

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ  
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

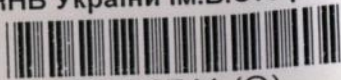
САЧЕНКО ВАЛЕНТИНА ВАСИЛІВНА

ВПЛИВ АМІНЕРГІЧНИХ РЕЦЕПТОРНИХ СТРУКТУР  
СЕРЕДИННОГО ЦЕНТРУ ТА ПАРАФАСЦІКУЛЯРНОГО ЯДРА  
ТАЛАМУСА НА ЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ НЕЙРОНІВ КОРИ  
МОЗКУ ТА ПОВЕДІНКУ ТВАРИНИ

Спеціальність 03.00.13  
/Фізіологія людини та тварин/

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Київ - 1997



Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі фізіології головного мозку  
Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Науковий керівник:

доктор біологічних наук,  
професор                      СТОРОЖУК Віктор Максимович

Офіційні опоненти:

доктор біологічних наук,  
професор                      ЛИМАНСЬКИЙ Юрій Петрович  
доктор біологічних наук,  
професор                      ЧАЙЧЕНКО Геннадій Михайлович

Провідна установа - Інститут фізіології Національного  
університету ім.Тараса Шевченка

Захист дисертації відбудеться "24" 06 1997 року  
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.13.01  
при Інституті фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України  
за адресою:252024, Київ-24, вул.Богомольця,4

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту  
фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України  
Автореферат розісланий "21" 05 1997 року

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор біологічних наук                      З.О.СОРОКІНА-МАРИНА

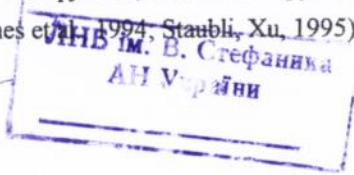
### ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ. Дослідження ролі неспецифічних систем мозку в умовнорефлекторній діяльності і руховій поведінці людини та тварин складає одну з головних проблем сучасної нейрофізіології (Анохин, 1968; Дуринян, 1975; Wise 1978; Кругликов, 1981; Сторожук, 1986; Oades et al., 1987; Котляр, 1989; Otake, Ruggiero, 1995). Важливою складовою частиною цих систем є неспецифічні ядра таламуса (Scheibel, Scheibel, 1966; Леонтович, 1978; Серков, Казаков, 1980). Одним з найбільш значних неспецифічних утворень є парафасцикулярний комплекс (СМ-Pf), в який входить серединний центр та парафасцикулярне ядро. В ряду від нижчих до вищих ссавців цей комплекс збільшується в розмірах, досягаючи найбільшого розвитку у людини (Карамян, 1970; Кратин, Сотниченко, 1984).

Функціональне значення СМ-Pf остаточно не встановлено. Його функцію пов'язують переважно з інтеграцією соматосенсорної інформації, сприйняттям болю (Айрапетян, 1983; Steriade, Deschenes, 1984; Лиманський, 1989). Відповідно до сучасних уявлень, СМ-Pf є важливим елементом нейронних ланцюгів, що сполучають різні моторні та асоціативні області мозку і утворюють клітинну основу поведінки (Groenewegen, Berghs, 1994; Шуваев и др., 1995; Parent, Hazrati, 1995, a, b). Парафасцикулярний комплекс таламуса має двосторонні зв'язки з неокортексом і базальними гангліями, утворюючи значний непрямий вхід в моторну кору через базальні ганглії та моторні релейні ядра VA/VL (Royce, Mourey, 1985; Fenellon et al., 1991; Sadikot et al., 1992; Суворов и др., 1995).

Амінергічні системи являють собою складову частину неспецифічних систем мозку (Morrison et al., 1982; Foote et al., 1983; Кратин, Сотниченко, 1987; Jacobs, Azmitia, 1992).

Показано відношення амінергічних нейронів до реакції самостимуляції, циклу сон-неспанья, ноцицептивної функції, виконання рухів (Wise, 1978; Jacobs, Fornal 1993; Aston-Jones et al., 1994; Staubli, Xu, 1995).



Нейрони CM-Pf реагують на стимуляцію голубої плями (Rivner, Sutin, 1981). Виявлено, що локальне підведення норадреналіну (НА) і серотоніну (5-НТ) до нейронів переднього мозку модулює їх відповіді на аферентні подразнення (Rogawski, Aghajanian, 1980a; Foote et al., 1983; Jacobs, Azmitia, 1992). Ці речовини сприяють полегшуванню нейронних реакцій на умовний стимул в сенсомоторній корі та появі таких реакцій у нейронів, які раніш не реагували (Сторожук и др., 1990а,б; Стежка, 1992). Показано, що нейрони ряду релейних ядер таламуса змінюють свою збудливість під впливом НА та 5-НТ (McCormick, 1992).

Якщо роль норадренергічної та серотонінергічної систем в функціонуванні проєкційних утворень інтенсивно вивчається (Rogawski, Aghajanian, 1980a; McCormick, 1992; Waterhouse et al., 1986; Spain, 1994; Bobker, Williams, 1995), то дані щодо їх впливу на неспецифічні ядра таламуса практично відсутні. Разом з тим встановлено наявність проєкцій нейронів голубої плями і ядер шву в CM-Pf комплексі (Bobillier et al., 1975; Pape et al., 1981; Nimii et al., 1990; Otake Ruggiero, 1995). Вплив амінергічних систем мозку на CM-Pf комплекс таламуса не вивчено, не встановлена роль таких впливів на формування імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори і моторного таламуса в ході виконання умовного рефлексу, в руховій поведінці.

**МЕТА І ЗАВДАННЯ РОБОТИ.** Мета роботи - вивчення ролі норадренергічної і серотонінергічної передачі в CM-Pf комплексі в формуванні імпульсної активності сенсомоторної кори і моторного таламуса під час здійснення умовного рефлексу та руховій поведінці тварини. Для досягнення цієї мети були поставлені такі завдання:

1. Вивчення рухової поведінки кішки після мікроін'єкції в CM-Pf комплекс блокаторів норадреналінових (анаприліну) та серотонінових (лізергоаміду) рецепторів.
2. Вивчення фонової та викликані умовним подразником імпульсної

активності нейронів сенсомоторної кори кішки до та після мікроаплікації в СМ-Pf комплекс антагоністів НА та 5-НТ.

3. Аналіз фонові та викликані імпульсної активності VA/VL ядер таламусу на фоні введення в СМ-Pf комплекс блокаторів НА та 5-НТ рецепторів.

4. Вивчення фонові та викликані активності нейронів самого СМ-Pf комплексу після мікроаплікації в нього блокаторів НА та 5-НТ рецепторів.

ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ, ЩО ВІНОСЯТЬСЯ НА ЗАХИСТ.

1. Блокування амінергічних рецепторних структур парафасцікулярного комплексу змінює рухову поведінку та умовнорефлекторну діяльність тварин.

2. Ін'єкція бета-адреноблокатору - анаприліну в СМ-Pf комплекс приводить до підвищення, а аплікація блокатору серотонінових рецепторів (ЛСД) - до пригнічення фонові активності в місці введення, ядрах VA/VL та сенсомоторній кори.

3. Викликана активність нейронів сенсомоторної кори, моторного таламусу та СМ-Pf після відповідної ін'єкції в сам комплекс під впливом анаприліну підвищується, а лізергоаміду - пригнічується.

4. Введення серотоніну в СМ-Pf комплекс на фоні дії ЛСД, короткочасно поновлює фонову та викликану активність нейронів сенсомоторної кори.

5. Норадренергічна та серотонінергічна системи мозку можуть опосередковано через СМ-Pf комплекс спричинити відповідно полегшуючу та пригнічуючу дію на сенсомоторну кору та моторний таламус.

НАУКОВА НОВИЗНА РОБОТИ. В роботі вперше показано, що мікроін'єкції в СМ-Pf комплекс блокаторів НА і 5-НТ рецепторів викликають характерні зміни рухові поведінки та нейронної активності самого комплексу, моторного таламусу і сенсомоторної кори. Ці ефекти специфічні для введення цих указаних речовин в СМ-Pf комплекс і значно відрізняються від їх дії на сусідні з СМ-Pf таламічні ядра. Вперше встанов-

лено, що введення бета-адреноблокатору в СМ-Рf комплекс приводило до рухового збудження та збільшення нейронної активності в місці введення, а також в моторному таламусі та сенсомоторній корі, тоді як зв'язування серотонінових рецепторів лізергоамідом в СМ-Рf викликало пригнічення рухів та нейронної активності у вище вказаних структурах мозку. Незважаючи на протилежні зміни нейронної активності кори і таламуса в обох випадках спостерігали зменшення реакції тварини як на умовне звукове, так і на безумовне тактильне подразнення. В роботі отримані нові дані щодо можливих впливів норадренергічної та серотонінергічної систем мозку на сенсомоторну кору та моторний таламус через СМ-Рf комплекс.

ТЕОРЕТИЧНЕ ТА ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ полягає в тому, що в ній вперше показана причетність норадреналінових та серотонінових рецепторів, розташованих в СМ-Рf комплексі, до формування рухової поведінки та нейронної активності сенсомоторної кори і моторного таламусу. Це значно уточнює існуючі уявлення щодо участі СМ-Рf комплексу таламуса в інтегративній діяльності мозку. Дана робота обґрунтовує розробку методів лікування, які базуються на локальному впливі фармакологічних речовин на неспецифічний таламус. Отримані в ній дані можуть бути використані для з'ясування нейрофізіологічних основ поведінки та дослідження патогенезу психічних захворювань, а також можуть бути використані при викладанні курсу з фізіології та патології ЦНС для фахівців і студентів біологічних та медичних спеціальностей.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Основні положення дисертації викладені і обговорені на: Всесоюзній конференції, присвяченій 80-річчю з дня народження член-кор. АН та АПН СРСР Л.Г.Вороніна (Москва, 1988), XXVIII нараді з проблем вищої нервової діяльності (Ленінград, 1989), III Всесоюзній конференції з нейронаук (Київ, 1990), Всесоюзному симпозиумі "Нейрофізіологічні механізми навчання" (Київ, 1991), науковій конференції,

присвяченій 150-річчю кафедри людини та тварини Київського університету ім.Тараса Шевченка, міжнародному симпозіумі "Відновлююча неврологія-2", на V Європейському Конгресі Невропатологів (Париж, 1996), семінарах сектору нейрофізіології Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України (Київ, 1990-1996).

ПУБЛІКАЦІЇ. За матеріалами дисертації опубліковано 11 праць.

СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ. Дисертація надрукована на 160 машинописних сторінках. Робота складається з вступу, огляду літератури з основних питань порушеної проблеми, опису методики дослідження, чотирьох експериментальних розділів, обговорення, висновків та списку цитованої літератури з 259 джерел та ілюстрована 27 малюнками і 1 таблицею.

ДЕКЛАРАЦІЯ ОСОБИСТОГО ВНЕСКУ. Автором самостійно проведено обробку, аналіз і викладання результатів, проведено експериментальне дослідження по впливу блокування амінергічних структур СМ-Рf на його нейронну активність, інша частина роботи проведена спільно з співробітниками відділу фізіології головного мозку, де і виконувалось це дослідження.

#### МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота базується на даних, отриманих при позаклітинному відведенні імпульсної активності 113 нейронів кори та таламуса, зареєстрованих у 22 ненаркотизованих котів до і після введення в СМ-Рf комплекс блокаторів НА і 5-НТ рецепторів.

Експерименти були виконані на статевозрілих котах вагою 2,5-3 кг після того, як тварин привчили до дослідника та експериментальної камери. Котів розміщали в спеціальному гамаку з нефіксованою головою та вільно звисаючими передніми кінцівками, і навчали за методикою інструментального умовного рефлексу ставити лапу на підпору (Аmassian et al., 1972; Котляр и др., 1975; Сторожук, Тальнов, 1982). Умовним подразником було звукове клацання тривалістю 4 мс та інтенсивністю 60

дб над порогом чутливості людини, безумовним - дотик до тильної поверхні передньої лапи. Тварина повинна була зробити умовнорефлекторний рух (УРР) - поставити передню лапу на горизонтальну підпору у відповідь на звукове клацання, за що отримувала від експериментатора харчове підкріплення.

Після вироблення умовного рефлексу (тварина ставила 8-10 разів лапу на 10 умовних подразників) під нембуталовим наркозом (40 мкг/кг, інтраперітонеально) трепанували череп у однієї групи котів над місцем проекції передньої контралатеральної лапи в сенсомоторній корі, у другій - над моторними ядрами VA/VL, у третій - над СМ-Pf комплексом. В трепанаційному отворі закріплювали з допомогою швидкотвердіючої пластмаси втулку, в яку під час експерименту вкручували маніпулятор. Вона була використана також як індиферентний електрод. У всіх тварин робили ще допоміжний трепанаційний отвір на тій самій половині черепа для закріплення направляючої канюлі для мікроін'єктора, при цьому у тварин перших двох груп він був розташований вертикально до СМ-Pf, а у третій - під кутом 15 градусів до цього положення. Канюлю вводили стереотаксично відповідно атласу Jasper, Ajmone-Marsan (1954) таким чином, що нижній її кінець був на 3 мм вище СМ-Pf комплексу.

Імпульсну активність кіркових та таламічних нейронів відводили скляними мікроелектродами з розчином 4М NaCl, які мали опір 5-10 МОм. Фармакологічні речовини вводили за допомогою гідравлічного мікроін'єктора (хемітрода) або шприца Хамільтона у обсязі 5 мкл на протязі 60 с.

В якості бета-адреноблокатору був використаний анаприлін в дозах 5, 12, 25 мкг. Для впливу на серотонінові рецептори вживали лізергоамід (ЛСД) в дозі - 5 мкг. В деяких дослідах використовували серотонін креатинін-фосфат - 25 мкг.

Було проведено три серії експериментів для вивчення ефектів введення вказаних речовин в СМ-Pf на нейронну активність сенсомоторної кори, моторного таламуса і самого парафасцікулярного комплексу.

Ефекти фармакологічних речовин визначали по поведінці, реалізації УРР, змінах фонові та викликані імпульсної активності. Імпульсну активність реєстрували на папір та магнітну стрічку. Нейронні реакції оцінювали, виходячи з перистимульних гістограм, побудованих від моменту звукового клацання та гістограм, побудованих від початку умовного та безумовного рухів. При цьому як достовірні розглядали такі значення нейронної імпульсації, які перевищували середній рівень фонові активності (ФА) на  $2\delta$ .

Місця ін'єкції та реєстрації в таламусі помічали електролітично. Після цього проводили гістологічний контроль їх розташування в таламусі, використовуючи схеми атласа Jasper, Ajmone-Marsan (1954). Дослідження активності одного нейрону продовжувалось 1-2 години, повне поновлення після аплікацій відбувалось повільно. Піддослідну тварину брали на повторний експеримент через кілька діб. Тому кількість нейронів, обстежених по всій програмі експерименту порівняно невелика - 113 клітин.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

1. Характеристика рухові поведінки експериментальних тварин після введення блокаторів норадреналінових та серотонінових рецепторів в СМ-Pf комплекс таламуса.

Ін'єкція 5 мкл фізіологічного розчину в СМ-Pf (5 котів, 10 введень) не викликала ніяких змін в поведінці та умовнорефлекторній діяльності (УРД). Це свідчить, що введення такої кількості рідини в СМ-Pf суттєво не впливало на досліджувані процеси у експериментальних тварин. Ін'єкція блокатору норадреналінових (анаприліну) та серотонінових (лізергоаміду) рецепторів в аналогічних умовах і обсязі рідини в СМ-Pf комплекс спричиняло характерні зміни рухові активності та умовно-

рефлекторної діяльності.

Мікроаплікація анаприліну (5 мкг, 20 введень, 7 котів), викликала через 2 хвилини моторну занепокоєність тварин, які до цього спокійно висіли в гамаці, появи голосових реакцій та безладних рухів кінцівками. В такому стані коти перебували 6-10 хвилин і їх УРД не була порушена. Після цього тварини переходили в стан загальмованості і пригнічення моторної активності, який тривав 30-40 хв. Повернення тварин до вихідного стану проходило на протязі 20-30 хв.

Введення більших доз анаприліну - 12 мкг (9 котів, 26 введень) і особливо 25 мкг (2 тварини, 8 введень) викликало більш значні та тривалі зміни моторної поведінки. Повернення до вихідного стану відбувалось через 2-4 доби.

Мікроаплікації в СМ-Pf лізергоаміду (5 мкг, 9 котів, 49 введень) викликала у всіх досліджених тварин короткий рухливий неспокій на протязі перших двох хвилин. Після цього тварини переходили у стан загальмованості, який відрізнявся від того, що спостерігали при введенні анаприліну. За станом спокійного неспання розвивався стан дрімоти тривалістю 17-35 хв, який поступово переходив в глибокий сон протягом 60-70 хв. Відновлення стану активного неспання відбувалось через 1-1,5 години після введення ЛСД. Слід відзначити, що при блокуванні 5-НТ рецепторів в СМ-Pf на відміну від введення анаприліну переважали позитивні емоції, не було ознак агресивності.

У 10 тварин, які після ін'єкції ЛСД в СМ-Pf перебували в стані дрімоти або сну, вводили 5-НТ (25 мкг, 20 введень). "Деблокування" таким чином 5-НТ рецепторів в СМ-Pf приводило котів в стан активного неспання протягом 10-15 хвилин з підвищенням рухової активності тварин та відновлення умовнорефлекторних рухів (УРР). Однак дія 5-НТ була нетривалою і коти повертались до стану загальмованості, викликаного

попереднім введенням ЛСД.

Незважаючи на протилежні зміни у руховій активності та рівнях неспання під впливом анаприліну та ЛСД, ці речовини односпрямованно пригнічували безумовну і УРД, це спостерігали під час зниження рухової активності тварин. Анаприлін (5мкг) викликав зниження реалізації УРР на 50% від вихідного рівня на протязі 10-30 хв після ін'єкції з їх повним поновленням на 40 хвилині після мікроаплікації. При введенні ЛСД повне відновлення УРР відбулося через 90 хвилин після ін'єкції.

Наведені дані свідчать, що для виконання рухової активності необхідний певний баланс впливів НА та 5-НТ систем на СМ-Pf комплекс таламуса. Порушення цього балансу шляхом зв'язування або активації амінергічних рецепторів в парафасцикулярному комплексі приводить до характерних змін рухової поведінки та виконання умовнорефлекторних і безумовнорефлекторних рухів.

2. Зміни фонової та викликаної імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори після мікроін'єкції бета-адреноблокатору та блокатору серотонінових рецепторів в СМ-Pf комплекс таламуса.

Імпульсна активність 14 нейронів сенсомоторної кори, зареєстрована у котів до і після ін'єкції 5 мкг анаприліну в СМ-Pf. Збільшення частоти фонових розрядів встановлено у 13 з 14 досліджених клітин. Зростання частоти ФА відбувалося в перші дві хвилини після аплікації, випереджаючи на 2-3 хв рухове збудження тварин. Максимальне зростання частоти ФА припадало на 10-15 хв після ін'єкції, перевищуючи початковий рівень в 3-8 разів з поновленням через 30-40 хвилин після введення.

Викликана умовним звуковим сигналом активність нейронів сенсомоторної кори під впливом введення 5 мкг анаприліну практично не змінювалась протягом 200 мс після подразнення.

Імпульсна активність, викликана в кіркових нейронів УРР, під

впливом анаприліну підсилювалась у більшості клітин. Полегшення реакцій спостерігали у 75% нейронів у вигляді підвищення кількості імпульсів, виникаючих під час постанови кінцівки на підпору, а також більш ранньому (на 200 мс) розвитку розрядів, випереджаючих початок УРР. Поведінкові ефекти введення в СМ-Рf мали більшу тривалість в порівнянні зі змінами ФА нейронів сенсомоторної кори.

Фонова активність 26 нейронів сенсомоторної кори досліджена до і після ін'єкції 5 мкг лізергоаміду в СМ-Рf комплекс таламуса. ЛСД приводив до зниження ФА у всіх досліджених кіркових нейронів. Зниження розрядів до повного припинення генерації потенціалів спостерігали у 19 з 26 нейронів. Максимальне зменшення частоти ФА розвивалось через 10 хв після ін'єкції ЛСД і тривало 60-80 хв. В цей час відбувались значні зміни у викликаній імпульсній активності нейронів сенсомоторної кори.

Введення ЛСД в СМ-Рf приводило до пригнічення відповідей нейронів на звукове клацання. У нейронів, активність яких була пов'язана з УРР, після введення ЛСД в СМ-Рf переважали гальмівні реакції або відповіді були відсутні зовсім. Якщо 5 з 18 досліджених клітин у вихідному стані підсилювали активність під час УРР, одна - пригнічувала, то після ін'єкції -17 з 18 нейронів переставали реагувати на це подразнення, одна клітина зменшувала свою активність під час виконання УРР. Майже таку ж картину зниження здатності відповідати на безумовне подразнення спостерігали у кіркових нейронів після блокування 5-НТ рецепторів СМ-Рf.

Отже, введення лізергоаміду в СМ-Рf приводило до зниження, як фоновой, так і викликаной імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори.

Значний інтерес являло дослідження імпульсної активності нейронів кори у тварин, яким після ін'єкції в СМ-Рf лізергоаміду вводили 5-НТ (25 мкг). У всіх 17 обстежених клітин ін'єкція 5-НТ приводила до

підвищення або поновлення ФА, зниженої або повністю пригніченої попереднім введенням ЛСД. “Деблокування” рецепторів СМ-Pf ін'єктованим 5-HT приводило до поновлення викликаної активності кіркових нейронів.

3. Вплив блокування амінергічної передачі в СМ-Pf комплексі на нейронну активність моторного таламуса.

В цій серії експериментів вивчена імпульсна активність 20 нейронів VA/VL ядер, зареєстрованих у 7 котів до та після введення в СМ-Pf комплекс блокаторів норадреналінових і серотонінових рецепторів.

Вплив введення анаприліну (12 мкг) в СМ-Pf на імпульсну активність вивчено у 10 нейронів VA/VL ядер. Мікроаплікація анаприліну приводила до зростання ФА більш ніж в 2-2,5 рази в порівнянні з початковим рівнем у всіх досліджених клітин на протязі 60 хвилин. Одночасно протягом 40 хвилин після ін'єкції спостерігали зміни в малюнку їх виникнення і перетворення одиночних імпульсних розрядів в пачечні з різною кількістю потенціалів дії в пачці.

Всі досліджені нейрони моторного таламуса ні до, ні після введення в СМ-Pf анаприліну на умовне звукове клацання безпосередньо не реагували. Але під впливом ін'єкцій анаприліну в СМ-Pf нейрони моторного таламуса підсилювали свою імпульсну активність в зв'язку з виконанням УРР. Це спостерігали у 7 клітин у вигляді появи більшої кількості імпульсів та скорочення на 200 мс латентного періоду їх виникнення відносно початку руху. Збільшилась кількість нейронів, які реагували на УРР появою розрядів, що випереджали початок руху. Одночасно з цим спостерігали полегшення нейронних відповідей, пов'язаних з виконанням безумовних рухів.

Дослідження фонові і викликані імпульсної активності після введення в СМ-Pf лізергоаміду проведено у 10 нейронів VA/VL ядер. ЛСД вик-

ликав пригнічення ФА у всіх обстежених нейронів. Тривалість зменшення частоти фонові імпульсної активності складала 60-80 хвилин, після цього вона поновлялась до вихідного рівня. Гальмівна дія ін'єкцій ЛСД на ФА була менше виражена у нейронів моторного таламуса в порівнянні з кірковими нейронами. Повну відсутність ФА спостерігали у одній з десяти обстежених клітин VA/VL ядер проти 72% - у нейронів сенсомоторної кори. Одночасно з гальмуючим впливом на ФА введення в СМ-Pf ЛСД пригнічувало розряди, пов'язані з УРР. Тривалість гальмівних реакцій або гальмівних компонентів реакцій, які розвивались в нейронах VA/VL під час ставлення кінцівки на опору, збільшувалась в середньому на 1000 мс.

Безумовнорефлекторні реакції нейронів моторного таламуса після введення ЛСД в СМ-Pf також характеризувались розвитком та поглибленням гальмівних процесів.

4. Вплив введення в парафасцікулярний комплекс блокаторів норадреналінових та серотонінових рецепторів на нейронну активність цього ядра.

Ця серія експериментів виконана на тваринах, у яких порівнювали імпульсну активність нейронів СМ-Pf комплексу після введення в це таламічне утворення анаприліну та лізергоаміду з її вихідним станом до мікроаплікації фармакологічних речовин.

Дія анаприліну досліджена у 12 нейронів парафасцікулярного комплексу. ФА у 7 клітин після введення з перших хвилин зростала, на 2 хвилині перевищуючи вихідний рівень у 6 разів. Після цього спостерігали зниження частоти розрядів до 125% від вихідного рівня на 30-ій хвилині після ін'єкції с наступним зростанням, поновлення розвивалось на 50-ій хвилині. У 5 клітин анаприлін також приводив до зростання частоти розрядів в перші хвилини від моменту мікроаплікації, перевищуючи

вихідний рівень в 1,6 рази на 2-гій хвилині. Після цього спостерігали зниження ФА до 55% від вихідного рівня з поновленням ФА на 50 хв. Ін'єкція бета-адреноблокатору в СМ-Pf приводила до певних змін викликаной нейронної активності цього таламічного комплексу, що пов'язано з впливом фармакологічних речовин безпосередньо на його нейрони. З 12 обстежених клітин до введення на умовне клацання 2 нейрони збільшували кількість розрядів, 3 - знижували, а 7 - не реагували, то після ін'єкції у 5 клітин спостерігали реакції гальмівного типу з подовженою тривалістю, а 7 - нейронів не реагували.

Анаприлін мало змінював співвідношення в нейронах СМ-Pf в залежності від їх реакцій, пов'язаних з УРР. Однак спостерігалось полегшення реакцій нейронів, пов'язаних з УРР у вигляді більш раннього розвитку розрядів, випереджаючих початок УРР, та зникнення фази гальмування, що була у вихідному стані.

Введення анаприліну в СМ-Pf також мало змінювало співвідношення між нейронами, які реагували на безумовнорефлекторне подразнення. До аплікації анаприліну нейрони відповідали на дотик до кінцівки у вигляді збудження з наступним гальмуванням, то після ін'єкції збільшувалась кількість розрядів, а гальмівний компонент реакції зникав.

Вплив ін'єкції блокатору серотонінових рецепторів в СМ-Pf комплексі на імпульсну активність досліджених у 10 нейронів цього ядра. ЛСД приводив до зниження ФА у всіх обстежених клітин відразу після його введення. Максимальне зниження до 37% відносно вихідного стану спостерігали через 20-30 хв після ін'єкції з поновленням через 60-80 хв.

ЛСД поряд з ФА пригнічував також і викликану імпульсну активність і посилював гальмівні процеси в нейронах СМ-Pf. Після введення ЛСД на умовне звукове подразнення спостерігали реакції тільки гальмівного типу. Тривалість цих відповідей була більшою на 500 мс в порівнянні

зі станом до ін'єкції.

ЛСД викликав пригнічення розрядів, пов'язаних з УРР, у всіх 10 обстежених нейронів. Поновлення реакції на УРР відбувалось у вигляді пригнічення імпульсної активності з збільшенням тривалості цього пригнічення на 916 мс порівнюючи з вихідним станом.

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

В останні роки поширюється думка, що основу психомоторної поведінки складають активні процеси в нейронних ланцюгах, що сполучають кору, зоровий бугор та базальні ганглії (Berendse, Groenewegen, 1991; Alexander, Grutcher, 1991; Hoover, Strick, 1993; Шуваев и др., 1995). Ключову роль в цих нейронних ланцюгах грає СМ-Рf комплекс (Parent, Nazrati, 1995a, б). Мікроін'єкції в СМ-Рf речовин, що блокують його амінергічні рецепторні структури, безперечно впливають на проходження імпульсації по указаним ланцюгам. При цьому змінюється цілісність аферентного входу з СМ-Рf в кору і підкіркові утворення, що на думку багатьох авторів є важливим фактором, що приводить до порушення рухів (Kilpatrick et al., 1986; Суворов и др., 1995; Шаповалова и др., 1996).

Відомо, що норадренергічна система виявляє переважно пригнічуючі впливи на рухову та нейронну активність, тоді як серотонінергічна система - полегшуючі (Громова, 1980; Кругликов, 1981; Foote et al., 1983; Jacobs, Fornal, 1993).

В наших дослідях отримані дані, які співпадають з наведеними вище: а саме введення блокатору бета-адренорецепторів в СМ-Рf викликало рухове збудження тварини та підвищення рівня імпульсної активності нейронів кори та таламуса, пов'язаних з рухом, тоді як ін'єкція ЛСД в СМ-Рf викликала пригнічення цих процесів, а "деблокування" серотонінових рецепторів за допомогою серотоніну поновлювало моторну поведінку

та імпульсну активність кіркових та таламічних нейронів. Можливо, існує певний баланс впливів НА та 5-НТ систем на парафасцікулярний комплекс, який порушується після введення в СМ-Рf амінергічних блокаторів. Внаслідок цього відбуваються зміни як в СМ-Рf, так і в VA/VL ядрах та сенсомоторній корі.

В роботі встановлений певний градієнт впливів введення амінергічних блокаторів в СМ-Рf в напрямку парафасцікулярний комплекс - моторний таламус - сенсомоторна кора. Так, підсилюючий ефект анаприліну зменшувався у вказаному напрямку, тоді як кількість клітин, що підвищували свою активність, була найбільшою в корі. Пригнічуючий вплив ЛСД на нейронну активність збільшувався в напрямку від СМ-Рf до кори. Можливо, блокування НА та 5-НТ рецепторів в СМ-Рf спричиняє збільшення або зменшення збудливості кіркових та таламічних нейронів.

Складну і комплексну дію НА та 5-НТ на кіркові таламічні нейрони пов'язують в останні роки не тільки з їх впливом як медіаторів, а скоріше як модуляторів (North, Uchimura, 1989; Cottridetti et al., 1992; McCormick, 1992; Vaughan et al., 1996). Відомо, що одним з механізмів, що забезпечує процес навчання можуть бути зміни в ефективних модулюючих впливах на шляхи проведення збудження від сенсорних до моторних елементів (Сторожук, 1986; Комісаров, Абрамець, 1994). Дія амінергічних блокаторів на СМ-Рf рецептори, як це встановлено в роботі, приводить до однакових змін в умовнорефлекторній діяльності у вигляді зниження наявності умовних рухів. Можливо, це є наслідком модулюючих впливів цих речовин на розглянуті вище нейронні ланцюги.

СМ-Рf розглядається деякими авторами як складова частина центральної системи (Пенфілд, Джаспер, 1958), яка завдяки інтеграції кори та стовбуру мозку формує поведінку. Разом з тим відомо, що хоча НА та 5-НТ системи складаються всього з кількох тисяч клітин (Wiklund et al., 1981), вони можуть впливати практично на всі кіркові нейрони (Vizi,

1981), модулюючи їх відповіді на аферентні залпи (Waterhouse et al., 1990; McCormick, 1992; Jacobs, Azmitia, 1992). Важко уявити собі, що така розгалужена і координована дія пов'язана тільки з безпосереднім впливом НА та 5-НТ на кіркові нейрони. Таким чином, по результатам дослідження впливу амінергічної передачі в СМ-Pf комплексі таламуса можна зробити висновок, що голуба пляма та передні ядра шва, діючи через цей комплекс на моторний таламус та сенсомоторну кору, являють собою одну з необхідних та найважливіших ланок в організації рухової активності тварини.

## ВИСНОВКИ

1. Введення блокатору норадреналінових рецепторів (анаприліну) в СМ-Pf комплекс таламуса приводило до збільшення рівня активного неспання та рухового збудження тварини, тоді як ін'єкція блокатору серотонінових рецепторів (лізергоаміду) в СМ-Pf викликало зниження рівнів як активного неспання, так і рухової активності. В обох випадках спостерігали пригнічення реакції тварини на безумовне тактильне і умовне звукове подразнення.
2. Ін'єкція анаприліну в СМ-Pf таламуса приводила до збільшення фоновой та викликаной імпульсної активності нейронів в місці введення, а також в моторному таламусі та сенсомоторній корі, тоді як аплікація лізергоаміду пригнічувала фонову та викликану активність нейронів вище вказаних мозкових структур. Максимум змін нейронної активності співпадав з наступом найбільших проявів поведінкових ефектів.
3. Серотонін, аплікований в СМ-Pf комплекс на фоні дії лізергоаміду короткочасно (15-20 хв) поновлював рухову активність та умовнорефлекторну діяльність тварин, а також фонову та викликану активність нейронів сенсомоторної кори.
4. Норадренергічна та серотонінергічна системи мозку крім прямої дії

можуть впливати на сенсомоторну кору та моторний таламус опосередковано через СМ-Pf комплекс, приводячи до полегшуючих та пригнічуючих ефектів відповідно.

5. Для виконання рухової активності тварини необхідно функціонування норадренергічної та серотонінергічної передачі в СМ-Pf комплексі таламуса та наявність певного балансу впливів голубої плями та ядер шву на сенсомоторну кору через парафасцикулярний комплекс.

### ПЕРЕЛІК РОБІТ, НАДРУКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Крученко Ж.А., Саченко В.В. Влияние избирательного блокирования синаптической передачи в парафасцикулярном комплексе на активность нейронов сенсомоторной коры // *Нейрофизиология*.-1990.-6, N 3. -С. 327-336.
2. Storozhuk V.M., Sachenko V.V., Kruchenko J.A. Dependence of sensorimotor cortex neuron activity on noradrenergic and serotonergic transmission in unspecific thalamic nuclei // *Neuroscience* -1995.-68, N 2. -P. 315-322.
3. Саченко В.В. Влияние блокирования норадренергической передачи в комплексе СМ-Pf на нейронную активность моторного таламуса у кошек // *Нейрофизиология*.-1996.-28, N6.-С.305-311.
4. Крученко Ж.А., Саченко В.В. Изменение ВНД и активности нейронов моторной коры кошки при фармакологическом блокировании ядер неспецифического таламуса // "Сравн. физиол. ВНД человека и животных" /*Мат.Всесоюзн.конф.*, сентябрь 1988. - ч. 1.- М.: -1988.-С. 107-109.
5. Сторожук В.М., Крученко Ж.А., Саченко В.В. Нарушение поведения при частичном блокировании норадренергических входов// "Механизмы повреждения и восстановления целостного мозга": 1987 г.: Тез.докл.-Иркутск, Б.и., 1987. -С.123-124.
6. Крученко Ж.А., Саченко В.В. Системные изменения условного

рефлекса, активности нейронов подкорковых релейных ядер и неокортекса при блокировании серотонинергических входов парафасцикулярного комплекса таламуса кошки // XXVIII Собрание по проблемам ВНД, посв. 140-летию со дня рождения И.П.Павлова, Ленинград, октябрь, 1989 г.: Тезисы. Л.: Наука,- 1989.- С.97.

7. Крученко Ж.О., Саченко В.В. Вплив блокування моноамінергічних проєкцій до парафасцикулярного комплексу на імпульсну активність його нейронів та умовний рефлекс // XIII з'їзду Укр. фізіол. товариства ім.І.П.Павлова, 1990 р. Харків.: Збірник матеріалів.- т.1.- Київ, Наукова думка, 1990. -С.178.

8. Крученко Ж.А. Саченко В.В. Изменения в фоновой и вызванной активности нейронов некоторых таламических структур и неокортекса при блокировании аминергических входов в СМ-Pf комплексе //III Всесоюз.конф.по нейронаукам, 1990 г.: Тез. докл. - Киев.: Б.и.,1990.-С. 131-132.

9. Саченко В.В. Влияние фармакологического блокирования аминергических входов парафасцикулярного комплекса таламуса на реакции нейронов комплекса VA-VL при осуществлении условного рефлекса //Межд.симп."Восстановительная неврология-2", Иркутск, 1992 г.: Тез. докл. - М.: Б.и., 1992 - С.139.

10. Сторожук В.М., Зинюк Л.Э., Иванова С.Ф., Саченко В.В. Зависимость пластических изменений в нейронах неокортекса от экстраталамических структур // Межд.симп."Восстановительная неврология-2", Иркутск, 1992 г.: Тез. докл. - М.: Б.и., 1992 -С. 148-149.

11. Storozhuk V.M., Sachenko V.V., Sanzharovskiy A.V. Direct and indirect aminergic influences on neuronal activity in cortex // Neuropathology and Applied Neurobiology -1996.- 22, Suppl., 1, -P. 52-54.

Sachenko V.V. Influence of aminergic receptors of the thalamic centrum medianum and nucleus parafascicularis on the electrical neuronal activity and animal behaviour.

A.A.Bogomoletz Institute of Physiology of Ukrainian Academy of Sciences, Kiev, 1997. Supervisor Prof. V.M.Storozhuk. Dissertation (manuscript) for scientific degree of candidate of sciences (Ph.D.) on the speciality -03.00.13.

Neuronal impulse activity of sensorimotor cortex, VA/VL nucleus and CM-Pf complex of the thalamus was studied before and after microinjection of aminergic blockers into CM-Pf. The application of beta-adrenergic blocker increased, whilst the microinjection of 5-HT blocker decreased both motor behaviour and neuronal impulses activity of examined structures. 5-HT microinjections recovered both motor behaviour and neuronal activity of the sensorimotor cortex suppressed by previous LSD application. It is supposed, that a balance between influences of LC and n.rape to the CM-Pf complex is necessary to the motor behaviour.

Саченко В.В. Влияние аминергических рецепторных структур срединного центра и парафасцикулярного ядра таламуса на электрическую активность коры мозга и поведение животного. Институт физиологии им.А.А.Богомольца НАН Украины, Киев, 1997. Научный руководитель - докт.биол. наук, профессор В.М.Сторожук. Диссертация (рукопись) на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 - физиология человека и животных.

Импульсная активность нейронов сенсомоторной коры, VA/VL ядер и CM-Pf комплекса таламуса была изучена до и после микроинъекции блокаторов аминергических рецепторов в CM-Pf. Обнаружено, что введение бета-адреноблокатора приводило к повышению, а аппликация блокатора серотониновых рецепторов - к угнетению двигательного поведения и импульсной нейронной активности выше указанных структур. Введение 5-HT в CM-Pf на фоне действия ЛСД восстанавливало двигательную активность животного, а также фоновую и вызванную активность нейронов сенсомоторной коры. Предполагается, что определенный баланс влияний ядер шва и голубого пятна на CM-Pf комплекс необходим для двигательного поведения.

Ключові слова: поведінка, таламус, рецептори, норадреналін, серотонін, умовний рефлекс, імпульсна нейронна активність.



---

Підписано до друку 20.05.97р. Формат 60x84/16.  
Ум. друк. арк. 1,0. Обл.-вид. арк. 1,0.  
Наклад 100. Зам. 189.

---

Відділ оперативної поліграфії  
Центру Міжнародної освіти  
227-12-75, 227-37-86

437016

AB 37.908

**AB 37.908**