

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Н.В. Вольф

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМОВ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

диссертация написана на русском языке
03.102 - физиология человека и животных

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Свердловск
1972

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

Н.В. Вольф

ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ
МЕХАНИЗМОВ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА

диссертация написана на русском языке
ОЗ.102 - физиология человека и животных

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Свердловск

1972

Работа выполнена в лаборатории нейрофизиологии и фармакологии поведения (зав. доктор мед. наук, профессор Р.Ю.ИЛЬЧЕНОК) Института физиологии СО АН СССР (и. о. директора канд. мед. наук Г.П.СОКОЛОВА).

Научный руководитель - доктор мед. наук, профессор
Р.Ю.ИЛЬЧЕНОК

Официальные оппоненты: доктор мед. наук, профессор
А.К.САНГАЙЛО
доктор мед. наук, профессор
Г.М.ЛИСОВСКАЯ

На внешний отзыв работа направлена в Институт физиологии им. Л.Орбели АН Арм. ССР, г.Ереван.

Защита состоится " 12 " декабря 1972 г. на заседании
медико-биологического Ученого Совета Свердловского Государственного
медицинского института (г.Свердловск, ул.Репина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Свердловского
Государственного медицинского института (г.Свердловск, ул.
Ермакова, 17).

Дата рассылки автореферата " 11 " ноября 1972 г.

Исследования последнего десятилетия выявили важную роль лимбической системы и в особенности миндалевидного комплекса (МК) в регуляции эмоционального поведения, вегетативных и моторных реакций организма.

Многочисленные связи со структурами переднего, промежуточного и среднего мозга позволяют МК оказывать модулирующее влияние на центральные образования и самым непосредственным образом участвовать в перестройке высшей нервной деятельности при различных эмоциональных состояниях. В связи с этим изучение действия на МК психотропных, в частности, холинергических веществ, самой существенной стороной действия которых является их регулирующее влияние на эмоциональное поведение, представляет несомненный теоретический и практический интерес. Однако вопрос о нейрохимической конструкции МК изучен мало.

Известно, что системное применение холинергических веществ наряду с ЭЭГ активацией в коре вызывает выраженное изменение электрограммы МК (Yamamoto, Domino, 1967; Бородин, 1967; Ильиченко, Банников, 1968). Получены также данные об изменении поведения при введении в МК холинергических веществ, что указывает на наличие в этом образовании холиночувствительных элементов (Grossman, 1964; Алликетт с соавт., 1968; Margules, 1968; Delgado, De Feudis, 1969). Однако велик ли в МК процент холиночувствительных нейронов, каков характер изменения их активности при различных способах введения холинергических веществ, во многом остается неясным.

Значительный интерес представляют также данные о влиянии на МК центральной структуры лимбической системы гиппокампа. Отмечено высокое содержание в гиппокампе ацетилхолина и фер-

ментной системы его синтеза (Foldberg, Vogt, 1948; Kling et al., 1969; Storm-Mathisen, 1969; Торьска, Бурчиньска, 1969). Нейрохимическая конструкция путей проведения гиппокампо-миндалевидных влияний, однако, практически не изучена.

Перед нашим исследованием были поставлены следующие задачи:

1. Определить характер изменений ритмики амигдалоидных нейронов при возбуждении и блокировании центральных холинореактивных структур.

2. Выяснить изменения активности нейронов МК при непосредственном воздействии на них микроэлектрофоретически подводимых холинергических веществ.

3. Исследовать реакции амигдалоидных нейронов на электрическое раздражение гиппокампа.

4. Охарактеризовать участие холинореактивных структур в формировании ответов одиночных нейронов и генезе гиппокампо-миндалевидных вызванных потенциалов.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 232 ненаркотизированных кошках в условиях острого эксперимента. Хирургическую подготовку животных производили под эфирным наркозом, затем наркоз прекращали, кошку обездвигивали ремиоланом (Spofa) и переводили на искусственное дыхание. Опыт начинали через 1,5-2 часа после снятия наркоза. В течение всего эксперимента раневые поверхности обезболивали 0,25% раствором новокаина.

Регистрацию ЭЭГ производили монополярно с черепа стальными игольчатыми электродами. Нихромовыми электродами диаметром 200 мк отводили также электрограмму из МК. Глубинные электроды были изолированы лаком по всей длине, кроме поперечного сечения кончика. Индифферентный игольчатый электрод крепился в костях черепа над лобной пазухой. ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе фирмы "Kaiser".

Вызванные потенциалы (ВП) из МК отводили монополярно, используя те же электроды, что и для подкорковых отведений электрограммы. Сигнал с активного электрода поступал на вход усилителя УБП-1-02. Усиленные ВП регистрировали с экрана осцилло-

графа ЭНО-I методом фотографической суперпозиции или фотографировали усредненные вызванные потенциалы с экрана анализатора ART-1000 (SAIF, Франция).

Четыре отдельных входа ART-1000 позволяли либо одновременно усреднять до четырех ВП, либо регистрировать один и тот же ВП в четыре различных отрезка времени. Усредненные ВП можно было одновременно или последовательно воспроизводить на экране анализатора.

Электрическое раздражение гиппокампа и конечности производили прямоугольными импульсами от электростимуляторов ЭСЛ-I и Neuroexchronenflux (Франция).

Параметры стимуляции для гиппокампа: 0,5 мсек, I-6 в, 200 имп/сек или I-8 имп/сек. Для конечности 0,5 мсек I-15 в, 200 имп/сек.

Глубинный раздражающий электрод представлял собой две изолированные лаком нихромовые проволоочки диаметром 200 мк, заключенные в инъекционную иглу. Расстояние между полюсами электрода составляло 0,5-1 мм.

Внеклеточную регистрацию электрической активности отдельных нейронов базолатерального отдела МК осуществляли пирексовыми микропипетками с диаметром кончика I-3 мк, заполненными 2,5-3М раствором NaCl. Усиленные и выделенные из шумов нейронные спайки поступали на внешние генераторы, формирующие стандартные импульсы длительностью 2 мсек для записи на магнитную ленту и 8-10 мсек для регистрации пером чернилопишущего электроэнцефалографа.

Химическая чувствительность нейронов МК была исследована методом микроэлектрофоретической аппликации фармакологических веществ. Регистрацию активности нейронов и подведение фармакологических веществ в этой серии опытов производили с помощью пятиканальных микроэлектродов (Curtis, Eccles, 1958; Curtis, 1964; Krnjevic, 1964; Salmoiraghi, Weight, 1967 и др.). Центральный, используемый для регистрации, и один из внешних каналов заполняли 3 М раствором NaCl, оставшиеся каналы - водными растворами ацетилхолинхлорида, атропинсульфата и L-глутамата натрия. Применялись следующие концентрации фармакологических веществ: ацетилхолина - 2 М, атропина - 3М, L - глутамата - 2 М при pH 8. pH раствора L-глутамата доводили концентрированным NaOH.

Усиленные потенциалы действия нейронов МК поступали на вход контрольного осциллографа CI-I9Б и один из входов двухлучевого осциллографа Д58I-Křizik, на второй вход подавалась отметка электрофоретической аппликации. Фоновую и вызванную активность с экрана двухлучевого осциллографа регистрировали на фотопленку кинокамерой ФОР.

Автоматический анализ экспериментальных данных заключался в статистической обработке величин межимпульсных интервалов с помощью вычислительного комплекса (Алексеев с соавт., 1969) на базе ЭЦВМ "Днепр" Института математики СО АН СССР по программам, разработанным Н.Н. Глушковым.

Вывод результатов обработки импульсной активности производился в графической форме на экран осциллографа ОРД-250 и на печать. Изображение с экрана осциллографа фотографировалось киноаппаратом "Конвас". Графическое представление данных статистической обработки осуществлялось в виде дифференциальных и интегральных (функция распределения) гистограмм, графиков интенсивности импульсных потоков и корреляционных полей. В виде печатных таблиц были представлены следующие числовые характеристики: математическое ожидание, дисперсия, стандартное отклонение, коэффициент вариации.

Раздражающие и отводящие электроды ориентировались в мозге в соответствии с координатами атласа Jasper, Ajmone-Marsan (1952). Местоположение электродов контролировалось на серийных гистологических срезах.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

I. Влияние холинергических веществ на спонтанную активность нейронов миндалевидного комплекса

Исследование фоновой активности нейронов МК проводилось в направлении анализа гистограмм распределений межимпульсных интервалов, полей корреляции и ряда числовых статистических характеристик.

Данные о фоновой активности 85 нейронов МК были обработаны статистически. Рассмотрение временного хода интенсивности им-

пульсных потоков, а также сопоставление распределений межимпульсных промежутков для ряда последовательно взятых непрерывных временных интервалов записей активности нейронов МК с помощью критерия Колмогорова – Смирнова показали, что в 68% случаев характер импульсации является стационарным ($P > 0,05$).

Дифференциальные гистограммы межимпульсных интервалов, полученные для исследованных нейронов, в большинстве случаев представляли собой асимметричные распределения с одним четко выраженным максимумом. Однако встречались бимодальные и полимодальные гистограммы. По статистическим характеристикам фоновой активности нейроны МК могут быть условно разделены на четыре типа.

Фоновая активность 32% нейронов представляла собой хаотический поток импульсов. Коэффициенты вариации в этом случае были близки к единице, и распределение межимпульсных интервалов имело экспоненциальную форму.

Для 13% нейронов было характерно регулярное следование импульсов с примерно одинаковыми межимпульсными интервалами. Коэффициенты вариации у этих нейронов были значительно меньше единицы.

У остальных нейронов обнаружена тенденция к группированию разрядов. При этом в большинстве случаев наблюдался смешанный тип активности, при котором группы возникали на фоне регулярных или некоррелированных разрядов.

Однако зарегистрированы нейроны с исключительно пачечной активностью. Для них существует отчетливое различие между интервалами внутри группы и между группами.

Применение антихолинэргических веществ амизила (2 мг/кг) или бензацина (3 мг/кг) вызывало характерные изменения спонтанной ритмики большей части нейронов МК. Из 52 исследованных нейронов частота разрядов I6 не изменялась при блокировании центральных мускариновых холинореактивных структур, 30 – уменьшалась и 6 – увеличивалась. Описанные эффекты наблюдались через 2–4 минуты после введения веществ в вену, длительность изменений превышала доступное время регистрации (30–40 мин.). Средняя частота нейронных разрядов изменялась обычно в 1,5–3 раза.

В ряде опытов на фоне действия антихолинэргических веществ

мы наблюдали тенденцию к группированию нейронных разрядов. Характерно, что группирование разрядов иногда имело место без изменения средней частоты импульсации. Параллельно изменениям активности нейронов происходило значительное замедление ритмов спонтанной ЭЭГ.

Возбуждение холинореактивных структур мозга при внутривенном введении 3-5 мг/кг галантамина (24 эксперимента) вызывало в 14 случаях увеличение частоты нейронных разрядов, в 2 - торможение, в 8 опытах эффект отсутствовал. Во всех экспериментах применение галантамина приводило к уменьшению амплитуды и увеличению частоты ритмов ЭЭГ. Изменения начинались со 2-4 мин. от введения препарата.

Проведенные эксперименты показывают, что эффекты применявшихся веществ обусловлены их действием на центральные холинорецепторы. Метацин, холинергическое соединение, не проникающее через гематоэнцефалический барьер (Машковский, Либерман, 1959) не оказывал влияния на частоту нейронных разрядов и, блокируя периферические эффекты галантамина, не влиял на вызываемые им изменения нейронной активности. В противоположность этому антихолинергические вещества амизил и бензацин приводили к стойким изменениям нейронной активности и проявляли отчетливый антагонизм в отношении центральных эффектов галантамина. Последний факт, а также более выраженные изменения нейронной активности при введении мускариновых антихолинергических веществ амизила и бензацина по сравнению с эффектами никотинового антихолинергического препарата ганглерона свидетельствуют о преобладающем значении мускариновых холинергических структур в регуляции фоновой ритмики амигдалоидных нейронов.

Заслуживает внимания полученный в исследовании факт постоянства моды распределения межимпульсных интервалов даже при значительном изменении частоты нейронной импульсации МК. Эти данные подтверждают точку зрения Толкунова (1966), согласно которой устойчивость распределения межимпульсных интервалов является характерным признаком нейронов неспецифических образований мозга.

Анализ изменений электрогенеза МК при внутривенном введении холинергических веществ не позволяет дифференцировать реакции, связанные с воздействием на собственные холинореактивные

структуры МК от эффектов, отражающих перестройку внутрицентральных отношений в результате тотального возбуждения (в случаях применения галантамина) или угнетения (при введении амигдила и бензацина) холинорецепторов на разных уровнях мозга. В целях изучения холинореактивных структур МК нами был применен метод микроэлектрофоретического подведения ацетилхолина и атропина к отдельным нейронам.

55 нейронов МК были исследованы при применении ацетилхолина. Частота разрядов 27 (49%) нейронов изменилась при микроэлектрофоретической аппликации ацетилхолина. Характерно, что, как и внутривенное введение галантамина, аппликация ацетилхолина через микроэлектрод вызывала наряду с увеличением частоты (40%) торможение разрядов некоторых амигдалоидных нейронов (9%).

Проводившееся в опытах тестирование действия токов позволяет исключить электротонические эффекты. рН применявшихся растворов также была за пределами значений, которые влияют ($\text{pH} \leq 2$) на активность нейронов (Curtis et al., 1959). Угнетение нейронной активности происходило без начального облегчения и без уменьшения амплитуды спайков, что свидетельствует против предположения о депрессии клеточной активности вследствие сверхкритической деполяризации мембраны или инактивации механизмов генерации спайков (Weight, Salmoiraghi, 1966).

Таким образом, в соответствии с существующей в литературе точкой зрения (Salmoiraghi, 1964; Steiner, 1968 и др.) тормозный эффект ацетилхолина в наших экспериментах являлся результатом его прямого (синаптического или несинаптического) действия на мембрану исследуемого нейрона или опосредованного действия за счет возбуждения близлежащих тормозных нейронов.

Представляет интерес вопрос о природе холинорецепции амигдалоидных нейронов. Для его выяснения мы провели сравнение эффектов микроаппликации ацетилхолина и атропина к одному и тому же нейрону. Известно (Krnjevič, 1964), что помимо антихолинэргического действия атропин обладает свойствами анестетика и может вызывать неспецифическое угнетение активности нейронов. Однако в наших экспериментах аппликация атропина к нейронам, не дававшим ответов на ацетилхолин, выявила изменение частоты разрядов только у 3 клеток из 13, при этом в 2 слу-

чаях было отмечено не снижение, а увеличение частоты разрядов. Эти данные свидетельствуют о слабости неспецифического действия применявшихся доз атропина на амигдалоидные нейроны.

В то же время подведение атропина к холиночувствительным нейронам вызвало реакции 7 из 13 клеток. Эффекты атропина были обратны действию ацетилхолина как в случаях облегчения, так и в случае угнетения ацетилхолином импульсной активности нейронов. Полученные результаты позволяют заключить, что по крайней мере часть нейронов МК обладает мускариновой рецепцией, что хорошо согласуется с результатами, полученными на наркотизированных кошках (Straughan, Legge, 1965).

По данным гистохимических исследований Shute и Lewis (1967) холинергические иннервирующие МК терминали являются роstralным продолжением системы восходящих холинергических волокон, берущей начало в понтомезенцефалической ретикулярной формации. Таким образом, в интактном мозге деятельность холиноцептивных амигдалоидных нейронов тесно связана с восходящей ретикулярной активирующей системой, и изменения нейронной активности МК при системном введении холинергических веществ являются следствием их воздействия не только на холинорецептивные нейроны МК, а на всю систему взаимосвязанных холинергических нейронов, расположенных на мезо-, ди- и теленцефалическом уровнях.

2. Гиппокампо-миндалевидные вызванные потенциалы и вызванная активность нейронов МК при блокировании центральных холинореактивных структур

При раздражении промежуточного гиппокампа в базолатеральной области МК регистрировались ВП с латентным периодом 7-10 мсек и амплитудой 100-250 мкВ. Ответы на раздражение гиппокампа могли состоять как только из положительно-отрицательного колебания, так и осложняться более поздними дополнительными волнами.

Введение в вену антихолинергического вещества амизила (2 мг/кг) вызвало изменения гиппокампо-миндалевидных ВП, которые выражались в увеличении амплитуды и длительности электро-

отрицательного колебания. Во многих случаях введение амизила также несколько улучшало выраженность поздних компонентов ВП. Параллелизм в изменении отрицательного и положительного колебаний ВП отсутствовал. Наряду с увеличением амплитуды отрицательной фазы в одних опытах можно было видеть некоторое уменьшение, в других – увеличение или неизменность начального положительного отклонения. Максимальное увеличение отрицательной фазы ВП наблюдалось на 6–12 мин. после введения амизила и составляло 30–100% от исходной величины. Длительность изменений превышала время регистрации (от 30 до 60 мин). Что касается другого антихолинергического вещества – атропина, то его действие на гиппокампо-миндалевидные ответы было в основном аналогичным действию амизила. Более медленное в сравнении с амизилом развитие эффекта атропина, вероятно, объясняется замедленным взаимодействием его с холинорецептором (Михельсон, Зеймаль, 1970).

Однако в нескольких экспериментах введение атропина приводило к значительным изменениям морфологии ВП, который приобретал вид сложного многофазного колебания. Подобная перестройка гиппокампо-миндалевидных ВП описана Steriade (1964) при увеличении частоты раздражения гиппокампа до 3–10 имп/сек в отсутствии фармакологического воздействия и отражает раннюю стадию развития электрографической судорожной активности.

Для исследования участия холиночувствительных структур МК в генезе гиппокампо-миндалевидных ВП были проведены опыты с введением антихолинергических веществ через микроканюлю непосредственно в изучаемое образование. Локальное введение амизила или атропина (80–100 мкг) в базолатеральный комплекс ядер миндалины вызывало увеличение зарегистрированных в этой области ВП на 20–60%, максимум действия препаратов при таком способе применения наблюдался на 5–15 мин. Амплитуда, близкая к максимальной, сохранялась при последующей регистрации, которая продолжалась 30–40 мин. Как и в случае внутривенного введения, возрастание амплитуды электроотрицательной фазы ВП сопровождалось увеличением ее длительности. Эффекты внутривенного введения антихолинергических соединений не были следствием механического раздражения области инъекции, так как при контрольных введениях в МК соответствующего объема физиологического

раствора ВП не менялись. О специфическом действии амизила и атропина в случаях локального применения говорит также факт однонаправленности изменений ВП при различных способах применения этих веществ. Если внутривенное введение амизила или атропина предшествовало внутривенному, то последнее усиливало эффект локального введения, приводя к еще большему возрастанию амплитуды отрицательной фазы ВП.

Применение антихолинэстеразного соединения галантамина (5-10 мг/кг) на фоне выраженных изменений ВП, вызванных амизилом или атропином, уменьшало амплитуду и длительность негативного компонента ответа.

В следующей серии опытов были исследованы реакции нейронов МК на прямое электрическое раздражение гиппокампа. На высокочастотную стимуляцию отвечало 136 (60%) нейронов. При этом 83 нейрона (37%) тормозилось, а 53 (23%) — увеличивали частоту.

Тормозное влияние гиппокампа выражалось в урежении или полном подавлении активности исследуемых нейронов. В некоторых случаях торможение было кратковременным, и восстановление фоновой активности происходило еще до окончания стимуляции, в других — прекращение реакции наблюдалось сразу после окончания раздражения или после непродолжительной фазы последствия, в течение которой частота разрядов оставалась пониженной или повышалась.

Облегчающее влияние высокочастотной стимуляции выражалось в увеличении частоты разрядов нейронов. Облегчение наблюдалось в течение всего периода стимуляции или было кратковременным. Восстановление активности, как правило, происходило после окончания стимуляции.

Для исследованных нейронов было характерно сохранение моды распределения межимпульсных интервалов во время действия раздражения. Положение максимума дифференциальной гистограммы оставалось почти неизменным даже в тех случаях, когда реакция нейрона на раздражение, выявляемая на постстимульной гистограмме, охватывала большую часть времени стимуляции.

При сопоставлении реакций нейронов на раздражение с характером их фоновой активности было выявлено, что нейроны с различными характеристиками фоновой активности могут одинаковым

образом реагировать на стимуляцию. Наряду с этим в одном опыте при неизменном положении раздражающего электрода стимуляция оказывала тормозное действие на одни и возбуждающее на другие нейроны МК. Выраженность ответных реакций амигдалоидных нейронов в некоторой степени зависела от интенсивности и частоты повторения стимуляций.

При анализе нейронных ответов на высокочастотное раздражение гиппокампа мы обратили внимание на их связь с реакцией ЭЭГ активации. После описания десинхронизации корковых ритмов при раздражении мезенцефалической ретикулярной формации (Magoun, Maruzzi, 1949) реакция активации была получена при стимуляции многих других образований мозга (Bremer, Tezzuolo, 1953; Mollica et al., 1953). При этом имеются данные, что ЭЭГ активация не всегда свидетельствует о включении ретикулярной формации среднего мозга (Kreindler, Steriade, 1964). Однако по мнению Ваграмян (1966) аналогичность действия холинолитиков на реакцию десинхронизации от раздражения гиппокампа и периферического раздражения свидетельствует, что в осуществлении этих реакций участвует один и тот же механизм — активирующая ретикулярная формация ствола мозга. В связи с этим было интересно сравнить ответы нейронов МК на высокочастотную стимуляцию гиппокампа и конечности, так как в последнем случае происходит сенсорное включение ретикулярной формации.

Из нейронов МК, реагировавших на высокочастотное раздражение как гиппокампа, так и контралатеральной конечности, большая часть отвечала однонаправленно на оба типа раздражения. Высокая степень совпадения позволяет думать о связи нейронных реакций на высокочастотное раздражение гиппокампа с возбуждением восходящей ретикулярной активирующей системы. С морфологической точки зрения проведение через ретикулярную формацию вполне реально в силу существования двусторонних связей гиппокампа с ретикулярной формацией и последней с МК (Nauta, 1960 и др.). В отличие от высокочастотного раздражения, при котором немного преобладало торможение фоновой активности, при низкочастотной стимуляции наблюдалось только облегчение активности исследуемых нейронов. Ответы обнаружены у 32 нейронов (42,6%) из 75. Реакция наступала после подачи нескольких импульсов раздражения и выражалась в общем сдвиге частоты разря-

дов в сторону увеличения. Реакции нейронов на каждый импульс раздражения отмечены в единичных случаях.

Введение в вену антихолинэргического вещества амизила в дозе 2 мг/кг в 16 случаях из 17 устраняло торможение фоновой ритмики нейронов МК, вызванное высокочастотным раздражением гиппокампа. Необходимо отметить более медленное развитие эффектов амизила в отношении гиппокампального торможения по сравнению с изменениями нейронной ритмики и ЭЭГ. Изменения ЭЭГ и скорости следования нейронных потенциалов действия наблюдались со 2-4 минут после введения амизила, тогда как угнетение гиппокампального торможения часто было выраженным только начиная с 5-6 мин.

При последовательном применении амизила и антихолинэстеразного препарата галантамина обнаружена обратимость эффекта амизила на гиппокампальное торможение.

Ответы в виде облегчения фоновой активности оказались устойчивыми к действию антихолинэргического вещества. В II опытах на фоне выраженных изменений ЭЭГ при угнетении центральных холинореактивных структур амизилом сохранялось облегчение нейронной активности в периоды стимуляции. Наряду со снижением частоты спонтанных разрядов под влиянием амизила могла уменьшаться частота импульсов в ответе и его длительность, однако во всех случаях отличие от фона было достоверным ($P < 0,05$).

После инъекции амизила наблюдалось сохранение характера предыдущего ответа нейрона на низкочастотное раздражение гиппокампа.

По данным гистохимических исследований (Lewis, Smute, 1967) эфферентные волокна, выходящие из гиппокампа нехолинэргичны. Сохранение на фоне блокады центральных мускариновых холинореактивных структур нейронных ответов, вызванных низкочастотным раздражением гиппокампа, и облегчение гиппокампо-миндалевидных ВП позволяют сделать заключение об отсутствии мускариновых холинэргических синапсов во всей цепи нейронов, реализующих описанные эффекты гиппокампа. Что касается увеличения гиппокампо-миндалевидных ВП при введении амизила и атропина, то известно, что антихолинэргические вещества блокируют холинореактивные структуры мезо-диенцефального и коркового уровней (Rinaldi, Himwich, 1955; Longo, 1962; Ильюченко, 1962; Смирнов, Иль-

ченко, 1962; Krnjević, 1964; Баклаваджян, 1967; Гишинский, 1968; Абуладзе с соавт., 1970 и др.). Вместе с тем мезэнцефалическая ретикулярная формация, задний гипоталамус и кора мозга являются источниками тормозных влияний на МК и гиппокамп (Kreindler, Steriade, 1966; Бородкин, 1967; Kreindler, Strungary, 1967). Их разрушение или функциональное выключение приводит к повышению амплитуды ВП в гиппокампе на раздражение МК и снижению порогов судорожных реакций. Тормозная функция рассматриваемых структур осуществляется с участием холинергических элементов (Бородкин, 1965, 1967; Kreindler, Steriade, 1966).

В наших экспериментах угнетение центральных холинореактивных структур блокировало торможение нейронной активности МК, вызванное высокочастотным раздражением гиппокампа.

Используя приведенные данные, можно предположить, что облегчение гиппокампо-миндалевидных ВП под влиянием антихолинергических веществ происходит в результате блокады угнетающих влияний перечисленных выше структур.

Исходя из результатов внутримозговых введений амизила и атропина, можно заключить, что тормозные влияния, модулирующие возбудимость гиппокампо-амигдалоидной системы, могут быть заблокированы на уровне МК.

ВЫВОДЫ

1. Центральные холинореактивные структуры принимают участие в регуляции фоновой активности нейронов миндалевидного комплекса и гиппокампо-амигдалоидных взаимоотношений.

2. На основании анализа статистических характеристик выявлены 4 типа фоновой активности нейронов амигдалы: нерегулярный, смешанный, регулярный и пачечный. Для большинства нейронов характерно нерегулярное следование импульсов и активность смешанного типа.

3. При высокочастотном раздражении гиппокампа в миндалевидном комплексе наблюдаются ответы в виде торможения (37%) или облегчения (23%) активности отдельных нейронов. Низкочастотная стимуляция гиппокампа вызывает увеличение частоты разрядов 42,6% амигдалоидных нейронов.

4. Микроэлектрофоретическое подведение ацетилхолина к отдельным нейронам выявило наличие в миндалевидном комплексе холинореактивных структур, взаимодействуя с которыми ацетилхолин может облегчать активность одних и угнетать — других клеток амигдалы. При системном применении холинергических веществ изменения нейронной активности обусловлены как непосредственным действием этих веществ на уровне миндалевидного комплекса, так и изменением афферентной импульсации.

5. Угнетение центральных мускариновых холинореактивных структур блокирует торможение разрядов амигдалоидных нейронов, вызванное высокочастотной стимуляцией гиппокампа.

6. Нейронные реакции на низкочастотное раздражение гиппокампа при блокировании мускариновых холинореактивных структур мозга сохраняются, а гиппокампо-миндалевидные вызванные потенциалы облегчаются, что свидетельствует об отсутствии мускариновых холинергических синапсов в цепях нейронов, реализующих эти ответы. Эффект облегчения вызванных потенциалов, по-видимому, связан с устранением тормозных влияний, в том числе и на уровне миндалевидного комплекса.

Список работ, опубликованных по материалам
диссертации

1. Пастухов Ю.Ф., Никулина Э.М., Вольф Н.В. Действие центральных стимуляторов пиридрола и фенамина на одиночные нейроны миндалевидного комплекса. В сб. Стимуляторы центральной нервной системы. Томск, 1968, 55-59.
2. Пастухов Ю.Ф., Петрикей В.И., Вольф Н.В., Никулина Э.М. изменения нейронной активности гиппокампа и миндалевидного комплекса при действии адренергических и холинергических веществ. Материалы IУ научной конф. физиологов, биохимиков и фармакологов Западно-Сибирского объединения, Красноярск, 1969, 828-829.
3. Вольф Н.В. Влияние амизила на гиппокампо-миндалевидные вызванные потенциалы. В сб.: Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинергические системы. Тез. докл. конф., Л., 1970, 23.

4. Вольф Н.В., Никулина Э.М. Влияние стимуляции ретикулярной формации и адренергических и холинергических веществ на нейронную активность миндалевидного комплекса. Новосибирск, 1970, 106-110.
5. Ильющенок Р.Ю., Гишинский М.А., Елисеева А.Г., Чаплыгина С.Р., Лоскутова Л.В., Вольф Н.В., Животиков Б.П., Винницкий И.М., Абуладзе Г.В. Активность холинергических структур мозга и память. Труды XI Всесоюзного съезда физиологов. Л., "Наука", 1970, 126.
6. Вольф Н.В. Фоновая активность нейронов миндалевидного комплекса и ее изменения под влиянием раздражения гиппокампа. Нейрофизиол., 1971, 3, 5, 500-504.
7. Вольф Н.В. Электрофизиологический и фармакологический анализ активности нейронов миндалевидного комплекса при раздражении гиппокампа. Тез. докл. III Всесоюзной конференции по физиологии вегетативной нервной системы, Ереван, 1971, 43.
8. Ильющенок Р.Ю., Вольф Н.В. Действие амигдалы и атропина на гиппокампально-миндалевидные вызванные потенциалы. Фармакол. и токсикол., 1972, 35, 4, 392-395.

Подписано к печати 26.УП.1972 г. МН 10435
Бумага 60 x 84/16. Печ. л. 1,37 Уч.-изд. л. 1,25
Заказ 718 Тираж 200

Институт математики СО АН СССР, Новосибирск, 90.
Ротапринт.