

На правах рукописи

Кребс Артем Андреевич

**МОДУЛИРУЮЩИЕ ВЛИЯНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ ЦЕНТРОВ НА
ДИНАМИКУ СВЕРХМЕДЛЕННЫХ КОЛЕБАНИЙ ПОТЕНЦИАЛОВ
ПЕРВИЧНЫХ КОРКОВЫХ ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВ СЕНСОРНЫХ
СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

03.03.01 – физиология

03.03.06 – нейробиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

ЯРОСЛАВЛЬ – 2012

Работа выполнена на кафедре нормальной физиологии с биофизикой Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО ЯГМА Минздравсоцразвития России)

Научный руководитель: доктор биологических наук, доцент
Филиппов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты: доктор биологических наук, профессор
Шульговский Валерий Викторович

доктор биологических наук
Базиян Борис Хоренович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина» Российской академии медицинских наук

Защита диссертации состоится 12 ноября 2012 г. в 15 часов 30 минут на заседании Диссертационного совета Д 501.001.93 при биологическом факультете МГУ им. М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские Горы, дом 1, строение 12, биологический факультет, аудитория М-1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Автореферат разослан 10 октября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук



Б.А. Умарова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Одна из важнейших задач современной нейрофизиологии сенсорных систем заключается в выяснении механизмов переработки сенсорной информации в различных областях коры больших полушарий головного мозга при участии различных форм ритмической биоэлектрической активности. В настоящее время, подавляющее большинство исследований проводятся в этом направлении с использованием методов регистрации электроэнцефалографической активности, вызванных потенциалов и импульсной активности нейронов (Leopold, Murayama, Logothetis, 2003). Вместе с тем, известно, что в центральной нервной системе существуют медленные биоэлектрические процессы, в частности, сверхмедленная активность с частотами менее 0,5 Гц, в том числе сверхмедленные колебания потенциалов (Аладжалова, 1962, 1979; Бехтерева, 1971, 1988; Илюхина, 1986, 2004; Vanhatalo et al., 2005; Филиппов, 2007; Filippov et al., 2007, 2008; Филиппов и др., 2008, 2011, 2012). Установлено, что динамические перестройки сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП) принимают участие в механизмах переработки сенсорной информации в таламокортикальных представительствах сенсорных систем (Filippov, 2003, 2008; Filippov et al., 2004; Filippov, Frolov, 2005; Филиппов и др., 2006 а, б, 2007; Филиппов, 2007; Filippov et al., 2007, 2008; Филиппов и др., 2008). Вместе с тем, малопонятными остаются механизмы регуляции динамики СМКП в первичных сенсорных областях коры, поэтому проблематика изучения регуляции и модуляции динамики сверхмедленной активности коры больших полушарий остается крайне актуальной до настоящего времени.

Хорошо известно, что важную роль в регуляции биоэлектрической активности коры больших полушарий играют различные нейромедиаторные центры (Кратин, Сотниченко, 1987), в первую очередь, такие как голубое пятно (ГП), дорсальное ядро шва (ДЯШ) и базальное крупноклеточное ядро (БКЯ). Голубое пятно (*locus coeruleus*) представляет собой основу норадренергической системы головного мозга и посылает значительное число терминалей в неокортекс, в том числе, в первичную зрительную, первичную слуховую и во вкусовую кору (Dahlstrom, Fuxe, 1964; Maeda, Shimizu, 1972; Pickel et al., 1974; Swanson, 1998; Cedarbaum, Aghajanian, 1978; Lindvall, Bjorklund, 1978; Calvier, 1979; Morgane, Jacobs, 1979; Moore, Bloom, 1979; Groves, Wilson, 1980; Foote et al., 1983; Sato et al., 1987; Kasamatsu, 1991; McLean, Waterhouse 1994). Дорсальное ядро шва (*nucleus raphe dorsalis*) – важнейший серотонинергический центр головного мозга. Эта структура, подобно ГП, имеет массу восходящих проекций в различные отделы мозга, в том числе в слуховые, зрительные и вкусовые области коры больших полушарий (Taber et al., 1960; Aghajanian, Wang, 1977; Steinbusch et al., 1981; Wiklund et al., 1981; Reep, Winans, 1982 а, b; Juckel et al., 1999; Leung, 2009; Liu et al., 2012). Еще один центр, способный оказывать модулирующие влияния на первичную зрительную кору (ПЗК), первичную слуховую кору (ПСК) и вкусовую кору (ВК) мозга – базальное крупноклеточное ядро (*nucleus basalis magnocellularis*). Оно представляет собой основной источник ацетилхолинергических проекций к зрительным, слуховым и вкусовым отделам коры больших полушарий, способный к модуляции соответствующей переработки сенсорной информации (Irle, Markowitsch, 1984; Henderson, 1987; Wenk, 1989; Haber et al., 1990; Cliffer et al., 1991; Norita et al., 1991; Lapchak et al., 1993; Steele, Weller, 1993; Kilgard, Merzenich, 1998; Kolmac, Mitrofanis, 1999; Nishimura et al., 2002; Miranda et al., 2003; Sarter et al., 2005; Egorov et al., 2006; Froemke et al., 2007; Hasegawa, Ogawa, 2007).

В единичных зарубежных публикациях высказывались спекулятивные предположения о вовлеченности нейромедиаторных центров в регуляцию очень медленных колебаний потенциалов коры больших полушарий, аналогичных по своим частотным характеристикам СМКП, однако непосредственных доказательств справедливости подобных предположений не существует (Novak, Lipikowska, 1992; Nakamura et al., 2000), что и послужило стимулом для проведения настоящего

исследования. Указанные аспекты влияний норадренергической, серотонинергической и ацетилхолинергической систем мозга представляют существенный интерес, поскольку они позволяют понять не только механизмы регуляции динамики СМКП в неокортексе, но и выявить вклад ГП, ДЯШ и БКЯ в механизмы модуляции переработки сенсорной информации в ЦНС (Filipov, 2003, 2005; Filipov et al., 2002, 2004, 2007, 2008; Филиппов и др., 2006 а, б; Филиппов, 2007 а, б; Филиппов и др., 2007; Филиппов и др., 2008).

Таким образом, несмотря на актуальность тематики в отечественной и зарубежной литературе отсутствуют данные об изменениях динамики сверхмедленной активности в корковых представительствах зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем, связанных с модулирующими влияниями указанных нейромедиаторных центров, что и послужило объективной предпосылкой для проведения настоящей работы.

Цель исследования – выявить и проанализировать модулирующие влияния нейромедиаторных центров головного мозга (голубого пятна, дорсального ядра шва и базального крупноклеточного ядра) на перестройки динамики сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры у крыс в условиях хронического эксперимента.

В соответствии с целью были сформулированы основные задачи настоящей работы:

1. Выявить сверхмедленные колебания потенциалов в голубом пятне, дорсальном ядре шва, базальном крупноклеточном ядре и провести сравнительный анализ этих процессов с аналогичной активностью первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры в условиях покоя.
2. Выявить и проанализировать амплитудно-частотные свойства сверхмедленных колебаний потенциалов в первичной зрительной, слуховой и вкусовой коре до и после контактной электрической стимуляции голубого пятна.
3. Установить и провести анализ амплитудно-частотных перестроек сверхмедленных колебаний потенциалов в первичной зрительной, слуховой и вкусовой коре до и после контактной электрической стимуляции дорсального ядра шва.
4. Установить и проанализировать амплитудно-частотные изменения сверхмедленных колебаний потенциалов в первичной зрительной, слуховой и вкусовой коре до и после контактной электрической стимуляции базального крупноклеточного ядра.

Основные положения, выносимые на защиту. На основании полученных данных на защиту выносятся следующие положения:

1. Обнаружено явление эндогенной ритмической сверхмедленной активности в голубом пятне и установлен вклад locus coeruleus в механизмы модуляции динамики сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры.
2. Выявлена эндогенная ритмическая сверхмедленная активность в дорсальном ядре шва и продемонстрировано значение nucleus raphe dorsalis в механизмах модуляции свойств сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры.
3. Установлена эндогенная ритмическая сверхмедленная активность в базальном крупноклеточном ядре и показана роль nucleus basalis magnocellularis в механизмах модуляции спектральных характеристик сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры.

Научная новизна исследования. В результате проведения настоящего исследования впервые выявлены факты, которые можно свести к следующей совокупности:

1. Голубое пятно, дорсальное ядро шва и базальное крупноклеточное ядро характеризовались сложной эндогенной спонтанной динамикой волн различных диапазонов СМКП в условиях покоя, при этом в тех же условиях выявлено сходство

динамики сверхмедленных колебаний потенциалов в этих структурах с динамикой СМКП в ПЗК, ПСК и ВК, что проявлялось средними корреляционными связями многосекундных СМКП в этих структурах.

2. Голубое пятно оказывало выраженные модулирующие влияния на различные диапазоны СМКП первичных корковых представительств зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем головного мозга, что проявлялось статистически значимым снижением спектральной мощности секундных волн на уровне ПСК и ВК, а также снижением спектральной мощности многосекундных волн в ПЗК и ВК, тогда как в ПЗК наблюдалось увеличение спектральной мощности многосекундных СМКП после электростимуляции ГП.

3. Дорсальное ядро шва оказывало модулирующие влияния на спектральные свойства различных диапазонов СМКП первичных корковых представительств зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем головного мозга, в виде существенного статистически значимого увеличения спектральной мощности многосекундных волн в ПЗК и ПСК и снижения спектральной мощности этих СМКП в ВК, а также в виде нарастания спектральной мощности секундных волн в ВК при электрической активации этого стволового ядра.

4. Базальное крупноклеточное ядро оказывало отчетливые модулирующие влияния на различные СМКП первичных корковых представительств зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем головного мозга, что обнаруживалось в виде статистически значимых характерных особенностей секундных волн, спектральная мощность которых снижалась в первичной зрительной и вкусовой коре, а также в виде статистически значимого снижения спектральной мощности многосекундных СМКП в области ПЗК при одновременном их снижении в ПСК в ответ на электрическую стимуляцию БКЯ.

Научно-практическая значимость работы. Работа имеет фундаментальный характер. Обоснованные в работе конкретные положения могут быть использованы в учебном процессе биологических и медицинских факультетов различных вузов при подготовке специалистов медико-биологического профиля. Кроме того, из результатов и выводов этой работы можно выделить ряд важных рекомендаций в качестве информативных физиологических эквивалентов, потенциально пригодных для объективной инструментальной нейрофизиологической оценки функционального состояния ЦНС и процессов переработки сенсорной информации головным мозгом (в том числе человека). В частности, стало возможным выделение характерных динамических перестроек паттернов сверхмедленной активности, вследствие влияний нейромедиаторных центров на функциональное состояние ПЗК, ПСК и ВК. Полученные сведения позволяют дать фундаментальное обоснование клинической апробации и применению метода изучения динамики сверхмедленных процессов головного мозга в качестве адекватной методики оценки функционального состояния высших первичных корковых представительств зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем. Это позволяет рекомендовать метод неинвазивной регистрации сверхмедленной активности для оценки функционального состояния ПЗК, ПСК и ВК, а также физиологической активности подкорковых нейромедиаторных центров (таких как ГП, ДЯШ и БКЯ), что позволяет обосновать возможное клиническое использование метода регистрации и анализа сверхмедленных колебаний потенциалов как комплексной методики объективной оценки подкорково-корковых взаимодействий в дополнение к классической электроэнцефалографии.

Апробация работы и публикации. Материалы работы представлены и обсуждены на 15 различных Всероссийских и международных конференциях, конгрессах, съездах. В числе наиболее важных: IV школа-конференция, посвященная 100-летию со дня рождения чл.-корр. АН СССР Г.В. Гершуни «Физиология слуха и речи» (Санкт-Петербург, 2005 г.); XX Съезд физиологического общества имени И.П. Павлова (Москва,

2007 г.); 11 Всероссийская медико-биологическая конференция молодых исследователей «Человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2008 г.); XIII Школа-конференция молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии (Москва, 14-16 октября 2009 г.); Мировой конгресс по нейротехнологиям (Италия, Рим, 2010 г.); X и XI Всероссийская молодежная научная конференция «Физиология человека и животных от эксперимента к клинической практике» (Сыктывкар, 2011 и 2012 гг.).

По теме диссертационного исследования опубликовано 25 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, входящих в список ведущих рецензируемых научных журналов рекомендованных ВАК РФ. Из указанных статей – 4 статьи опубликовано в отечественных научных рецензируемых журналах, 1 статья опубликована в зарубежном научном рецензируемом журнале.

Структура и объем диссертационного исследования. Диссертация изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из введения; обзора литературы (глава 1); описания материалов и методов (глава 2); изложения результатов исследования, состоящего из 4 разделов и обсуждения полученных результатов (глава 3); заключения; выводов и списка литературы. Работа проиллюстрирована 24 рисунками и 6 таблицами. Список литературы содержит 210 источников, из которых – 19 отечественных и 191 иностранных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Электроды, способы усиления и регистрации СМКП. Известно, что для регистрации сверхмедленных колебаний потенциалов различных структур центральной нервной системы должны использоваться электроды, к которым предъявляются определенные требования. В последние годы стало появляться множество работ, в которых твердо установлен факт применимости и абсолютной адекватности металлических электродов для записи СМКП головного мозга. Для этих электродов свойственен слабый уровень поляризации и электрическая стабильность, они оптимальны для проведения хронических экспериментов, а также их можно использовать не только для регистрации СМКП, но и для контактной электростимуляции. В настоящем исследовании применялись долгосрочные золотые интрацеребральные электроды, изготовленные из проволоки (98% золота) диаметром 0,3-0,4 мм, длиной от 5 до 9 мм, изолированные по всей длине фторопластом-2 за исключением рабочей активной поверхности площадью 0,1-0,2 мм². Имплантация электродов проводилась в 6 структур головного мозга (голубое пятно, дорсальное ядро шва, базальное крупноклеточное ядро, первичную зрительную кору, первичную слуховую кору и вкусовую кору), а референтный электрод имплантировался в ипсилатеральную лобную кость.

Для усиления и регистрации был использован высокоимпедансный универсальный усилитель тока типа УУ-93 (производства ЭПМ НИИЭМ РАМН, г. С.-Петербург) и монополярный способ отведения СМКП. Усиленная активность с выходов усилителя подавалась на вход восьмиканального 12-битного аналого-цифрового преобразователя (KPCI-3101, Keithley Instruments Inc., Cleveland, Ohio, USA), который преобразовывал аналоговый сигнал в цифровую форму в режиме реального времени (частота дискретизации 1 Гц) и направлял этот сигнал в персональный компьютер при помощи специализированного программного обеспечения для визуализации, хранения, дальнейшей математической обработки и анализа.

Объект исследований. Работа проведена на 30 самцах взрослых нелинейных крыс альбиносов, с массой тела 230-280 грамм, содержавшихся весь экспериментальный период в стандартных условиях вивария. Все опыты проведены в строгом соответствии с существующими общепринятыми международными принципами гуманного обращения с лабораторными животными (директива совета Европейского Союза от 24.11.1986 г., 86/609/ЕЕС).

Исследования динамики СМКП в ПЗК, ПСК, ВК, ГП, ДЯШ, БКЯ в состоянии покоя, а также в ПЗК, ПСК и ВК до и после электростимуляции ГП, ДЯШ и БКЯ, соответственно. Каждое животное подвергалось экспериментальным воздействиям по следующему плану. На первом этапе под уретановым (1,2 г/кг внутривенно) наркозом, в соответствии с рекомендациями атласа головного мозга крысы (Swanson 1998), животным осуществлялась имплантация долгосрочных интрацеребральных электродов. По прошествии 14 суток с момента имплантации электродов (время необходимое для стабилизации периелектродных областей) проводились ежедневные многократные монополярные регистрации СМКП в ПЗК (n=50 наблюдений), ПСК (n=50 наблюдений) и ВК (n=50 наблюдений) в условиях хронического эксперимента на легконаркотизированных уретаном животных. Для этого животные помещались в звуко-свето-непроницаемый индивидуальный контейнер, который располагался в экранированной камере. Эксперименты проводились в темноте (0 люкс), в тишине (0 дБ). Регистрации сверхмедленной активности проводились по следующей схеме: 1) В ГП до электростимуляции этой структуры; в ПЗК, ПСК и ВК до и после контактной электростимуляции ГП; 2) В ДЯШ до электростимуляции этой структуры; в ПЗК, ПСК и ВК до и после контактной электростимуляции ДЯШ; 3) В БКЯ до электростимуляции этой структуры; в ПЗК, ПСК и ВК до и после контактной электростимуляции БКЯ. Для контактной монополярной электростимуляции нейромедиаторных центров использовался электростимулятор (модель ЭСЛ-1, СССР) и следующие параметры прямоугольных монополярных электрических стимулов: амплитуда 2 В (80 мкА), частота 100 Гц, длительность одиночного импульса 0,4 мсек, продолжительность одного сеанса электростимуляции 10 секунд (в момент электростимуляции регистрация СМКП не проводилась). При электростимуляции в качестве активного электрода выступал электрод расположенный соответственно в ГП, ДЯШ и БКЯ, а в качестве второго электрода использовалась хвостовая клипса, таким образом, чтобы наибольшая плотность тока была в области окончания интрацеребрального электрода.

После завершения экспериментальных исследований осуществлялся забой животных путем внутривенного введения уретана (в дозировке 3 г/кг). С использованием замораживающего микротомы изготавливались серийные срезы приэлектродных областей головного мозга, которые исследовались с целью морфологической верификации наличия окончаний треков электродов в исследуемых структурах головного мозга. Всего проведено 30 исследований.

Методы анализа СМКП исследованных структур головного мозга. При анализе в настоящей работе визуально оценивали форму, регулярность и амплитудно-временные характеристики различных видов СМКП, а также устойчивость выявления секундных, многосекундных, минутных СМКП.

Анализ динамики сверхмедленных процессов структур головного мозга включал.

1. Выделение фрагментов различных диапазонов СМКП из общей записи сверхмедленных процессов ПЗК, ПСК и ВК продолжительностью 1024 секунды до и 1024 секунды после контактной электрической стимуляции ГП, ДЯШ и БКЯ, соответственно. При этом интервал между пре-стимульными и пост-стимульными электрограммами составил не более 10 секунд – время необходимое на проведение контактной электрической стимуляции ГП, ДЯШ или БКЯ, соответственно. Длительность фрагментов составляла 256 секунд для анализа динамики СМКП секундного диапазона и 1024 секунды для анализа динамики СМКП многосекундного и минутного диапазонов. При этом это были те временные фрагменты СМКП, которые предшествовали электростимуляции (т.е. последние 256 и 1024 секунды перед началом стимуляции), а затем это были те фрагменты, которые были зарегистрированы сразу после окончания

электрического воздействия (т.е. первые 256 и 1024 секунды с момента окончания сеанса электростимуляции).

2. Проведен амплитудно-временной анализ СМКП различных диапазонов. В качестве основного метода использован метод оценки спектральных характеристик различных диапазонов СМКП, основанный на применении алгоритма быстрого прямого преобразования Фурье (при помощи программного обеспечения PSI-Plot 7.5 for Windows, Poly Software International, Inc., NY, USA). Полученные в ходе анализа различных диапазонов СМКП спектрограммы для каждой структуры в сходных условиях наблюдения многократно арифметически усреднялись индивидуально для каждого животного, соответственно, а затем проводилось усреднение спектрограмм для всей группы наблюдения в целом.

3. Проведен линейный корреляционный анализ нативной динамики сверхмедленных колебаний потенциалов нейромедиаторных центров (ГП, ДЯШ и БКЯ) с аналогичными процессами в ПЗК, ПСК и ВК в состоянии покоя. При этом коэффициент линейной корреляции рассчитывался только для достоверных значений.

4. Статистический анализ полученных данных включал построение и аналитическую оценку усредненных спектральных графиков различных видов СМКП. Статистическая значимость оценивалась с использованием однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA), проводившегося при помощи программного обеспечения (PSI-Plot 7.5 for Windows, ProStat 3.5 for Windows, Poly Software International, Inc., NY, USA). При этом отличия с $p \leq 0,05$ рассматривались как статистически значимые (Урбах, 1975).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Сравнительный анализ сверхмедленных колебаний потенциалов в голубом пятне, дорсальном ядре шва, базальном крупноклеточном ядре, в первичной зрительной, слуховой и вкусовой коре

Для голубого пятна (ГП), дорсального ядра шва (ДЯШ) и базального крупноклеточного ядра (БКЯ) было характерно наличие фоновых спонтанных сверхмедленных колебаний потенциалов различных частотных диапазонов. Это были регулярные синусоидальные секундные волны с преобладанием частот от 0,1 до 0,32 Гц и амплитудой до 0,3 мВ в голубом пятне (рис. 1, а и 4, а); в дорсальном ядре шва доминировали секундные сверхмедленные колебания потенциалов (СМКП) с частотами от 0,1 до 0,33 Гц и амплитудой до 0,15 мВ (рис. 2, а и 4, б); схожие по частотно-амплитудным характеристикам колебания потенциалов секундного диапазона были зарегистрированы и в базальном крупноклеточном ядре – преобладающие частоты находились в пределах от 0,1 до 0,2 Гц и с амплитудой до 0,25 мВ (рис. 3, а и 4, в). Помимо секундных СМКП были обнаружены регулярные синусоидальные многосекундные волны во всех изученных структурах в диапазонах частот 0,0167-0,04 Гц и амплитудой до 0,27 мВ в голубом пятне (рис. 1, б и 5, а); 0,0167-0,035 Гц и амплитудой до 0,15 мВ в дорсальном ядре шва (рис. 2, б и 5, б); 0,0167-0,047 Гц и амплитудой до 0,2 мВ в базальном крупноклеточном ядре (рис. 3, б и 5, в). Также в голубом пятне, дорсальном ядре шва и базальном крупноклеточном ядре были обнаружены спонтанные одиночные минутные волны синусоидальной формы с частотой менее 0,006 Гц (рис. 1, б; 2, б и 3, б).

В настоящей работе были зарегистрированы и проанализированы фоновые СМКП в ПЗК (рис. 7), в ПСК (рис. 8) и в ВК (рис. 9) для изучения взаимосвязи СМКП в интрацеребральных функциональных системах ГП-ПЗК, ГП-ПСК, ГП-ВК; ДЯШ-ПЗК, ДЯШ-ПСК, ДЯШ-ВК; БКЯ-ПЗК, БКЯ-ПСК и БКЯ-ВК. Установлены слабые положительные корреляционные связи в диапазоне секундных волн во всех изученных парах, также обнаружены положительные средние и сильные связи в многосекундном и

минутных диапазонах (т.е. в едином объединенном диапазоне частот 0,0167-0,1 Гц) во всех изученных парах (таб. 1).

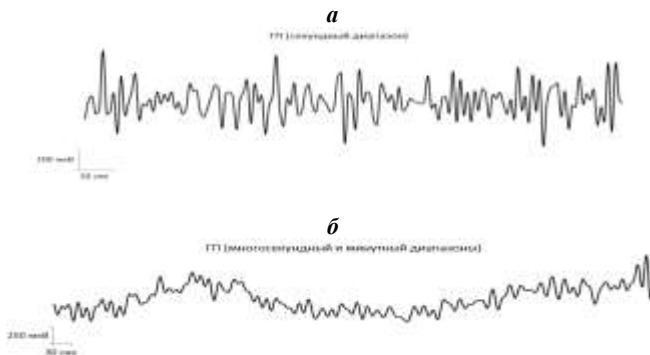


Рисунок 1. Примеры нативных записей СМКП различных диапазонов в голубом пятне головного мозга крысы: (а) волны секундного диапазона, (б) волны многосекундного и минутного диапазонов.

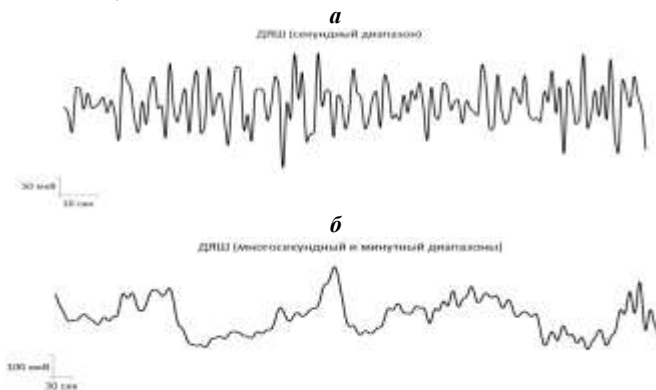


Рисунок 2. Примеры нативных записей СМКП различных диапазонов в дорсальном ядре шва головного мозга крысы: (а) волны секундного диапазона, (б) волны многосекундного и минутного диапазонов.

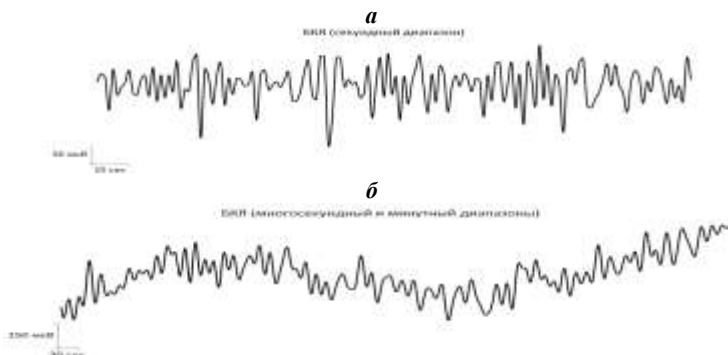


Рисунок 3. Примеры нативных записей СМКП различных диапазонов в базальном крупноклеточном ядре головного мозга крысы: (а) волны секундного диапазона, (б) волны многосекундного и минутного диапазонов.

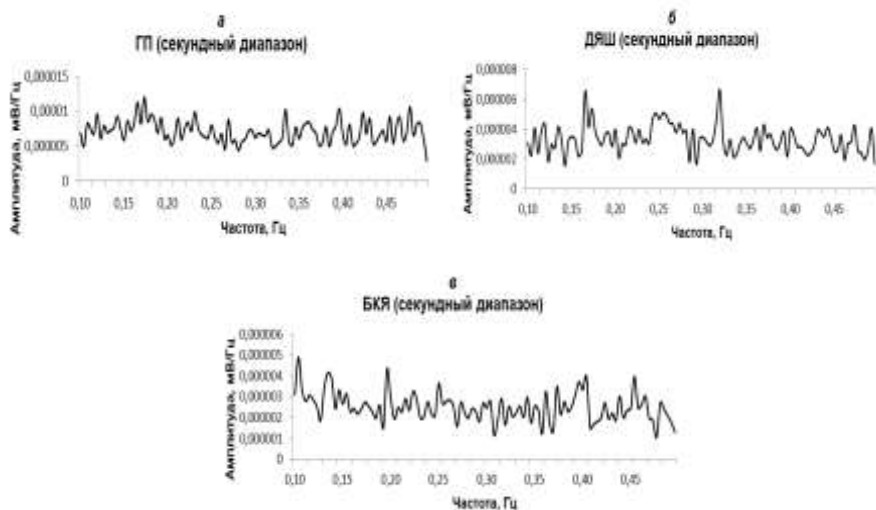


Рисунок 4. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=150$ экспериментов) СМКП секундного диапазона в различных нейромедиаторных центрах головного мозга крыс: (а) голубом пятне, (б) дорсальном ядре шва и (в) базальном крупноклеточном ядре.

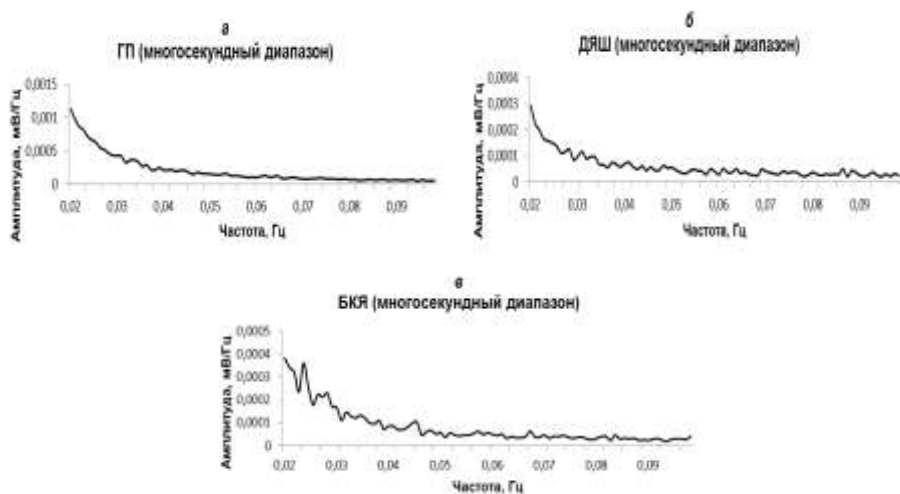


Рисунок 5. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=150$ экспериментов) СМКП многосекундного диапазона в различных нейромедиаторных центрах головного мозга крыс: (а) голубом пятне, (б) дорсальном ядре шва и (в) базальном крупноклеточном ядре.

Таблица 1. Средние арифметические значения ($M \pm m$) коэффициентов линейной корреляции фоновых нативных записей (по данным $n=150$ экспериментов) различных диапазонов СМКП в парах ГП-ПЗК-ПСК-ВК; ДЯШ-ПЗК-ПСК-ВК; БКЯ-ПЗК-ПСК-ВК.

Нейромедиаторный центр	Диапазоны СМКП					
	Секундные волны			Многосекундные и минутные волны		
	ПЗК	ПСК	ВК	ПЗК	ПСК	ВК
ГП	0,24	0,22	0,14	0,64	0,63	0,61
ДЯШ	0,28	0,24	0,14	0,63	0,65	0,60
БКЯ	0,25	0,20	0,17	0,64	0,57	0,45

3.2. Модулирующие влияния голубого пятна (*locus coeruleus*) на динамику сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры

Установлено, что электростимуляция голубого пятна (ГП) оказывает выраженные влияния на динамику различных диапазонов сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП) в первичных корковых сенсорных представительствах по сравнению со спектральными характеристиками СМКП, предшествовавшими электростимуляции *locus coeruleus* (таб. 2).

Выявлены статистически значимые перестройки исключительно многосекундных СМКП в первичной зрительной коре, в диапазоне от 0,0167 до 0,04 Гц после электростимуляции ГП (рис. 7, а). Тогда как электростимуляция ГП не вызывала статистически значимых перестроек секундных и минутных СМКП в ПЗК.

Также было обнаружено, что электрическая стимуляция ГП оказывает выраженные влияния на динамику СМКП в первичной слуховой коре. Подобные влияния проявлялись в ПСК в виде статистически значимых перестроек секундных волн в диапазоне частот от 0,2 до 0,3 Гц (рис. 6, б) и многосекундных колебаний потенциалов в полосе частот от 0,0167 до 0,043 Гц (рис. 7, б) после контактной электростимуляции ГП. В тех же условиях наблюдаемый статистически значимых изменений динамики минутных волн в ПСК не наблюдалось.

Кроме того, было выявлено, что ГП оказывает существенные модулирующие влияния на текущую динамику СМКП во вкусовой коре мозга (рис. 6, в, и 7, в). Подобные влияния проявлялись в виде перестроек секундных волн преимущественно в диапазоне от 0,1 до 0,15 Гц и многосекундных волн в диапазоне частот от 0,0167 до 0,048 Гц при неизменном характере динамики минутных волн в тех же условиях наблюдения.

Таблица 2. Величины статистической значимости отличий суммарных арифметически усредненных графиков спектральной мощности различных диапазонов сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП) первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры до и после контактной электрической стимуляции голубого пятна.

Структура головного мозга	Статистическая значимость отличий паттернов спектральной мощности СМКП до и после контактной электрической стимуляции голубого пятна		
	Секундные СМКП	Многосекундные СМКП	Минутные СМКП
Первичная зрительная кора	$p=0,9973$	$p=0,0117$	$p=0,1769$
Первичная слуховая кора	$p=0,0074$	$p=0,0001$	$p=0,6193$
Вкусовая кора	$p=0,0031$	$p=0,0037$	$p=0,1243$

Примечание: *жирным курсивом* выделены статистически значимые отличия.

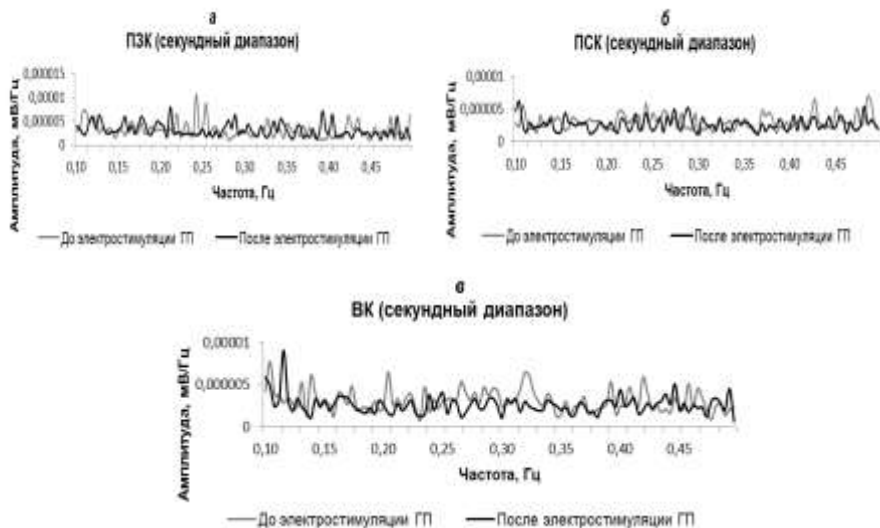


Рисунок 6. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП секундного диапазона первичных корковых представителей (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции голубого пятна.

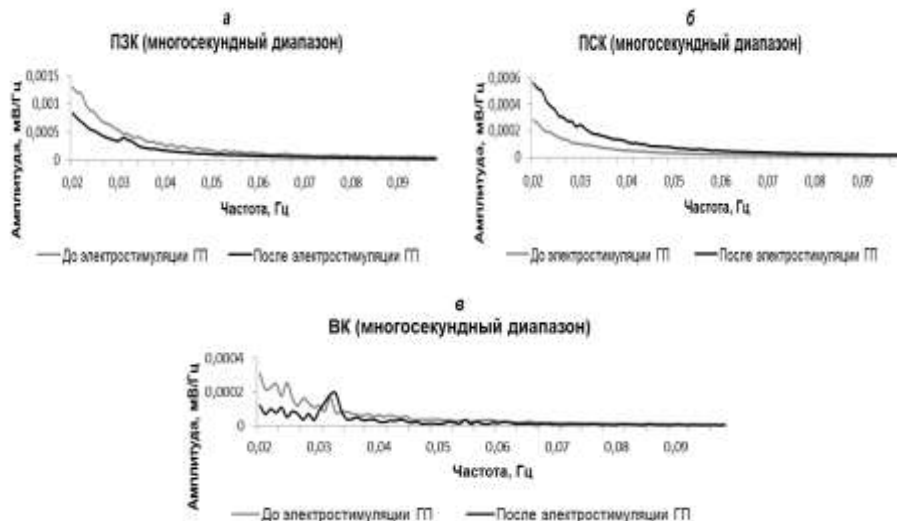


Рисунок 7. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП многосекундного диапазона первичных корковых представителей (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции голубого пятна.

3.3. Модулирующие влияния дорсального ядра шва (nucleus raphe dorsalis) на динамику сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры

Установлено, что активация дорсального ядра шва (ДЯШ) вследствие его контактной электростимуляции оказывает выраженные комплексные, в ряде случаев, разнонаправленные статистически значимые эффекты на динамику преимущественно многосекундных сверхмедленных колебаний потенциалов (СМКП) первичных корковых сенсорных представительств головного мозга, по сравнению с характером СМКП, предшествовавшим электростимуляции.

На уровне первичной зрительной коры после контактной электростимуляции ДЯШ были обнаружены статистически значимые перестройки многосекундных СМКП, которые проявлялись как нарастание спектральной мощности многосекундных волн в диапазоне от 0,0167 до 0,042 Гц (рис. 9, *a* и таб. 3). В то же время электростимуляция дорсального ядра шва не вызывала статистически значимых перестроек динамики секундных и минутных волн в этой структуре.

Аналогичная тенденция была обнаружена при анализе эффектов электростимуляции дорсального ядра шва на динамику СМКП в области первичной слуховой коры, что проявлялось статистически значимым нарастанием спектральной мощности многосекундных волн в первичной слуховой коре в диапазоне частот от 0,0167 до 0,045 Гц (рис. 9, *б* и таб. 3), тогда как статистически значимые изменения амплитудно-частотных характеристик секундных и минутных волн в первичной слуховой коре в тех же условиях наблюдения отсутствовали.

Также выявлено, что дорсальное ядро шва оказывает существенные модулирующие влияния на СМКП в области вкусовой коры, что проявляется статистически значимым увеличением спектральной мощности секундных (от 0,1 до 0,23 Гц) и снижением спектральной мощности многосекундных (от 0,0167 до 0,04 Гц) колебаний после электростимуляции дорсального ядра шва (рис. 8, *в*; и 9, *в*), тогда как динамика минутных волн не претерпевала в ВК статистически значимых перестроек в тех же условиях наблюдений.

Таблица 3. Величины статистической значимости отличий суммарных арифметически усредненных графиков спектральной мощности различных диапазонов сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры до и после контактной электрической стимуляции дорсального ядра шва.

Структура головного мозга	Статистическая значимость отличий паттернов спектральной мощности СМКП до и после контактной электрической стимуляции дорсального ядра шва		
	Секундные СМКП	Многосекундные СМКП	Минутные СМКП
Первичная зрительная кора	$p=0,3406$	$p<0,00001$	$p=0,074$
Первичная слуховая кора	$p=0,8718$	$p<0,00001$	$p=0,2205$
Вкусовая кора	$p=0,0064$	$p=0,0083$	$p=0,449$

Примечание: *жирным курсивом* выделены статистически значимые отличия.

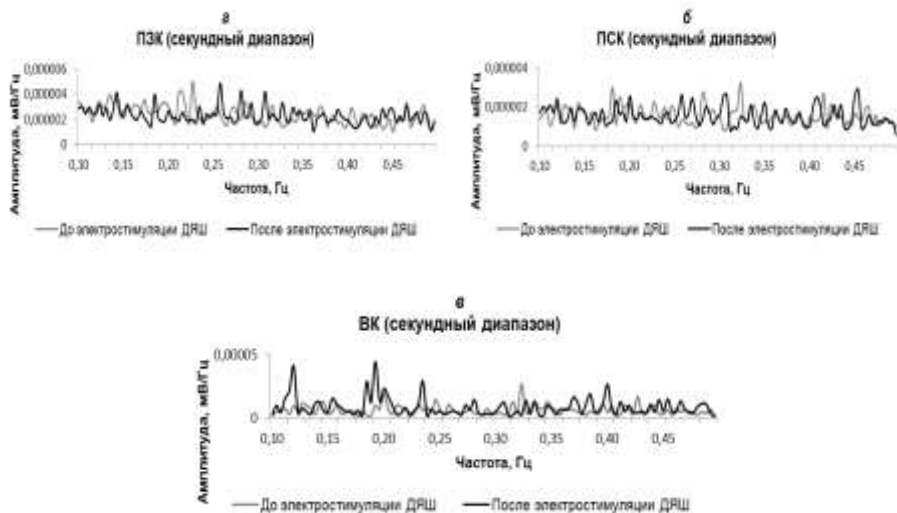


Рисунок 8. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП секундного диапазона первичных корковых представительств (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции дорсального ядра шва.

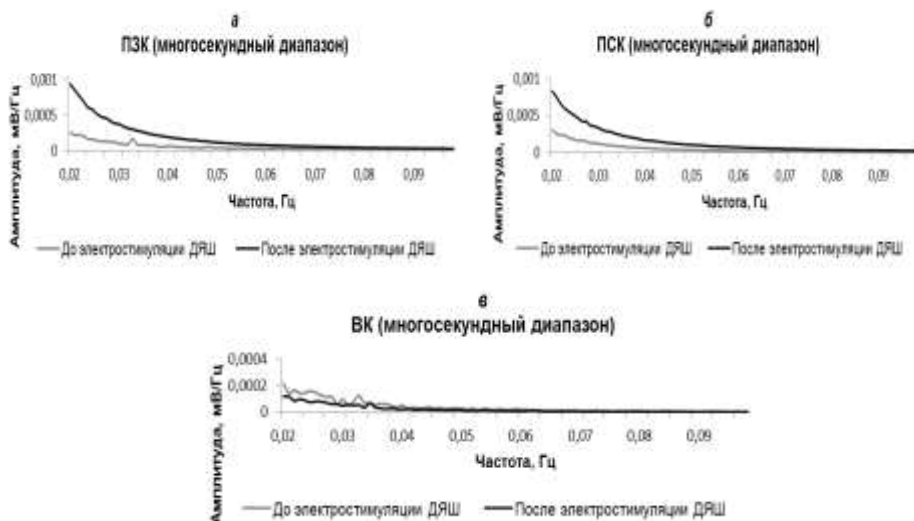


Рисунок 9. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП многосекундного диапазона первичных корковых представительств (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции дорсального ядра шва.

3.4. Модулирующие влияния базального крупноклеточного ядра (*nucleus basalis magnocellularis*) на динамику сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры

Выявлено, что активация базального крупноклеточного ядра (БКЯ) вследствие его контактной электростимуляции оказывает выраженные сложные статистически значимые эффекты на динамику секундных и многосекундных сверхмедленных колебаний потенциалов первичных корковых сенсорных представительства головного мозга.

В первичной зрительной коре после электростимуляции базального крупноклеточного ядра были обнаружены статистически значимые перестройки паттернов секундных волн в диапазоне от 0,1 до 0,2 Гц (рис. 10, *а* и таб. 4), а также многосекундных волн преимущественно в диапазоне от 0,0167 до 0,047 Гц (рис. 11, *а* и таб. 4) в виде снижения их спектральной мощности после электростимуляции базального крупноклеточного ядра. В то же время электрическая активация базального крупноклеточного ядра не оказывала статистически значимых влияний на динамику минутных волн в первичной зрительной коре.

Анализ влияний *nucleus basalis magnocellularis* на различные диапазоны СМКП первичной слуховой коры позволил выявить, что электростимуляция указанного ядра вызывала изменение динамики исключительно многосекундных волн в первичной слуховой коре в виде снижения их спектральной мощности в доминирующем диапазоне частот от 0,0167 до 0,038 Гц (рис. 11, *б* и таб. 4). При этом следует отметить, что статистически значимые изменения динамики секундных и минутных волн в первичной слуховой коре в тех же условиях наблюдения отсутствовали.

Также выявлено, что базальное крупноклеточное ядро оказывает существенные модулирующие влияния на текущую динамику СМКП в области вкусовой коры, что проявлялось в виде статистически значимого снижения спектральной мощности секундных волн преимущественно в диапазоне от 0,1 до 0,12 Гц (рис. 10, *в* и таб. 4). В то же время электрическая активация базального крупноклеточного ядра не оказывала статистически значимых влияний на динамику многосекундных и минутных волн во вкусовой коре.

Таблица 4. Величины статистической значимости отличий суммарных арифметически усредненных графиков спектральной мощности различных диапазонов сверхмедленных колебаний потенциалов первичной зрительной, слуховой и вкусовой коры до и после контактной электрической стимуляции базального крупноклеточного ядра.

Структура головного мозга	Статистическая значимость отличий паттернов спектральной мощности СМКП до и после контактной электрической стимуляции базального крупноклеточного ядра		
	Секундные СМКП	Многосекундные СМКП	Минутные СМКП
Первичная зрительная кора	<i>$p=0,0355$</i>	<i>$p<0,00001$</i>	$p=0,5914$
Первичная слуховая кора	$p=0,3958$	<i>$p=0,0367$</i>	$p=0,6273$
Вкусовая кора	<i>$p=0,0029$</i>	$p=0,8041$	$p=0,6886$

Примечание: *жирным курсивом* выделены статистически значимые отличия.

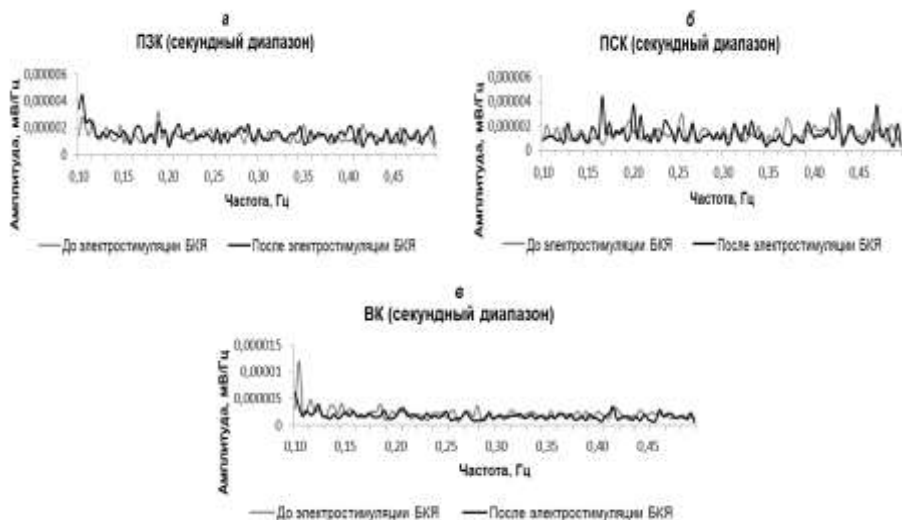


Рисунок 10. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП секундного диапазона первичных корковых представителей (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции базального крупноклеточного ядра.

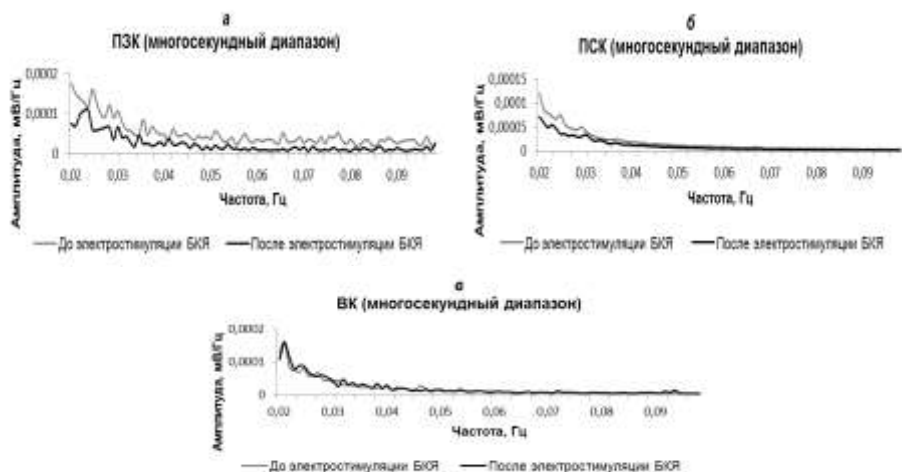


Рисунок 11. Суммарные арифметически усредненные спектрограммы (по данным $n=50$ экспериментов) СМКП многосекундного диапазона первичных корковых представителей (а) зрительной, (б) слуховой и (в) вкусовой сенсорных систем до и после контактной электрической стимуляции базального крупноклеточного ядра.

Обсуждение полученных результатов

Обобщение полученных результатов позволяет выделить наиболее важные моменты для их обсуждения в контексте модулирующих влияний нейромедиаторных центров на СМКП первичной зрительной коры (ПЗК), первичной слуховой коры (ПСК) и вкусовой коры (ВК).

Во-первых, впервые в условиях хронического эксперимента в состоянии покоя (т.е. при отсутствии сенсорных, электрических и иных воздействий) была обнаружена спонтанная эндогенная ритмическая сверхмедленная биоэлектрическая активность в основных нейромедиаторных центрах головного мозга: норадренергической системе – голубом пятне (ГП), серотонинергической системе – дорсальном ядре шва (ДЯШ) и в холинергической системе – базальном крупноклеточном ядре (БКЯ). Указанная активность была представлена различными диапазонами (секундными, многосекундными и минутными СМКП), а также характеризовалась средними положительными значениями корреляционных связей многосекундных и минутных СМКП в системах ГП-ПЗК, ГП-ПСК, ГП-ВК; ДЯШ-ПЗК, ДЯШ-ПСК, ДЯШ-ВК и БКЯ-ПЗК, БКЯ-ПСК, БКЯ-ВК, на фоне низких положительных корреляционных связей секундных волн в этих системах.

Во-вторых, выявлены сложные комплексные модулирующие влияния нейромедиаторных центров (ГП, ДЯШ, БКЯ) на динамику СМКП и функциональное состояние ПЗК, ПСК и ВК. Указанные влияния проявлялись статистически значимыми перестройками спектральной мощности как секундных, так и многосекундных СМКП в первичных корковых представительствах зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем. При отсутствии перестроек амплитудно-частотных характеристик минутных сверхмедленных колебаний потенциалов.

Полученные данные косвенно сопоставимы с существующими литературными данными о существовании плотной восходящей моносинаптической сети терминалей от ГП, ДЯШ и БКЯ к различным отделам коры больших полушарий, в том числе к ПЗК, ПСК и ВК (Nagai et al., 1981; Кратин, Сотниченко, 1987; Everitt et al., 1987; Robbins et al., 1989; Dimova, Usunoff, 1989; Dreher et al., 1990; Huerta, Kaas, 1990; Yamamoto, Kitamura, 1990; Norita et al., 1991; Morecraft, Geula, Mesulam, 1992; Morecraft, Geula, Mesulam, 1992; Steele, Weller, 1993; Waterhouse et al., 1993; Liu et al., 1994; Kolmac, Mitrofanis, 2000; Weller et al., 2002; Horvath et al., 2003; Janusonis et al., 2003; Blasiak, Lewandowski, 2003; Santiago, Shammah-Lagnado, 2005; Budinger et al., 2008; Leung, 2009; Santiago, Shammah-Lagnado, 2005; Zaborszky et al., 2008). С учетом этих представлений следует констатировать существование нейроанатомических предпосылок тесной взаимосвязи и, следовательно, возможности взаимодействий между ГП, ДЯШ и БКЯ, с одной стороны и ПЗК, ПСК и ВК, с другой. В этой связи, вполне объяснимы выявленные в настоящем исследовании эффекты, возникающие вследствие электростимуляции изученных нейромедиаторных центров, что проявлялось изменением динамики СМКП в первичных сенсорных отделах неокортекса. На основании полученных данных, можно предположить, что для нейронных популяций ГП, ДЯШ и БКЯ даже в состоянии покоя характерна эндогенная сверхмедленная ритмическая активность различных диапазонов, при этом многосекундные и минутные волны в ПЗК, ПСК и ВК тесно сопряжены и/или обусловлены полностью или частично аналогичной активностью в ГП, ДЯШ и БКЯ. Все это указывает на наличие постоянных фоновых взаимодействий (так называемой «дежурной связи») между нейромедиаторными центрами и первичными сенсорными отделами коры больших полушарий даже в условиях отсутствия сенсорной стимуляции.

В этом контексте представляют интерес данные, раскрывающие особенности подобных взаимодействий. В современной литературе накоплено значительное количество сведений о влиянии функциональной активации/инактивации ГП, ДЯШ и БКЯ на состояние нейронов неокортекса, что проявляется изменением концентрации нейромедиаторов: норадреналина, серотонина и ацетилхолина, соответственно, а также

разнонаправленными эффектами на уровень возбудимости нейронов коры больших полушарий, проявлявшимися возбуждающими, тормозными, тормозно-возбуждающими и возбуждающе-тормозящими ответами нейронов неокортекса (Alezark et al., 1975; Buzsaki et al., 1988; Follett, Gebhart, 1992; Wenk, 1997; Fonoff et al., 1999; Blasiak, Lewandowski, 2003; Juckel et al., 2008; Wutzler et al., 2008; Eschenko et al., 2012). Эти данные литературы также сопоставимы с полученными в настоящем исследовании результатами о сложных, комплексных, разнонаправленных эффектах активации ГП, ДЯШ и БКЯ на спектральные характеристики секундных и многосекундных СМКП в ПЗК, ПСК и ВК. Здесь необходимо упомянуть о результатах работ нашей лаборатории, посвященных анализу функционального значения секундных, многосекундных и минутных СМКП в высших первичных корковых представительствах зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем (ПЗК, ПСК, ВК). В частности, ранее было установлено, что секундные СМКП тесно связаны в этих структурах с нейрофизиологическими механизмами переработки сенсорной информации, а одним из подобных механизмов может быть динамическая регуляция характеристик рецептивных полей нейронов зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем: пространственно-временных зрительных, амплитудно-частотных акустических, широты и «остроты» вкусовых настроек (цит. по Filippov, 2003; Filippov et al., 2004, 2007; Filippov, Frolov, 2005; Филиппов и др., 2006 а, б, 2012; Филиппов, 2007 а, б). Многосекундные волны отражают флюктуации общего уровня возбудимости нейронов ПЗК, ПСК и ВК, что может лежать в основе процессов сенсорного внимания (зрительного, слухового и вкусового), а периодические флюктуации в многосекундном диапазоне могут объяснять соответствующие по своим временным характеристикам спонтанные колебания уровня чувствительности (порога различения и порога ощущения), выявленные в ряде исследований для различных сенсорных систем (цит. по Filippov, 2003; Filippov et al., 2004, 2007; Filippov, Frolov, 2005; Vanhatalo et al., 2005; Филиппов и др., 2006 а, б, 2012; Филиппов, 2007 а, б). Тогда как минутные волны СМКП сопряжены с уровнем энергетического обмена (соотношением между уровнем дыхания и фосфорилированием) в ткани головного мозга (Бородкин и др., 1979) и не связаны с процессами переработки зрительной, слуховой и/или вкусовой сенсорной информации (Filippov, 2003; Filippov et al., 2004, 2007; Filippov, Frolov, 2005; Филиппов и др., 2006 а, б, 2012; Филиппов, 2007 а, б).

На основе этих данных, развивая выдвинутое предположение, можно сделать заключение о комплексном сложном, зачастую разнонаправленном характере влияний ГП, ДЯШ и БКЯ на специфические нейрофизиологические механизмы переработки сенсорной информации в ПЗК, ПСК и ВК (отражающиеся статистически значимыми перестройками секундных волн), а также на периодические колебания уровня возбудимости нейронов неокортекса (отражающиеся статистически значимыми перестройками многосекундных волн). По-видимому, ГП, ДЯШ и БКЯ модулируют таким образом как динамические свойства рецептивных полей сенсорных нейронов коры больших полушарий, так и оказывают выраженный регуляторный эффект в отношении процессов сенсорного внимания (зрительного, слухового и вкусового). При этом, в большей степени нейромедиаторные центры даже в состоянии покоя вовлечены именно в регуляцию общего уровня возбудимости и сенсорного внимания, что доказывается положительной средней степенью корреляции многосекундных СМКП системах ГП-ПЗК, ГП-ПСК, ГП-ВК; ДЯШ-ПЗК, ДЯШ-ПСК, ДЯШ-ВК и БКЯ-ПЗК, БКЯ-ПСК, БКЯ-ВК, развертывающихся на фоне положительных низких корреляционных связей секундных волн в этих системах.

Представляется оправданным упоминание о том, что в современной литературе отсутствует единая точка зрения о том, к каким системам следует относить ГП, ДЯШ и БКЯ – одни авторы рассматривают их как компоненты неспецифических восходящих активирующих систем головного мозга (Кратин, Сотниченко, 1987), другие приводят аргументы, свидетельствующие о высокой степени их специфичности – как

функциональной, так и топографо-морфологической (Cransac et al., 1998; Moucha et al., 2005; Miasnikov, Chen, Weinberger, 2008; Salgado et al., 2011). С учетом присутствия в ГП, ДЯШ и БКЯ сенсорных нейронов, чувствительных к зрительным, слуховым, вкусовым, тактильным, болевым, обонятельным стимулам (Кратин, Зубкова, 1982; Кратин, Сотниченко, 1987; Liddell et al., 2005; Luan et al., 2011), а также принимая во внимание полученные нами данные о характерных стимул-зависимых перестройках спектральных паттернов СМКП в этих ядрах при действии зрительных, слуховых и вкусовых стимулов (Филиппов, Кребс, Пугачев 2010), основываясь на результатах настоящей работы и анализе существующей литературы, можно предложить следующую рабочую гипотезу о механизмах модулирующих влияний ГП, ДЯШ и БКЯ на функциональное состояние ПЗК, ПСК и ВК. В соответствии с ней, ГП, ДЯШ и БКЯ, являясь смешанными специфически-неспецифическими системами, располагают популяциями моно-, би- и полисенсорных нейронов. В условиях покоя, при отсутствии сенсорной стимуляции, ГП, БКЯ и ДЯШ за счет их спонтанной эндогенной ритмической активности вовлечены преимущественно в регуляцию/модуляцию сенсорного внимания и уровня активации сенсорных отделов неокортекса, что отражается текущей динамикой многосекундных СМКП в этих структурах ЦНС. При действии на организм сенсорных стимулов различной модальности, ГП, ДЯШ и БКЯ способны к модуляции не только уровня глобальной возбудимости и сенсорного внимания, но и могут оказывать сложные разнонаправленные регуляторные эффекты на специфические нейрофизиологические процессы переработки сенсорной информации в ПЗК, ПСК и ВК за счет соответствующих перестроек секундных СМКП, сопряженных с регуляцией динамических свойств рецептивных полей популяций сенсорных нейронов неокортекса. Наконец, будучи ведущими элементами активирующих систем головного мозга, ГП, ДЯШ и БКЯ через модуляцию различных диапазонов СМКП, тесно сопрягают процессы переработки сенсорной информации с общим уровнем функционального состояния головного мозга, степенью его активации, эмоциональным состоянием, циклом бодрствование-сон и др. Все это позволяет сделать вывод о том, что для переработки сенсорной информации в ЦНС участие нейромедиаторных центров чрезвычайно важно и, очевидно, является необходимой составляющей для адекватного восприятия, анализа, переработки сенсорной информации и восприятия окружающей среды. По-видимому, нарушение подобных регуляторных влияний со стороны ГП, ДЯШ и БКЯ при патологических состояниях, с учетом существующих данных о вовлеченности этих ядер в патогенез таких процессов как расстройства сна, депрессивные расстройства, эпилепсия, болезни Альцгеймера и Паркинсона, острый и хронический стресс-синдром (Berdiev et al., 2007; Swarowsky et al., 2008; Wai et al., 2009; Grothe et al., 2010; Hoveida et al., 2011; Bohnen, Albin, 2011; Son et al., 2012) может объяснять возникновение разнообразных сенсорных расстройств – от нарушений восприятия сенсорных стимулов до галлюцинаторных состояний в этих условиях.

В заключение, следует упомянуть о необходимости дальнейшей комплексной экспериментальной проверки этой рабочей гипотезы, которая представляет интерес, как для нейрофизиологии сенсорных систем, так и для патофизиологии, неврологии и психиатрии. Также правомерно сделать вывод о необходимости продолжения исследований роли СМКП и вклада различных нейромедиаторных систем ЦНС в механизмы переработки сенсорной информации, что позволит глубже понять принципы деятельности не только центральных отделов сенсорных систем, но и других структур головного мозга, роль которых (к сожалению) зачастую по-прежнему рассматривается как второстепенная по отношению к центральным таламокортикальным представительствам, либо остается неизученной вообще.

ВЫВОДЫ

1. В различных условиях наблюдений в ГП (центре норадренергической системы), ДЯШ (центре серотонинергической системы) и в БКЯ (центре ацетилхолинергической системы) была выявлена сложноорганизованная спонтанная сверхмедленная активность в виде постоянного присутствия в этих структурах секундных (0,1-0,33 Гц), многосекундных (0,0167-0,047 Гц) и минутных (с частотами менее 0,006 Гц) СМКП.

2. Установлены достоверные положительные средние значения корреляционных связей ($0,45 < r < 0,65$), характерные для спонтанной динамики многосекундных и минутных СМКП (с частотами менее 0,047 Гц) в функциональных системах ГП-ПЗК, ГП-ПСК, ГП-ВК; ДЯШ-ПЗК, ДЯШ-ПСК, ДЯШ-ВК; БКЯ-ПЗК, БКЯ-ПСК, БКЯ-ВК у животных в состоянии покоя.

3. Продемонстрировано, что электростимуляция ГП оказывала выраженные комплексные разнонаправленные модулирующие влияния на спонтанную динамику СМКП секундного диапазона в ПСК и ВК, а также на спектральные характеристики многосекундных волн в ПЗК, ПСК и ВК, при отсутствии статистически значимых изменений СМКП минутного диапазона во всех изученных первичных корковых представительств сенсорных систем в тех же условиях.

4. Обнаружено, что электрическая стимуляция ДЯШ вызывала статистически значимые комплексные перестройки амплитудно-частотных характеристик спектральных паттернов секундных СМКП в ВК, многосекундных СМКП в ПЗК, ПСК и ВК, при отсутствии перестроек динамики минутных волн в ПЗК, ПСК и ВК, что указывает на существование комплексных модулирующих влияний ДЯШ на СМКП высших первичных корковых отделов зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем.

5. Получены доказательства того, что активация БКЯ вследствие его контактной электростимуляции, оказывала выраженные комплексные модулирующие влияния на спектральные характеристики различных диапазонов СМКП в первичных корковых представительств сенсорных систем – на динамику секундных волн в ПЗК и ВК, а также на свойства многосекундных волн в ПЗК и ПСК, при этом перестройки минутных волн указанных отделов коры в тех же условиях наблюдения отсутствовали.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ОТРАЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ АВТОРА:

Статьи в российских рецензируемых научных журналах, входящих в список рекомендованных ВАК РФ

1. Кребс А.А. Сверхмедленная биоэлектрическая активность структур слуховой системы головного мозга /И.В. Филиппов, А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Сенсорные системы. – 2006. – Т. 20. – №3. – С. 238-244.
2. Кребс А.А. Модулирующие влияния стволовых ядер на сверхмедленную биоэлектрическую активность первичной слуховой коры головного мозга /И.В. Филиппов, А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Сенсорные системы. – 2007. – Т. 21. – № 3. – С. 237-245.
3. Кребс А.А. Сверхмедленные колебания потенциалов центральных представительств вкусовой системы головного мозга крыс при действии различных вкусовых стимулов /И.В. Филиппов., А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Сенсорные системы. – 2008. – Т. 22. – №2. – С. 162-174.
4. Кребс А.А. Нейромедиаторные центры в регуляции сверхмедленной биоэлектрической активности первичных корковых сенсорных представительств мозга /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов, Р.М. Худоерков, П.М. Маслоков, М.С. Коротаева //Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ). – 2011. – Т. 17. – № 2. – С. 153-154.

Статьи в иностранных рецензируемых научных журналах, включенных в системы цитирования (библиографические базы) Chemical Abstracts, PubMed, Scopus

5. Krebs A.A. Dynamics of infraslow potentials in the primary auditory cortex: Component analysis and contribution of specific thalamic-cortical and non-specific brainstem-cortical influences /I.V. Filippov, W.C. Williams, A.A. Krebs, K.S. Pugachev //Brain Research. – 2008. – V 1219. – P. 66-77. (Журнал включен в системы цитирования Chemical Abstracts, PubMed, Scopus).

Публикации в сборниках материалов научных конференций, сборниках статей и тезисы докладов

6. Кребс А.А. Сверхмедленные колебания потенциалов в первичной слуховой коре и медиальном колленчатом теле в тишине и при фоностимуляции /А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Вестник Российского государственного медицинского университета (РГМУ). – 2005. – №3(42). – С. 176-177.
7. Кребс А.А. Функциональное значение сверхмедленной биоэлектрической активности слуховой системы головного мозга /И.В. Филиппов, А.В. Елфимов, А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Журнал вестник молодых ученых (приложение к серии Науки о жизни). Физиология и медицина. Сборник материалов Всероссийской конференции молодых исследователей. – С. – Петербург. – 2005. – С. 127.
8. Кребс А.А. Влияние стволовых структур на изменения динамики сверхмедленных колебаний потенциалов в первичной зрительной и слуховой коре /А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Журнал Вестник Российского государственного медицинского университета (РГМУ). – №2(55). – 2007. – С. 18-19.
9. Кребс А.А. Сверхмедленные колебания потенциалов вкусовой системы головного мозга и их функциональное значение /А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Вестник РГМУ. –

- №2(61). – 2008. – Материалы 3-ей Международной (12-ой Всероссийской) Пироговской студенческой научной конференции. – Москва. – С. 300.
10. Кребс А.А. Роль различных нейромедиаторных центров в регуляции сверхмедленной активности первичных корковых представительств сенсорных систем головного мозга /А.А. Кребс, И.В. Филиппов, К.С. Пугачев //Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 65-летию ЯГМА. – 2009г. – С. 48.
 11. Кребс А.А. Динамика изменений сверхмедленных колебаний потенциалов первичных сенсорных представительств коры головного мозга в ответ на стимуляцию некоторых нейромедиаторных центров /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов //Материалы XIII Школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, г. Москва, 14-16 октября 2009 г. – Учреждение Российской академии наук Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. – С. 54.
 12. Кребс А.А. Влияния различных нейромедиаторных центров на сверхмедленную активность первичных корковых представительств сенсорных систем головного мозга /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов //Материалы второй международной дистанционной научной конференции «Инновации в медицине (ИНОМЕТ-2009)», г. Курск. – 2009 г.
 13. Кребс А.А. Сверхмедленная биоэлектрическая активность структур зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем головного мозга крыс и ее функциональное значение /К.С. Пугачев, А.А. Кребс, И.В. Филиппов //Материалы XII Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина, Санкт-Петербург. – СПбГУ. – 2009 г.
 14. Кребс А.А. Динамика сверхмедленной биоэлектрической активности нейромедиаторных центров при действии сенсорных стимулов различных модальностей /А.А. Кребс, И.В. Филиппов, К.С. Пугачев //Физиология адаптации: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции, г. Волгоград, 22–24 июня 2010 г. //Волгоград. - Волгоградское научное издательство. – 2010. – С. 35-7.
 15. Кребс А.А. Участие нейромедиаторных центров в регуляции сверхмедленной активности высших корковых представительств сенсорных систем головного мозга /И.В. Филиппов, К.С. Пугачев, А.А. Кребс //Физиология адаптации: Материалы 2-й Всероссийской научно-практической конференции, г. Волгоград, 22–24 июня 2010 г. //Волгоград. – Волгоградское научное издательство. – 2010. – С. 45-7.
 16. Кребс А.А. Динамика сверхмедленной биоэлектрической активности нейромедиаторных центров при действии сенсорных стимулов различных модальностей /К.С. Пугачев, А.А. Кребс, И.В. Филиппов //Актуальные вопросы медицинской науки: Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 1000-летию г. Ярославля. – Ярославль. – ООО «ЯрМедиаГруп». – 2010. – С. 53.
 17. Кребс А.А. Некоторые механизмы регуляции сверхмедленной активности первичных корковых представительств зрительной, слуховой и вкусовой сенсорных систем головного мозга /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов //Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные направления в исследовании функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга», Москва, 2-3 декабря 2010 г. – М.– Научный мир. – 2010. – С. 394-396.
 18. Кребс А.А. Участие нейромедиаторных центров головного мозга в изменении функциональных состояний корковых отделов сенсорных систем /А.А. Кребс, И.В.

- Филиппов, К.С. Пугачев //Тезисы докладов VIII Всероссийской конференции «Нейроэндокринология-2010», 20-22 апреля 2010 г. – С.Пб. – Издательство «Олимп-СПб» – 2010. – С. 81-82.
19. Кребс А.А. Вклад сверхмедленной управляющей системы головного мозга в процессы переработки информации сенсорными системами /И.В. Филиппов, А.А. Кребс, К.С. Пугачев //Материалы IV Международной конференции молодых ученых медиков, Курск, 25-26 февраля 2010 г. – Том III. – Курск. – Издательство ГОУ ВПО КГМУ Росздрава. – 2010. – С. 309-311.
 20. Кребс А.А. Вклад нейромедиаторных центров в регуляцию функциональных состояний корковых представительств сенсорных систем головного мозга /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов //Материалы Тринадцатой Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей «Человек и его здоровье». – С. Петербург. – 2010 г. – С. 97-98.
 21. Krebs A.A. Neuromodulation of infraslow brain potentials in the primary sensory cortical areas by the influences of noradrenergic, serotonergic, and cholinergic neurotransmission systems /A.A. Krebs, I.V. Filippov //Programme and Abstract Book of World Congress of Neurotechnology, Rome, Italy, October 12-14, 2010. – P. 72.
 22. Кребс А.А. Компонентный анализ сверхмедленных колебаний потенциалов в первичных корковых представительствах сенсорных систем головного мозга /А.А. Кребс, К.С. Пугачев, И.В. Филиппов, В.Е. Варенцов //Материалы X Всероссийской молодежной научной конференции «физиология человека и животных от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар. – 2011. – С. 178-180.
 23. Кребс А.А. Динамика сверхмедленных колебаний потенциалов нейромедиаторных центров головного мозга при действии различных сенсорных стимулов /А.А. Кребс, Пугачев К.С., Варенцов В.Е //Журнал Вестник Российского государственного медицинского университета (РГМУ), № 1, 2011. С. 175.
 24. Кребс А.А. Эндогенная сверхмедленная биоэлектрическая ритмическая активность различных нейромедиаторных центров головного мозга /А.А. Кребс, И.В. Филиппов, К.С. Пугачев //Материалы XI Всероссийской молодежной научной конференции «физиология человека и животных от эксперимента к клинической практике». – Сыктывкар. – 2012. – С. 117-120.
 25. Кребс А.А. Новый метод оценки функциональных состояний корковых представительств сенсорных систем головного мозга человека /А.А. Кребс, Пугачев К.С., Варенцов В.Е //Вестник РГМУ, Специальный выпуск №1. – Материалы VII Международной (XVI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. – Москва. – 2012 г. – С. 129, 266.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

БКЯ – базальное крупноклеточное ядро (nucleus basalis magnocellularis)

ВК – вкусовая кора

ГП – голубое пятно (locus coeruleus)

Гц – Герц

ДЯШ – дорсальное ядро шва (nucleus raphe dorsalis)

мВ – милливольт

ПЗК – первичная зрительная кора

ПСК – первичная слуховая кора

СМКП – сверхмедленные колебания потенциалов

ЦНС – центральная нервная система

Подписано в печать 10 сентября 2012 г.
Формат 60x84 1/16. Объем 1,4 п.л. Тираж 100 экз.