Все возрастающий интерес к этим актуальнейшим проблемам сравнительной мембранологии обуславливает необходимость дальнейших исследований в этой области физиологии, а также обобщения имеющегося экспериментального материала, рассеянного по многочисленным научным журналам. В связи с этим выход в свет книги «Мембранная физиология беспозвоночных» представляет очевидный интерес. Книга будет полезна самым широким кругам исследователей. Разнообразие привлекаемого материала, широта охвата проблемы, глубокий критический анализ литературы по всем затронутым в ней вопросам и библиография, охватывающая свыше 2,5 тысяч источников, позволяют широко пользоваться книгой как справочным изданием. Можно быть уверенным, что она заинтересует советского читателя и он оценит ее по достоинству.

З. А. Сорокина

В. Н. НИКИТИН

К 75-летию со дня рождения

7 августа 1982 г. исполнилось 75 лет со дня рождения и 60 лет трудовой, научно-педагогической и общественной деятельности директора Научно-исследовательского института биологии, заведующего кафедрой физиологии человека и животных Харьковского государственного университета, академика АН УССР, заслуженного деятеля науки УССР, доктора биологических наук, профессора Владимира Николаевича Никитина.

Трудовая жизнь В. Н. Никитина началась с 15-летнего возраста. Настойчивость, упорство, огромная тяга к знаниям привели его на биологический факультет Харьковского университета, с чьей судьбой навсегда связал он свою жизнь.

Круг вопросов, изучением которых занимался В. Н. Никитин и занимается сейчас, чрезвычайно широк. Важный вклад он внес в физиологию лактации и пищеварения. Он впервые представил целостную картину биохимизма молокообразования и выявил «предшественников» веществ молока в крови коров. Им глубоко были изучены процессы секреции сычуга в ответ на разнообразные корма и их комплексы при различных режимах кормления и выявлены признаки нейро-гуморальной регуляции сычужной секреции. Велико значение его исследований по сравнительной гематологии, позволивших ему сформулировать закон общности возрастных изменений белой крови у всех высших позвоночных. Итогом этого цикла работ явился «Атлас клеток крови сельскохозяйственных и лабораторных животных» (1956), в основу которого легли главным образом собственные исследования и данные его учеников. Эта книга выдержала три издания и является до сих пор своеобразной энциклопедией сравнительной гематологии.

В. Н. Никитин, ученик и соратник одного из основателей отечественной возрастной физиологии и биохимии — профессора А. В. Нагорного, всемерно обогащает возрастную физиологию новыми фундаментальными исследованиями и развивает одну из современных теорий старения, выдвинутую его учителем, — теорию затухающего самообновления протоплазмы. Главные усилия он направляет на изучение возрастных изменений обмена веществ, эндокринной системы и генетических механизмов старения. Проведенный на основании многочисленных исследований В. Н. Никитина и его учеников анализ происходящих с возрастом количественных и качественных изменений нуклеиновых кислот, спектра белков, белоксинтезирующего аппарата клеток и динамики процессов метаболизма позволил вскрыть противоречие между ассимиляцией и функцией. Оно проявляется в том, что энергетические процессы, первоначально обеспечивающие синтез нуклеиновых кислот и белков, при старении переключаются на синтез липидов, энергетику рабочих процессов и тепловую «растрату». Изучение возрастной динамики биохимизма органов дало В. Н. Никитину возможность выявить гетерохронность возникновения и развития в разных тканях признаков старения: неблагоприятные изменения в коллоидном составе протоплазмы, спектре фосфолипидов, в структуре белков соединительной ткани и активности ферментов. Исследование возрастных особенностей протекания биохимических процессов в различных структурах головного мозга и денервированных органах показало огромную роль нервной трофики в процессах старения.

Многочисленные работы В. Н. Никитина и его учеников посвящены изучению функциональной активности желез внутренней секреции и особенностей нейро-эндокринной регуляции метаболических процессов в различные возрастные периоды. Их результаты вскрыли глубокую дисгармонию в отношениях между отдельными звеньями эндокринной системы на поздних этапах онтогенеза и позволили В. Н. Никитину развить концепцию эндокринной формулы возраста. В ее основе лежит представление о начальном становлении, гетерохронном развитии в эмбриогенезе и раннем постэмбриогенезе желез внутренней секреции, достижении ими максимального развития и актив-

ности в молодости и ранней зрелости, сменяющимися позднее дисгармонией в функционировании всей системы эндокринных желез.

На основе большого экспериментального материала, полученного в области исследований по молекулярной биологии, В. Н. Никитин впервые в мировой науке выдвинул и экспериментально обосновал чрезвычайно важное положение о нарастании в онтогенезе регрессивных изменений в молекулярной структуре белков и нуклеиновых кислот генного аппарата клетки и в характере их взаимосвязи. В ряде современных теорий старения эти представления сейчас получили широкое развитие.

Под руководством В. Н. Никитина ведутся исследования по экспериментальному продлению жизни лабораторных животных, результаты которых свидетельствуют, что периодическое недостаточное питание существенно сдерживает процессы старения клеток и тканей и приводит к эндокринным сдвигам, характерным для своеобразного длительного мягкого стресса.

Результаты многогранной деятельности В. Н. Никитина обобщены в 8 монографиях и почти 400 научных работах. Монография «Отечественные работы по возрастной физиологии, биохимии и морфологии. Исторический очерк и библиография» издана также и в США. Другая монография А. В. Нагорного, В. Н. Никитина, И. Н. Буланкина «Проблемы старения и долголетия», выпущенная в 1963 г. под общей редакцией В. Н. Никитина, содержит ряд важнейших глав, написанных им, и является единственным в мировой литературе трудом, глубоко и полно анализирующим достижения возрастной физиологии и биохимии. В. Н. Никитин был ответственным редактором и автором ряда глав изданной в 1975 г. в серии «Руководство по физиологии» книги «Возрастная физиология».

Ученый неоднократно с успехом представлял советскую науку за рубежом. Большую научную работу В. Н. Никитин сочетает с активной педагогической деятельностью. Его талант исследователя, широкая эрудиция, преданность делу науки, доброе отношение к молодежи постоянно привлекают к нему учеников и товарищей, с которыми он всегда щедро делится своими идеями и знаниями. Под его руководством выполнено около 40 кандидатских диссертаций. Владимир Николаевич замечательный лектор и активный популяризатор науки. В течение 18 лет он являлся председателем Харьковского областного общества «Знание».

В. Н. Никитин многие годы является председателем Харьковского отделения физиологического общества, членом Президиума Правлений Всесоюзного и Украинского обществ физиологов. 16 лет он избирался членом пленума Харьковского обкома КП Украины, был депутатом Харьковского городского Совета многих созывов. Правительство высоко оценило заслуги В. Н. Никитина, присвоив ему звание заслуженного деятеля науки УССР, он награжден орденом Ленина и тремя орденами Трудового Красного Знамени.

Находясь в расцвете творческих сил, юбиляр, как всегда, полон энергии и жажды постоянных научных поисков. Все, для кого наполненная неустанными исканиями жизнь академика Владимира Николаевича Никитина является примером высокой преданности делу, желают ему крепкого здоровья, творческого долголетия и личного счастья.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

К т. XXVIII ЗА 1982 г.

Абрамец И. И., Комиссаров И. В. Фармакологические доказательства существования дофаминергических вставочных нейронов в спинном мозге крыс	2	170
Алексеева И. Н. Роль синтеза белка в изменении желчотока под влиянием противопеченочных антител	4	417
Алферова Т. В. Возрастные особенности утомления при локальной работе мышц у человека	2	230
Артемченко Д. П., Бурый В. А., Владимирова И. А., Шуба М. Ф. Модификация метода одинарного сахарозного мостика	3	374
Антоненко В. Т., Городецкая С. Ф. Функциональная активность лимфоцитов периферической крови и лимфоузлов в условиях иммуносупрессии антицитохромоксидазной сывороткой при аллотрансплантации кожи	4	501
Бавельский З. Е., Сарсембаев М. М., Труханов Н. И. Влияние комплексобразующих соединений на инсулоциты панкреатических островков	1	34
Базилук О. В. Изменения гемодинамики и эфферентной активности в почечном нерве при острой гипоксической гипоксии в условиях стабилизации перфузионного давления в каротидных синусах	3	285
Баклаваджян О. Г., Еганова В. С., Мкртчян А. Г. Электрофизиологический анализ гипоталамо-ретикулярных влияний на активность нейронов моторной коры	6	701
Барабаш Р. Д., Постольский В. Ф., Вовчук С. В. Влияние калликрена слюны на минеральный обмен в тканях зубо-челюстной системы крыс	1	72
Баринов Э. Ф., Кац М. Г. Легочное сосудистое сопротивление как фактор, лимитирующий длительность функционирования сердечно-легочного препарата	3	310
Барченко Л. И. Ранняя реакция клеток-мишеней на действие малых доз специфических антител	4	448
Белинова А. Г. Сродство гемоглобина к кислороду у беременной крольчихи и плода кролика в норме и после гипероксии	5	613
Береговая Т. В. Влияние внутривенного введения новокаина на желудочную секрецию, стимулированную инсулином и карбахолином	1	99
Березовский В. А., Богомолец В. И., Дейнега В. Г., Носарь В. И. Физиологические механизмы реабилитирующего действия горного климата	5	515
Березовский В. А., Назаренко А. И., Говоруха Т. Н. Влияние гелия на газообмен и тканевое дыхание	3	353
Берштейн С. А., Гуревич М. И., Соловьев А. И. О функциональной дифференциации клеток сосудистой гладкой мышцы и базальном тоне сосудов	5	571
Блюгер А. Ф., Карташова О. Я. Значение фиброза в патологии печени	1	30
Бобровник С. А., Бехало В. А. Специфическое связывание корпускулярного антигена стафилококка лимфоцитами мышей линии СВА	5	623
Богомолец О. А., Зеленская Т. М. Эндокринные взаимоотношения и тестикулярные антитела	4	508
Бородаевская Г. И. Влияние холода на флуоресценцию катехоламинов в некоторых структурах головного мозга крыс	1	86
Босый М. К., Коляденко Г. И. Динамика термограммы слюнной железы при действии постороннего раздражителя на последовательное торможение	2	157
Братусь Н. В., Мороз В. М. Конвергенция импульсов на нейронах коры мозжечка при раздражении базальных ганглиев	6	708
Бурчинская Л. Ф. Ультраструктурная организация нейронов гигантоклеточного ядра ретикулярной формации продолговатого мозга кошки и распределение в них ацетилхолинэстеразы	2	196
Бутенко Г. М., Мойбенко А. А., Шабловская О. В. Антигены сердца	4	485
Ведяев Ф. П., Величко Н. И., Майоров О. Ю., Чернобай Л. В. Эмоциональный стресс и его роль в церебро-исцеральных нарушениях	6	714
Виленский Ю. Г., Александр Александрович Богомолец	1	113
Ганджа И. М., Мягкая И. П., Бобрик М. В. Показатели иммунитета при различных типах гиперлипопротеидемии	4	410
Генчик С. Н., Крыса В. М., Пидуфалый В. Р., Шевчук В. С. Морфо-функциональная характеристика внутристеночного микроциркуляторного русла различных отделов пищеварительного тракта белых лабораторных крыс	3	322
Гербицкий Л. В. Влияние гистамина на функциональное состояние щитовидной железы	1	94
Гладкий Т. В. Влияние малых прямолинейных знакопеременных ускорений на состояние слизистой оболочки тонкой кишки собак	1	65

- Гокина Н. И. О природе электромеханической связи в гладких мышцах мозговых артерий 2 219
- Гольдберг Р. С., Елисеева Г. М., Дорт-Гольц В. Ф., Финаева Д. Е. Влияние голодания на содержание инсулина в крови крыс после повреждения вентромедиальных ядер гипоталамуса 1 3
- Григорян Р. Д. Барорефлекторная регуляция гемодинамики при ортостатических воздействиях (исследование на математической модели) 3 298
- Гриневич Ю. А., Никольский И. С., Овсиенко В. В., Черненко О. Д. Особенности биологической активности некоторых фракций экстракта тимуса 6 741
- Гройсман С. Д., Каревина Т. Г. Экспериментальное изучение действия метоклопрамида на язвообразование 3 334
- Гуревич М. И., Крейнс В. М., Бойко В. И., Дмитриева А. В. Состояние кардио-и гемодинамики при синдроме длительного раздражения 3 279
- Гущин И. С., Зебрев А. И., Алешкин В. А. Действие агрегированного иммуноглобулина на секрецию гистамина из тучных клеток крыс 4 395
- Гюллинг Э. В., Дюговская Л. А. Современные подходы к проблеме коррекции гипер-IgE антителогенеза 4 491
- Дейнега В. Г., Березовский В. А., Бондаренко Г. А., Богомолец В. И., Денисенко А. Ф., Никитина С. А. Влияние горного климата на состояние респираторно-гемодинамической функции у шахтеров с начальной стадией пневмокониоза 5 542
- Дранник Г. Н., Когут Г. И., Глухенькая Г. Т., Монтаг Т. С., Калинина Н. А., Литвищенко Е. И. Функциональная активность Т-лимфоцитов супрессоров и хелперов при аллотрансплантации почки в эксперименте 4 457
- Дычко Е. Н., Сирота Г. И., Сукманский О. И., Ткаченко В. П. Влияние повреждения верхнего шейного симпатического узла у кроликов на микроциркуляцию и содержание катехоламинов в тканях иннервируемых им слизистых оболочек 1 15
- Дюговская Л. А. Влияние гистамина на продукцию реагинов и образование масто-лимфоцитарных розеток 6 745
- Евдокимов И. Р., Фролькис И. В. Выращивание монослойной культуры сосудистых гладкомышечных клеток 5 630
- Есипенко Б. Е., Титаренко П. Н. Влияние слабоминерализованной воды источника № 4, курорта Моршин на обмен воды и диуретическую функцию почек у лабораторных животных 3 348
- Зеленская Т. М., Ильевич Н. В., Нищименко О. В. Иммуноглобулины тестикулярной антисыворотки и их действие на органы-эффекторы 4 434
- Ильевич Н. В., Янций Р. И. О механизме активирующего действия противосердечных антител на электрическую и сократительную активность миокардиальных клеток 4 401
- Казаков В. Н., Маевская Н. В., Кравцов П. Я., Обоничкая О. В., Дубинский Л. С., Щербаков С. Н., Сердюк Е. Е. Анализ участия гиппокампа в поведенческих реакциях 6 676
- Карамян А. И., Соллертинская Т. Н., Сологуб Н. Я. Особенности формирования дизцефало-кортикальных взаимоотношений в филогенезе позвоночных 6 653
- Кашкин К. П. Организация антигена и активация В-лимфоцитов 4 469
- Клевец М. Ю., Липский Е. Ю. Влияние глутаминовой кислоты на потенциал покоя слюнной железы личинки хирономуса 2 245
- Кобзарь Э. Б. К вопросу о локальной неравномерности вентиляции легкого 5 567
- Коваленко А. Ф., Левицкий А. П. Влияние лечебных ферментных препаратов на активность ферментов подчелюстных слюнных желез крыс при экспериментальном травматическом субмаксиллите 1 61
- Коваль Л. А. О неадренергическом торможении моторики тонкого кишечника 1 100
- Колчинская А. З. В. В. Фролькис. Старение 6 756
- Комиссаренко В. П., Тронько Н. Д., Минченко А. Г. Современные представления о механизме действия глюкокортикоидных гормонов 6 721
- Комиссаренко С. В. Получение моноклональных антител и применение моноспецифических и моноклональных антител в иммунохимическом анализе 4 477
- Кондратюк Е. А. Возрастные и сезонные изменения количественного содержания гонадотропинов в периферической крови уток 1 97
- Константиновский Г. А. П. А. Мотавкин, В. П. Черток. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения 1 115
- Коренюк И. И., Павленко В. Б. Реакции нейронов ассоциативной коры на раздражение подкоркового белого вещества 2 139
- Кочемасова Н. Г. Роль ионов кальция в нормировании плато потенциала действия гладкомышечных клеток мочеточника в безнатриевом растворе 2 206
- Кручинин В. М. О совместном и раздельном влиянии блуждающих нервов на сердце 3 359
- Крыса В. М., Геных С. Н., Горлачев М. И. Динамика изменений трансмуральной разности потенциалов при ишемии тонкого кишечника 1 76
- Кулик Г. И. Алексеева И. Н. Противопеченочные антитела и функции печени 4 505
- Куон Л. А., Бордонос В. Г., Бережная Н. М. Гипосенсибилизация при аллергическом поражении легких в эксперименте 4 498

- Лановенко И. И. Изменения кардиодинамики у собак оживленных после электротравмы 3 290
- Липский П. Ю. О прогностической значимости некоторых признаков в изучении функционирования системы кислородного гомеостаза организма в генетическом аспекте 5 608
- Липшиц Р. У., Белозоров А. П. Экзоцитоз ферментов лейкоцитов периферической крови при асептическом воспалении 3 369
- Липшиц Р. У., Звягинцева Т. В. Высвобождение серотонина и гистамина при экспериментальной кожной ране 1 107
- Липшиц Р. У., Клименко Н. А. Тучные клетки, гистамин и серотонин в сенсibilизированном организме 5 616
- Лобань Г. А. Особенности микроциркуляторного гемостаза, гемокоагулирующих и фибринолитических свойств крови и активность антиоксидантной системы у людей различных групп крови системы АВО 3 317
- Лукьянова Е. М. Значение гипоксического синдрома в патогенезе заболеваний беременной и ребенка 5 522
- Лунина Н. В., Коваль С. Б. Реакция лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов на действие стрессора неинфекционной природы 6 736
- Магдич Л. В. Влияние калия на скорость секреции альдостерона у молодых и старых крыс 1 92
- Макаренко Н. В. Отражение индивидуальных особенностей высшей нервной деятельности человека и животных в характере изменений частоты сердечных сокращений 2 175
- Малица Н. А. Влияние частичной денервации яичников на их чувствительность к гормонам коры надпочечников после воздействий на миндалевидные ядра 1 10
- Малышев В. А. Авторадиографическое изучение лимфоцитотропной активности низкомолекулярного гуморального фактора тимуса — ЛСВ 4 422
- Мантуло П. М., Макий Е. А., Сердюченко И. Я. Моносинаптические спинальные рефлексы после тиреоэктоми или введения аурантина у животных с перерезанным седальным нервом 2 145
- Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Возрастные особенности гипоксии скелетных мышц при острой гипоксической гипоксии 5 548
- Мащенко Н. П., Липкан Г. Н., Войтенко Г. Н. Предупреждение растительными и антиаминными препаратами язв желудка, вызываемых воздействием иммобилизации, шума и вибрации, у крыс 1 103
- Мельник Т. А. Газовый состав и кислотно-основное состояние крови близнецов при дыхании гипоксической газовой смесью 5 611
- Мельников О. Ф., Диеперова А. А., Бакая Э. А., Рудой А. И. Стимуляция антителогенеза в селезенке крыс локальным воздействием переменного магнитного поля на область грудины 1 109
- Микитенко М. А. Влияние раздражений заднего отдела гипоталамуса на оборонительные условные рефлексы 2 165
- Митронова И. А., Сиротский В. В. Устройство для измерения и регистрации величины сенсомоторных реакций у человека 3 363
- Мороз Е. В. Особенности функционального состояния коры надпочечников у старых крыс при иммобилизационном стрессе 6 752
- Мусабеков Д. Т., Кабиев О. К., Григорьев Ю. Г. Фазность реакций гипотизадреналовой системы в условиях высокогорья 1 20
- Нагнибеда Н. Н., Воробей И. М. Изменение экскреции катехоламинов у подростков в условиях высокогорья 1 91
- Назаренко А. И., Говоруха Т. Н. Влияние нормоксической гелиево-кислородной газовой смеси на потребление кислорода тканями печени и легких белых крыс 5 598
- Никольский И. С., Гриневиц Ю. А., Овсиенко В. В., Черненко О. А. Сывороточные факторы ингибции и стимуляции образования мастолимфоцитарных розеток 5 620
- Ониани Т. Н., Начкебия А. Я. К вопросу гиппокампо-мезодлиэнцефалических взаимоотношений 6 684
- Павленко И. О., Рудчик А. Ф., Серкиз Я. И. Использование электронно-вычислительной машины для исследования хемилюминесцентных кривых плазмы крови животных 5 633
- Панасюк Е. Н., Здравко Б. Я. Физико-химические свойства и структура гемоглобина в динамике острой лучевой болезни 3 327
- Петров Р. П., Ковальчук Л. В., Ганковская Л. В., Сотникова Н. Ю., Соколова Е. В. Механизмы клеточной регуляции выработки фактора, угнетающего миграцию макрофагов в эксперименте 4 387
- Пешкова Л. В., Варавя Г. Н., Касьянова Т. А., Воронин Н. М. Концентрация кислорода на поверхности слизистой оболочки полости рта в норме и при пародонтозе 6 747
- Подберезный А. И. О влиянии односторонней экстирпации верхнего шейного симпатического узла и электрической стимуляции заднего отдела гипоталамуса на условно-рефлекторную деятельность собак 2 150

- Полякова А. Г., Адрианов О. С. Дифференцированные нисходящие влияния в непроекционных кортико-таламических системах мозга 6 664
- Путилин Н. И., Козлов А. Г., Меньших Ю. Ю., Завьялов В. И., Пекач Г. С. Анализ действия изопrenalина на энерготраты скелетной мышцы 1 52
- Райцес И. В. Влияние многократно повторяемого эмоционального стресса на деятельность сердца и содержание в нем моноаминов 3 302
- Райцес В. С., Емельяненко И. В. Висцеральные влияния на реакцию самораздражения 2 236
- Розова Е. В. Особенности внешнего дыхания и газообмена организма при дыхании гелиево-кислородными смесями с различным содержанием кислорода 5 588
- Рыбальченко В. К., Волощенко О. И., Власенко Н. И., Давидовская Т. Л. Влияние катионных поверхностно-активных веществ на нервно-мышечную передачу в гладких мышцах 2 239
- Сергиенко Н. Г. Исследование роли моноаминергических нейромедиаторных систем в формировании судорожной готовности миндалевидного комплекса 2 183
- Сергиенко Н. Г., Тихонова Т. Н. Модулирующие влияния ядер шва мозга на судорожный процесс лимбического происхождения 6 734
- Серебровская Т. В., Липский П. Ю. Уровни наследственной обусловленности функциональных показателей кардио-респираторной системы человека 3 267
- Середенко М. М., Розова Е. В. Влияние замены азота воздуха гелием на внешнее дыхание 5 603
- Серков Ф. Н. О тормозных системах в структурах мозга 2 131
- Серков Ф. Н. Физиологическая наука в СССР за 60 лет 6 643
- Сизякина Л. П., Гуляниц Э. С. Реакция микроструктур субкомиссурального органа мозга на изменение светового режима 1 88
- Симбирцев С. А., Беляков Н. А., Бегишев О. Б. Кровоток по бронхиальным сосудам в условиях гипоксии 5 536
- Синицкий В. Н., Ушеренко Л. С., Голова И. Д. Влияние хлористого лития на холинореактивные структуры головного мозга 2 190
- Сиротина М. Ф. Изменение структурных компонентов стенки мелких сосудов и состава периферической крови при иммунном и гипоксическом воздействии на сердце 5 578
- Сиротский В. В., Вороновская В. И., Говоруха Л. И., Трофимчук Г. Е., Зубев С. Н., Панченко В. М., Майоренко П. П., Пилькевич Н. А. Значение индивидуально-типологических свойств при подготовке спортсменов высокого класса 3 274
- Смолянинов Б. В., Гнатышак О. М. Изучение окислительного фосфорилирования в митохондриях тканей новорожденных телат 1 56
- Степаненко Л. Г. К характеристике гемодинамических сдвигов при физической нагрузке в условиях высокогорья 3 361
- Соколовская И. И., Абилов А. И., Ойвадис Р. Н., Таг Т. А. Мишени действия аутоантител к семейной плазме и живчикам после аутоиммунизации кроликов-самцов 4 429
- Сорокина З. А. Membrane Physiology of Invertebrates 6 757
- Суворов Н. Ф., Якимовский А. Ф. Участие дофаминореактивной системы неостриатума крыс в механизмах условнорефлекторного избегания 6 671
- Сушко Б. С. Микроэлектродные исследования напряжения и транспорта кислорода у икринок выюна в гелиево-кислородных и азотно-кислородных средах 5 593
- Тараненко В. Д., Малаховская В. М. О заднекорешковых антидромных влияниях на процесс всасывания в тонкой кишке 3 371
- Тараховский М. Л. Патологические подходы к фармакотерапии гипоксических состояний плода и новорожденного 5 530
- Титаренко П. Н., Есипенко Б. Е., Костромина А. П. Обмен натрия и калия у собак и белых крыс при длительном приеме слабоминерализованной воды источника № 4 курорта Моршин 3 340
- Тишкин С. М., Байдан Л. В. Исследование медленного входящего тока в гладкомышечных клетках мочеоточника морской свинки 2 212
- Тишкин О. И., Темурьянц Н. А. Роль легкого в метаболизме вазоактивных веществ 1 80
- Фанарджян В. В., Саркисян Дж. С., Григорян Ю. Х. Анализ антидромной активации рубро-спинальных нейронов при стимуляции структур ствола мозга 6 694
- Федоров В. И. Экспериментальное изучение функции почек с сохраненной и нарушенной иннервацией при острой массивной кровопотере 5 583
- Филиппов М. М. Стадии гипоксии нагрузки 5 561
- Хилько А. С., Каменев Б. А. Морфологические изменения в кроветворных органах крыс под влиянием адреналина 1 40
- Цыбенко В. А., Литвиненко В. В. Влияние раздражения гипоталамуса на кислотно-щелочное равновесие крови у собак 3 259

- Чеботарев В. Ф., Ермакова Н. И., Антоненко А. В., Валуева Т. К. К вопросу о механизме действия биологически активных препаратов тимуса и селезенки на первичный и вторичный гуморальный иммунный ответ . . . 4 496
- Чернышов В. П. Иммунологические изменения в организме при локальном пролонгированном криво воздействии . . . 4 464
- Чернышева С. В., Кривохацкая Ю. А., Яремко Е. Е. Адренергическая и холинергическая активность слизистой оболочки кишечника . . . 2 246
- Чумак А. А., Чернушенко Е. Ф. Иммунотерапия экспериментального туберкулеза у морских свинок . . . 4 442
- Шевченко А. В., Тюленева Г. В. Стабилизирующее действие спленина на мембраны лизосом печени крыс . . . 2 225
- Шевченко И. Н. Естественная β -радиоактивность крови доноров и больных системными заболеваниями крови . . . 3 366
- Штученко Н. В. Изменение кислородных режимов организма у больных тетрадой Фалло . . . 5 556
- Щербак Л. Ф. Состояние некоторых ферментов гликолиза и трикарбонового цикла в интактных и денервированных скелетных мышцах крыс при охлаждении . . . 1 46
- Щербина В. Д., Бражников А. Н., Сливко Э. И. Действие медиаторов вегетативной нервной системы на мембранный потенциал эпителиальных клеток тонкого кишечника лягушки . . . 2 242
- Юхимук Л. Н. Изменение электрофоретической подвижности эритроцитов, консервированных в разных условиях при 4—2°C . . . 6 750
- Яблунский Н. И., Шляховер В. Е., Тимофеев В. Д., Завертайло Л. Л., Сокрыт В. Н., Гуцол А. А. Динамика биохимических показателей при экспериментальной застойной недостаточности кровообращения периферического типа . . . 3 306
- Янций Р. И. Об участии гистамина в развитии активирующего действия антигенов на мышечные волокна предсердий морской свинки . . . 5 626
- Ясенчик С. А., Ленёв Е. Ю., Пащенко А. Е. Возрастные изменения функционального состояния щитовидной железы и тканевого обмена ее гормонов . . . 1 25

УДК 612.824

Особенности формирования диэнцефало-кортикальных взаимоотношений в филогенезе позвоночных. Карамян А. И., Соллертинская Т. Н., Сологуб Н. Я. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 653—663.

Электрофизиологическими, экспериментально-морфологическими методами изучены значение и конвергенция таламо-кортикальной и гипоталамо-кортикальной системы в основных формациях коры на основных критических этапах эволюционного развития позвоночных. Установлено, что у амфибий примордиальный гиппокамп является той неспециализированной формацией, куда проецируются афференты различных модальностей и в которой конвергируют восходящие влияния таламуса и гипоталамуса. У рептилий отмечается дивергентный характер этих двух систем связей. Таламические афференты проецируются преимущественно в новую кору, тогда как гипоталамические ядерные образования как по афферентным, так и эфферентным проекциям связаны главным образом с гиппокампальной корой. В восходящем ряду млекопитающих у обезьян отмечается прогрессивное формирование связей неогипоталамических образований и ассоциативных таламических ядер с ассоциативной корой и конвергенция этих афферентов во фронтальной ассоциативной области. Ил. 5. Библиогр. 43.

УДК 612.825:612.826.1

Дифференцированные нисходящие влияния в непроекционных кортико-таламических системах мозга. Полякова А. Г., Адрианов О. С. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 664—670.

У наркотизированных нембуталом кошек локальное охлаждение полисенсорных областей приводит к изменениям вызванных потенциалов в соответствующих ассоциативных ядрах (подушке, заднелатеральном, медиодорсальном), которые избирательно входят вместе с данными структурами неокортекса в обособленные кортико-таламические непроекционные системы. К ним относятся исследуемые в настоящей работе ассоциативные париенто-таламическая и фронто-таламическая системы, а также интегративно-пусковая, представленная в коре моторной областью. Установлено, что в каждой системе корковая область дифференцированно влияет на афферентацию неодинаковой модальности и функциональной значимости, поступающую в ассоциативные ядра таламуса. Рассматриваются особенности кортикофугальных воздействий в анализируемых системах, наличие специализированного контроля их корковых областей над одним и тем же ядром, а также перекрытие в ассоциативных ядрах восходящих и нисходящих влияний. Ил. 3. Библиогр. 24.

УДК 612.822.1:612.826

Участие дофаминореактивной системы неостриатума крыс в механизмах условнорефлекторного избегания. Суворов Н. Ф., Якимовский А. Ф. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 671—675.

Для выяснения функциональной гетерогенности дофаминореактивной системы ростральной области неостриатума крыс в его вентральный или дорсальный отделы двусторонне, в объеме 1,5 мкл вводили дофамин на фоне выработки или выполнения условнорефлекторной реакции избегания. При введении 3 мкг дофамина в дорсальный отдел неостриатума ускорялась выработка и улучшалось выполнение упроченной условнорефлекторной реакции избегания; в обоих случаях латентный период укорачивался. Та же доза дофамина, введенная в вентральный отдел не была эффективной. Напротив, 6 мкг дофамина оказывало слабое воздействие на рефлекс при введении в дорсальный отдел неостриатума, а при введении в вентральный отдел вызвало выраженное замедление выработки условнорефлекторной реакции избегания и удлиняло ее латентный период, а на фоне упроченной временной связи вызывало поисковую стереотипию. Выдвигается предположение о функциональной гетерогенности дорсального и вентрального отделов ростральной области неостриатума крыс, связанной с дофаминореактивной системой этого образования. Ил. 4. Библиогр. 15.

Анализ участия гиппокампа в поведении. Казаков В. Н., Маевская Н. В., Кравцов П. Я., Обоничкая О. В., Дубирный Л. С., Щербаков С. Н., Сердюк Е. Е. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 676—683.

В хронических опытах на кошках электрическая стимуляция медиальных отделов дорсального и вентрального гиппокампа (поле СА₁) во время действия условного сигнала замедляет, а латерального гиппокампа (поле СА₃) — устраняет возможность выработки условного инструментального рефлекса (УР) и условного торможения. Стимуляция поля СА₁, подпороговая и пороговая для соматического проявления, не влияет на осуществление упроченного УР, при повторении стимулов латентный период УР удлиняется. Электрокоагуляция посткомиссурального свода не нарушает характер УР и возможность его выработки. Стимуляция поля СА₁ снижает порог пищевого поведения, вызванного раздражением заднего отдела латерального гипоталамуса, и ориентировочного — при раздражении мамиллярных тел. Высказывается предположение, что это модулирующее влияние, устраняющееся коагуляцией посткомиссурального свода, основывается на прямых активирующих связях поля СА₁ гиппокампа с гипоталамусом. Ил. 4. Табл. 1. Библиогр. 33.

УДК 612.821.7

К вопросу гиппокампо-мезодиенцефалических взаимоотношений. Оннани Т. Н., Начкебия А. Я. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 684—693.

На кошках (как интактных, так и с перерезкой ствола мозга перед буграми четверохолмия) изучали электроэнцефалографические, вегетативные и поведенческие эффекты электрического раздражения гиппокампа, а также динамику порогов эпилептиформных разрядов при электрическом раздражении гиппокампа и изменения скрытого периода развития вызванных гиппокампальных эпилептиформных разрядов в разные фазы цикла бодрствования — сон. При пороговых электрических раздражениях гиппокампа наблюдаются десинхронизация электронеокортикограммы, изменения сердечного ритма и возникновение реакции внимания, что указывает на вовлечение в возбуждение активирующих структур мезодиенцефалона. Эффектом порогового раздражения гиппокампа является развитие в нем эпилептиформных разрядов, которым, как правило, предшествует более или менее продолжительная фаза десинхронизации электронеокортикограммы. На фоне вызванных эпилептиформных разрядов в гиппокампе наблюдается десинхронизация электронеокортикограммы. Этот факт указывает, что при развитии эпилептиформной активности разряды пирамидных нейронов гиппокампа возбуждающе влияют на мезодиенцефалические активирующие структуры. Пороги гиппокампальных эпилептиформных разрядов, вызванных электрическим раздражением, не претерпевают значительных изменений в различных фазах цикла бодрствование — сон. Максимальные скрытые периоды развития эпилептиформных разрядов гиппокампа, возникающих в ответ на его электрическое раздражение, наблюдаются при медленноволновом сне, минимальные — на фоне парадоксального сна. Описанные факты не соответствуют широко распространенному в литературе положению, что между гиппокампом и активирующими структурами мезодиенцефалона существуют реципрокные взаимоотношения и свидетельствуют о наличии между ними возбуждающих связей. Ил. 5. Библиогр. 36.

УДК 612.826.5:612.822

Анализ антидромной активации рубро-спинальных нейронов при стимуляции структур ствола мозга. Фанарджян В. В., Саркисян Дж. С., Григорян Ю. Х. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 694—700.

В острых опытах на кошках техникой внутриклеточного отведения антидромных потенциалов действия с привлечением коллизонного испытания исследовали особенности ветвления аксонов рубро-спинальных нейронов в различные структуры ствола мозга. Показана специфика распределения возбуждения в основном стволе аксона и в его коллатералах, идущих к различным ядрам ствола мозга. На примере отдельных нейронов, обладающих несколькими коллатералами, показана тенденция к синхронному прибытию импульсов к различным центрам ствола мозга, благодаря повышению скорости проведения при увеличении расстояния между последними и красным ядром. Обсуждаются методические вопросы применения техники коллизонного испытания. Ил. 6. Библиогр. 10.

Электрофизиологический анализ гипоталамо-ретикулярных влияний на активность нейронов моторной коры. Баклаваджян О. Г., Еганова В. С., Мкртчян А. Г. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 701—707.

На кошках, анестезированных хлоралозой и обездвиженных дитилином изучена сравнительная эффективность гипоталамических влияний на различные популяции нейронов перикруциатной коры и приведен сравнительный анализ нейронов моторной коры на раздражение гипоталамуса (Г) и мезэнцефалической ретикулярной формации (МРФ). Установлено, что на раздражение Г реагируют 73,3 % нейронов пирамидного тракта, 79,1 % неидентифицированных нейронов. Моосинаптические реакции выявлены только в популяции нейронов пирамидного тракта и неидентифицированных нейронов. Выявлены нейроны пирамидного тракта и кортико-рубральные нейроны, реагирующие антидромно и на раздражение Г. При сравнительном анализе реактивности нейронов перикруциатной области коры установлено, что из нейронов, отвечающих транссинаптически, 94% реагировало на раздражение Г, 88% — МРФ. Из реактивных нейронов 73,5% оказались конвергентными и отвечали на раздражение как Г, так и МРФ. Выявлены кортикофугальные нейроны, реагирующие транссинаптически и антидромно на раздражение как Г, так и МРФ. Обсуждаются механизмы гипоталамической регуляции гомеостаза возбудимости нейронов коры. Ил. 4. Библиогр. 33.

УДК 612.822:612.827:612.826

Конвергенция импульсов на нейронах коры мозжечка при раздражении базальных ганглиев. Братусь Н. В., Мороз В. М. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 708—713.

На кошках в условиях хлоралозо-нембуталового наркоза внеклеточно изучены нейронные реакции коры мозжечка при стимуляции стриопаллидарного комплекса (хвостатого ядра, бледного шара, ограда, скорлупы) и черной субстанции. Судя по латентному периоду реакций, все они полисинаптические, возникают в одних и тех же зонах коры мозжечка (простой долька, бугре червя, парамедианных долях). Реагирование одних и тех же нейронов при раздражении разных ядер служит показателем конвергенции, осуществляющейся как прецеребеллярно, так и на нейронах коры мозжечка. Выявлено своеобразие отношений каждого из раздражаемых ядер к нейронам коры мозжечка. Ил. 3. Табл. 2. Библиогр. 22.

УДК 612.822.3

Эмоциональные стрессы и их роль в церебро-висцеральных нарушениях. Ведаев Ф. П., Величко Н. И., Майоров О. Ю., Чернобай Л. В. — Физиол. журн., 1982, т. 28, № 6, с. 714—720.

Приведены данные о моделях эмоциональных стрессов, разработанных на кафедре нормальной физиологии Харьковского медицинского института (модели стресса «ожидания», пролонгированной электростимуляции эмоциональных зон, гипокинезии) и дана их нейродинамическая характеристика. Описаны гормональные (кортикостерон) и сердечные (ЭКГ) корреляты моделей эмоциональных стрессов. Дан глубокий анализ морфофункциональных нарушений миокарда, а также возрастные особенности сердечных коррелятов. Описано влияние зоосоциальной депривации на протекание эмоциональных стрессов. Показано, что разработанные модели сопровождаются отчетливыми нейродинамическими и эндокринно-вегетативными коррелятами. Ил. 3. Табл. 2. Библиогр. 12.

CONTENTS

<i>Serkov F. N.</i> Physiological Science in the Ukrainian SSR for 60-Years	643
<i>Karamyan A. I., Sollertinskaya T. N., Sologub N. Ya.</i> Peculiarities in Formation of Diencephalocortical Interrelations in Phylogenesis of Vertebrates	653
<i>Polyakova A. G., Andrianov O. S.</i> Differentiated Descending Influences in Nonprojection Corticothalamic Systems of the Brain	664
<i>Suvorov N. F., Yakimovsky A. F.</i> On the Role of the Rat Dopaminergic Neostriatal System Under Condition-Avoidance Responses	671
<i>Kazakov V. N., Mayevskaya N. V., Kravtsov P. Ya., Obonitskaya O. V., Dubirny L. S., Shcherbakov S. N., Serdyuk E. E.</i> Analysis of Hippocamp Participation in Behaviour	676
<i>Oniani T. N., Nachkebioa A. Ya.</i> On the Problem of Hippocamp-Mesodiencephalon Interrelations	684
<i>Fanardziyan V. V., Sarkisyan Dzh. S., Grigorian Yu. G.</i> Analysis of Antidromic Activation of Rubrospinal Neurons to Stimulation of Brainstem Structures	694
<i>Baklavadzhyan O. G., Eganova V. S., Mkrtchyan A. G.</i> Electrophysiological Analysis of Hypothalamoreticular Influences on the Activity of the Motor Cortex Neurons	701
<i>Bratus N. V., Moroz V. M.</i> Impulse Convergence on Cerebellar Cortex Neurons Under Stimulation of Basal Ganglia	708
<i>Vedyaev F. P., Velichko N. I., Majorov O. Yu., Chernobay L. V.</i> Emotional Stresses and Their Role in Cerebrovisceral Shifts	714

Surveys

<i>Komissarenko V. P., Tronko N. D., Minchenko A. G.</i> Modern Ideas of the Mechanism of Glucocorticoid Hormones Effect	721
--	-----

Brief Notes

<i>Sergienko N. G., Tikhonova T. N.</i> Modulating Effects of Nuclei Raphe on the Convulsive Process of Limbic Origin	734
<i>Lunina N. V., Koval S. B.</i> Reaction of Lysosomal Apparatus of Neutrophilic Leucocytes to the Effect of Stressor of Noninfectious Nature	736
<i>Grinevich Yu. A., Nikolsky I. S., Ovsienko V. V., Chernenko O. D.</i> Peculiarities in Biological Activity of Certain Fractions of Thymus Extract	741
<i>Dyugovskaya L. A.</i> Histamine Effect on Production of Reagines and Formation of Masto-Lymphocytic Rosettes	745
<i>Peshkova L. V., Varava G. N., Kasyanova T. A., Voronin N. M.</i> Oxygen Concentration on the Surface of Mouth Cavity Mucosa in Norm and Under Parodontosis	747
<i>Yukhimuk L. N.</i> Change in Electrophoretic Mobility of Erythrocytes Preserved Under Different Conditions at $4 \pm 2^\circ\text{C}$	750
<i>Moroz E. V.</i> Peculiarities of Adrenal Cortex Functional State in Old Rats Under Immobilization Stress	752

Reviews

<i>Kolchinskaya A. Z., Frolkis V. V.</i> Ageing, Neurohumoral Mechanisms	756
<i>Sorokina Z. A.</i> Membrane Physiology of Invertebrates	757
<i>V. N. Nikitin (On His 75th Birthday)</i>	759

1 р. 40 к.

74523

НАУКОВА ДУМКА

Физиол. журн., 1982, т. XXVIII, № 6, 641—768