

3. Константинова М. С., Семенова Т. П., Нестерова Н. В. и др. Морффункциональная характеристика норадренергических и нонапептидергических структур гипоталамуса крыс после неонатального введения 6-оксидофамина // Ультраструктура и пластичность нейронов.— Пущино, 1990.— С. 56—69.
4. Косицын Н. С. Ультраструктура межнейронального синапса при различных режимах его функционирования // Тез. докл. X Всесоюз. съезда анатомов, гистологов и эмбриологов.— Винница; Полтава, 1986.— С. 184—185.
5. Носенко Н. Д. Новые данные об участии биогенных аминов в андрогензависимой половой дифференциации гипоталамуса // Актуальн. вопр. современ. эндокринологии. Нейробиологические аспекты.— М.: Наука, 1981.— С. 188—192.
6. Резников А. Г. Половые гормоны и половая дифференциация мозга.— К.: Наук. думка, 1982.— 216 с.
7. Bondok A. A. Glycogen accumulation in synaptic boutons in Clarke's nucleus neuropil after sciatic nerve crush at birth. An electron microscopic study // Acta neuropathol.— 1987.— 72, N 4.— P. 335—340.
8. Descarries L., Scier G. Disappearance of the locus coeruleus in the rat after intraventricular 6-hydroxydopamine // Brain Res.— 1972.— 37, N 2.— P. 310—316.
9. Gustaffson E. L., Moore R. Y. Noradrenaline neuron plasticity in developing rat brain: effects of neonatal 6-hydroxydopamine demonstrated by dopamine- β -hydroxylase immunocytochemistry // Develop. Brain Res.— 1987.— 37, N 1—2.— P. 143—155.
10. Jacobowitz D., Richardson J. Method for the rapid determination of norepinephrine, dopamine and serotonin in the same brain region // Pharmacol. Biochem. and Behav.— 1978.— N 8.— P. 515—519.
11. Jonsson G. Chemical neurotoxins as denervation tools // Annu. Rev. Neurosci.— 1980.— N 3.— P. 169—187.
12. Lookingland K. J., Chapin D. S., McKay D., Moor K. Comparative effects of neurotoxin 6-hydroxydopamine on hypothalamic noradrenergic, dopaminergic neurons in the male rat // Brain Res.— 1986.— 365, N 2.— P. 228—234.
13. O'Shea L., Saari M., Pappas B. et al. Neonatal 6-hydroxydopamine attenuates the neural and behavioral effects of enriched rearing in the rat // Eur. J. Pharmacol.— 1983.— 92.— P. 43—47.
14. Pappas B., Saari M., Reters D. et al. Neonatal systemic 6-hydroxydopamine and dorsal tegmental bundle lesion comparison of effects on CNS norepinephrine and the postdecapitation reflex // Brain Res.— 1978.— 155.— P. 205—211.
15. Raum W., Swerdloff R. The role of hypothalamic adrenergic receptors in preventing testosterone-induced androgenization in the female rat brain // Endocrinology.— 1981.— 109.— P. 273—278.
16. Reznikov A., Nosenko N. It is possible noradrenaline the biogenic monoamine in androgen-dependent sexual differentiation secretion in rats // Exp. Clin. Endocrinol.— 1983.— 81, N 1.— P. 91—93.
17. Reznikov A., Nosenko N., Demkiv L. New evidences for participation of biogenic monoamines in androgen-dependent sexual differentiation of hypothalamic control of gonadotropin secretion in rats // Endokrinologie.— 1979.— 73, N 1.— P. 11—19.
18. Reznikov A., Nosenko N., Tarasenko L. Augmentation of the sterilizing effect of neonatal androgenization with tropolone, a catechol-O-methyltransferase inhibitor, in female rats // Neuroendocrinology.— 1990.— 52.— P. 455—459.
19. Versteeg D., Wijnen J., De Kloet E. et al. Differential effects of neonatal 6-hydroxydopamine treatment on the catecholamine content of hypothalamic nuclei and brain stem regions // Neuroscience Lett.— 1977.— N 7.— P. 341—346.
20. Vidal L., Aguilar E. On steroid noradrenergic system interaction during the hypothalamic differentiation // Exp. and Clin. Endocrinol.— 1985.— 86, N 2.— P. 165—170.

Укр. науч.-исслед. ин-т
эндокринологии и обмена веществ
М-ва здравоохранения Украины, Киев

Материал поступил
в редакцию 24.02.93

УДК 612.816

И. Н. Дьяконова, А. М. Тихомиров

Сравнительное изучение параметров стимуляции нерва одиночным прямоугольным стимулом и серией прямоугольных импульсов

У дослідів із подразненням сидничого нерва жаби порівнювали середню напругу, необхідну для одержання порогового ефекту, за умов стимуляції поодиноким прямокутним стимулом та серією прямокутних мік-

© И. Н. ДЬЯКОНОВА, А. М. ТИХОМИРОВ, 1993

ISSN 0201—8489. Физiol. журн. 1993. Т. 39, № 4

9

росекундних імпульсів. В результаті експериментально показано, що використання як подразника серії імпульсів потребує для одержання відповіді менших значень порогової середньої напруги. За умов використання надпорогових значень стимуляції значення середньої напруги за послідовку в серії імпульсів суттєво не відрізняється від значень амплітуди поодинокого прямокутного імпульсу.

Введение

С каждым годом применение электростимуляции в качестве средства, восстанавливающего нарушенные функции, получает все большее распространение. Использование электростимуляции в протезировании сенсорных систем, в частности, слуховой, предполагает дополнительные требования к параметрам раздражения по сравнению с обычной стимуляцией нервно-мышечной ткани. Здесь наряду с обязательным обеспечением безопасности стимуляции и получением возбуждения необходимо передать определенную акустическую информацию, преобразованную в электрические сигналы, что требует подачи более сложных электрических стимулов.

В нашей лаборатории преобразование звуковых сигналов в электрические осуществляется по принципу частотно-импульсной модуляции, позволяющей передать интенсивность звукового сигнала серией отдельных прямоугольных импульсов малой длительности [5]. Экспериментальные и клинические наблюдения обнаружили эффективность указанного преобразования, а также подтвердили целесообразность и перспективность его использования [3, 4]. Применение же в качестве стимула серии прерывистых микросекундных импульсов требует, как правило, для возбуждения слухового нерва большего напряжения, чем при использовании таких же прямоугольных сплошных посылок. Так как при кохлеарном протезировании электростимуляция слухового нерва производится в течение длительного времени, то постоянное прохождение электрического тока через внутреннюю среду улитки может сопровождаться нежелательными последствиями в виде разрастания костной ткани вокруг электродов [6] или других повреждающих эффектов, например, электролиза [2]. Отсюда понятно стремление исследователей снизить общее суммарное электровоздействие, оказываемое на структуры улитки при ее стимуляции. Известно, что наименьшее пороговое значение характерно для одиночного стимула прямоугольной формы. В связи со сказанным представляется важным выяснение количественных различий параметров стимуляции используемого нами способа по сравнению с классическим способом стимуляции — одиночными прямоугольными импульсами.

Цель нашей работы — сравнительное изучение параметров раздражения, необходимых для получения пороговой реакции возбуждения при стимуляции серией прямоугольных микросекундных импульсов различной длительности и при стимуляции одиночным прямоугольным импульсом. Так как законы раздражения одинаковы для всех возбудимых тканей, то исследование проводили на нервах лягушки. Этот объект был выбран нами как наиболее доступный и экономически выгодный.

Методика

Опыты проведены на 20 лягушках. После обездвиживания объекта препарировали ствол седалищного нерва и под него в верхней трети бедра подводили раздражающие электроды. На голени полностью выделяли большеберцовый нерв. Конечность пересекали несколько ниже коленного сустава, и дистальный конец удаляли. Сохранившийся центральный конец нерва аккуратно укладывали на регистрирующие электроды. Места контактов нерва с электродами заливали вазелиновым маслом. Порядок проведения эксперимента был следующим: вначале на раздражающие электроды подавали одиночный прямоугольный импульс

длительн
регистра
возбужде
мое для
енном и
пом рабо
при пода
сов длит
1 мс. Пе
ным ис
ные пор
пряжени
записи в
нением
ставляла
ров — от
ние пор
угольны
ных, у
протяже
сылку —
пульса,
импульс

Результаты

В табл
действи
вета пр
видно и
напряж
на, пос
импуль
реднен
серией
ном сти
учетом
между
вательн
ние об
нения с
Пр
ской ни

Таблица
и серией
порогово

Одиноч длитель
Серия и длитель
го импу
3 мкс
4 мкс
5 мкс
6 мкс

длительностью 1 мс и находили минимальное напряжение, при котором регистрировался суммарный потенциал действия (ПД) нерва (порог возбуждения). После этого определяли наименьшее время, необходимое для возникновения порогового возбуждения при удвоенном, утроенном и учетверенном первоначальном напряжении. Следующим этапом работы был аналогичный поиск пороговых значений напряжения при подаче стимула, состоящего из отдельных прямоугольных импульсов длительностью 3, 4, 5 и 6 мкс, объединенных в серию длительностью 1 мс. Период повторения отдельных импульсов в серии был постоянным и составлял 7,4 мкс. Затем последовательно определяли временные пороги при удвоенном, утроенном и учетверенном пороговом напряжении импульсного тока. Регистрацию осуществляли на приборе для записи вызванных потенциалов (фирма «Biomedica», Италия) с применением программы усреднения. Частота наносимого раздражения составляла 10 Гц, число усреднений — 50, полоса пропускания фильтров — от 53 до 1000 Гц. В конце опыта проводили контрольное измерение порогового напряжения и хронаксии в ответ на одиночный прямоугольный импульс. В статистическую обработку было взято 15 животных, у которых порог раздражения оставался без изменения на всем протяжении опыта. Рассчитывали среднее значение напряжения за посылку — $U_{cp} = U\theta n / [\theta n + \epsilon(n-1)]$, где θ — длительность отдельного импульса, мкс; U — амплитуда электрического воздействия, В; n — число импульсов в серии; ϵ — пауза между импульсами, мкс.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены усредненные значения напряжения и времени действия раздражителя, необходимые для возникновения порогового ответа при стимуляции одиночным импульсом и серией импульсов. Как видно из табл. 1, при стимуляции серией импульсов требуется большее напряжение для получения порогового ответа. Причина этого очевидна, поскольку при импульсном токе из-за наличия интервалов между импульсами суммарная продолжительность раздражения меньше. Усредненные значения среднего напряжения за посылку при стимуляции серией импульсов всегда были меньше, чем при одиночном прямоугольном стимуле. Сравнение среднестатистических значений напряжения с учетом коэффициента корреляции выявило достоверность различий между стимуляцией одиночным импульсом и серией импульсов. Следовательно, при использовании пороговых параметров стимуляции значение общего электровоздействия оказывается меньшим в случае применения серии прямоугольных импульсов.

При стимуляции же слухового нерва с целью передачи акустической информации не только используют раздражитель продолжитель-

Таблица 1. Параметры стимуляции нервного волокна одиночным импульсом и серией прямоугольных импульсов разной длительности, необходимые для получения порогового ответа ($M \pm m$)

Вид стимула	Время действия раздражителя, мкс	Пороговая амплитуда, В	Среднее пороговое напряжение, В	Коэффициент достоверности отличий напряжения среднего одиночного импульса от напряжения серии импульсов (P)
Одиночный импульс длительностью 1 мс	1000	$0,32 \pm 0,04$	$0,32 \pm 0,04$	—
Серия импульсов длительностью каждого импульса:				
3 мкс	405	$0,63 \pm 0,09$	$0,26 \pm 0,04$	$> 0,99$
4 мкс	540	$0,49 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,04$	$> 0,98$
5 мкс	675	$0,41 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,04$	$> 0,95$
6 мкс	810	$0,35 \pm 0,04$	$0,28 \pm 0,04$	$> 0,90$

ностью 1 мс, а применяют и более короткие посылки, поэтому для получения ответной реакции, даже минимальной, приходится пользоваться напряжением, значительно превышающим пороговое. Кроме того, для обеспечения передачи сигнала необходимого диапазона интенсивности при частотно-импульсной модуляции возбуждение слухового нерва должно уже происходить при минимальном числе импульсов в серии, а следовательно, и амплитуда раздражающего сигнала должна быть достаточно велика.

Эти два соображения явились причиной дальнейшего исследования временных характеристик стимуляции серией импульсов и одиночного стимула при двух-, трех- и четырехкратном увеличении порогового напряжения для последующего расчета среднего напряжения за посылку. В табл. 2 представлены значения минимального времени, необходимого для возникновения порогового ответа при одиночном импульсе и серии импульсов. Как видно из представленных результатов, для получения минимального ответа при всех амплитудах раздражения суммарного времени всегда требовалось меньше при стимуляции серией импульсов, чем одиночным стимулом. Причем с уменьшением времени действия отдельного импульса в серии необходимое время воздействия уменьшалось в большей мере, чем возрастало пороговое напряжение. Так, при длительности отдельных стимулов 3 и 4 мкс амплитуда напряжения возросла в 2 и 1,6 раза (см. табл. 1), а время воздействия уменьшилось при двухкратном увеличении порогового напряжения в 2,6 и 1,9 раза соответственно (см. табл. 2).

Поскольку эффект электрического воздействия импульсным током определяется средним значением напряжения за период раздражения, эти значения рассчитывали при стимуляции серией импульсов, в которой отдельные импульсы были различной длительности (табл. 3).

Т а б л и ц а 2. Время действия раздражителя, необходимое для получения минимального ответа при различных значениях напряжения ($M \pm m$), мкс

Вид стимула	Первоначальное (пороговое) напряжение		
	удвоенное	утроенное	учетверенное
Одиночный импульс длительностью 1 мс	78 $\pm$ 4	39 $\pm$ 4	26 $\pm$ 3
Серия импульсов длительностью каждого импульса:			
3 мкс	30 $\pm$ 3	17 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1
4 мкс	42 $\pm$ 5	22 $\pm$ 2	15 $\pm$ 2
5 мкс	55 $\pm$ 5	27 $\pm$ 3	19 $\pm$ 2
6 мкс	64 $\pm$ 6	33 $\pm$ 3	23 $\pm$ 2

Т а б л и ц а 3. Значения среднего напряжения за период раздражения ($M \pm m$), В

Вид стимула	Первоначальное (пороговое) напряжение		
	удвоенное	утроенное	учетверенное
Одиночный импульс длительностью 1 мс	0,64 $\pm$ 0,09	0,96 $\pm$ 0,14	1,27 $\pm$ 0,19
Серия импульсов длительностью каждого импульса:			
3 мкс	0,55 $\pm$ 0,08	0,98 $\pm$ 0,13	1,30 $\pm$ 0,21
4 мкс	0,56 $\pm$ 0,08	0,89 $\pm$ 0,13	1,26 $\pm$ 0,20
5 мкс	0,57 $\pm$ 0,08	0,91 $\pm$ 0,13	1,25 $\pm$ 0,18
6 мкс	0,59 $\pm$ 0,09	0,91 $\pm$ 0,13	1,24 $\pm$ 0,19

Из табл. 3 видно, что средние значения напряжения при стимуляции серий импульсов статистически значимо не превосходят значений, используемых при раздражении одиночным стимулом. На основании этого можно предположить, что повреждающее действие электрического тока не должно существенным образом различаться при сравниваемых способах стимуляции.

Следует отметить, что при электрическом раздражении основное повреждающее воздействие оказывает электрический ток, проходящий через ткани, а не напряжение, поскольку при одном и том же напряжении сила тока может быть разной и зависит от сопротивления. И действительно, измерения межэлектродного импеданса, проводимые на практике, показывают его уменьшение при нарастании частоты стимуляции. Тем не менее, сравнивая действие одиночного импульса и серии импульсов, мы учитывали только напряжение, исходя из положения, что электропроводность электролитов не зависит от частоты электрического раздражителя в достаточно широком диапазоне [6]. Наблюдаемое же изменение межэлектродного импеданса может быть объяснено тем, что на границе двух сред металл — электролит возникает краевой эффект, носящий емкостный характер и зависящий от частоты. Следовательно, можно полагать, что сила части тока, вызывающая электролиз, не зависит от частоты и одинакова при импульсном и медленно изменяющемся токе. Кроме того, электрический ток, связанный с емкостью, не должен вызывать существенного увеличения джоулева тепла из-за большого сдвига фазы между силой тока и напряжением. На основании приведенных рассуждений следует считать, что основные компоненты повреждающего действия электрического тока — электролиз и джоулево тепло, возникающие при стимуляции серий импульсов, не отличаются от повреждающих эффектов, возникающих при аналогичных параметрах прямоугольного одиночного стимула.

Таким образом, в результате проведенных экспериментальных исследований установлено преимущество стимуляции серий прямоугольных импульсов по сравнению с раздражением одиночным прямоугольным стимулом при использовании пороговых напряжений. В случае надпороговых значений стимуляции среднее напряжение за посылку в серии импульсов значимо не отличается от амплитуды одиночного прямоугольного импульса.

I. N. Dyakonova, A. M. Tikhomirov

THE COMPARATIVE STUDY OF THE NERVE STIMULATION PARAMETERS BY SINGLE RECTANGULAR IMPULSE AND A SERIES OF RECTANGULAR IMPULSES

The experiments were performed on the sciatic nerve of *Rana temporaria*. A single rectangular electric impulse and a series of rectangular microsecond impulses were used for stimulation. The threshold amplitude of a single impulse and the average voltage in series of impulses were compared. It was experimentally shown that application of a series of impulses as a stimulus necessitated less values of stimulation near the threshold. There was no significant difference between the average voltage in a series of impulses and the amplitude of a single rectangular impulse in stimulation far up the threshold.

Russian State Medical University,
Ministry of Public Health of Russian Federation, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бехтерев Н. Н. Электрическая стимуляция: параметры и влияние на структуры улитки // Электродное протезирование слуха. — Л.: Наука, 1984. — С. 98—107.
2. Богомильский М. Р., Ремизов А. Н. Кохлеарная имплантация. — М.: Медицина, 1986. — 176 с.