

УДК 616.831.45–001.1/.3:612.82

**ОТРАЖЕНИЕ СТРЕССОРНОГО  
СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА В ПАТТЕРНАХ  
ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ ОТДЕЛЬНЫХ  
НЕЙРОНОВ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА,  
ФУНКЦИОНАЛЬНО ОБЪЕДИНЕННЫХ  
В ПИЩЕВОЙ ЦЕНТРЕ**

Л.И. Корытов, М.И. Сусликова

Иркутский государственный медицинский университет  
E-mail: KorytovLI@yandex.ru, smibalis2@rambler.ru

**Корытов Леонид Иннокентьевич**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета.  
E-mail: KorytovLI@yandex.ru  
Область научных интересов: физиология висцеральных систем, физиология адаптационных процессов.

**Сусликова Мария Игоревна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры нормальной физиологии Иркутского государственного медицинского университета.

E-mail: smibalis2@rambler.ru  
Область научных интересов: физиология висцеральных систем, физиология адаптационных процессов.

Путем использования микроэлектродной методики, регистрирующей аппаратуру, компьютерного анализа межимпульсных интервалов и координат стереотаксического атласа головного мозга кролика впервые в хроническом опыте зарегистрирована импульсная активность отдельных нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса головного мозга кроликов в свободном поведении. Выявлены и проанализированы 4 основных паттерна импульсной активности нейронов изучаемых нервных структур при воздействии бензола, толуола, ксилола и бензина: 1) изменение исходного «голодного» паттерна нейронов, особенно на уровне нейронов латерального гипоталамуса; 2) доминирование на интервальных гистрограммах моды более 1000 мс; 3) периодическое возникновение на интервальных гистрограммах полимодальности, особенно при воздействии толуола и ксилола; 4) наличие диссоциации в импульсной активности нейронов коры и латерального гипоталамуса на фоне доминирования пищевой мотивации. В статье выдвигаются механизмы возникновения каждого паттерна импульсной активности нейронов, функционально объединенных в пищевой центр, в условиях острого стресса, вызванного воздействием органических растворителей.

**Ключевые слова:**

Нейрон, паттерн импульсной активности, кора больших полушарий, гиппокамп, таламус, латеральный гипоталамус, пищевая функциональная система, стресс, органические растворители.

**Актуальность**

Стресс относится к функциональным состояниям организма, которые формируются в нем при воздействии сильных или длительно действующих повреждающих факторов различной природы. Органические растворители – бензол, толуол, ксилол и бензин, относящиеся к группе липофильных веществ, попадая в организм, на уровне клеток вступают в реакции с микросомальными монооксигеназами с генерацией супероксидных радикалов и активацией ПОЛ и поэтому могут выступать как стресс-реализующие факторы [7]. Несмотря на то что Г.Селье [12] считал, что не следует выделять такое понятие, как «специфический стресс» в зависимости от действующего фактора, в данной работе мы используем термин «химический стресс», учитывая некоторую особенность эффектов органических растворителей. Хотя следует отметить, что в многочисленных опубликованных работах используются такие выражения, как «иммобилизационный стресс», «психоэмоциональный стресс», «оксидативный стресс», т. е. указываются факторы, которые относятся к стрессорам, и поэтому употребление выражения «химический стресс» вполне приемлемо. Ввиду того, что любой агент, действующий на организм, обладает как неспецифическими и специфическими эффектами, поэтому в данной работе мы выделяем эти две стороны используемого нами стрессора.

История изучения проблемы стресса насчитывает почти 80 лет. Исследованы изменения различных уровней структур и функции организма при воздействии весьма разнообразных по природе стрессоров. По данной проблеме опубликованы тысячи научных статей, однако работ, посвященных изучению поведения отдельных нейронов различных структур головного мозга в динамике воздействия стрессорных агентов и, в частности, органических растворителей, нет. Такое состояние в какой-то степени объясняется сложностью используемых методических приемов, которые необходимы для проведения соответствующих исследований. В данной работе мы представляем факты, полученные нами в хроническом эксперименте, которые в какой-то степени раскрывают некоторые аспекты решения данной научной проблемы.

### Цель исследования

Целью исследования являлось изучение адаптивных реакций на уровне отдельных нейронов сенсомоторной коры (СМК), гиппокампа (Г), таламуса (Т) и латерального гипоталамуса (ЛГ) на фоне наличия или отсутствия естественной пищевой мотивации при воздействии органических растворителей бензола, толуола, ксилола и бензина-растворителя.

### Методы исследования

Проведены 2 серии опытов на 11 кроликах в свободном поведении с регистрацией импульсной активности отдельных нейронов СМК, Г, Т и ЛГ с использованием одноканальных стеклянных пирексовых микроэлектродов с диаметром кончика 1–5 мкм, заполненных 3 М раствором NaCl. Введение микроэлектрода осуществлялось микроманипулятором, зафиксированным на черепе кролика перед опытом. При введении микроэлектрода в требуемую структуру головного мозга использовали координаты стереотаксического атласа мозга кролика [17]. Координаты в мм: Р = 2,5; I = 2,0; Н = 0–2,0 (кора); Н = 2–4,5 (гиппокамп); Н = 6,5–11,0 (таламус); Н = 14–16 (латеральный гипоталамус). Гистологический контроль положения микроэлектрода производили на послойных срезах мозга фотоэкспресс-методом после окончания эксперимента. Естественная пищевая депривация у животных достигалась 24-часовым голодом без ограничения приема воды. Зарегистрирована и проанализирована импульсная активность 204 нейронов. Регистрация импульсной активности отдельных нейронов СМК, Г, Т и ЛГ осуществлялась с помощью миографа М-440 фирмы «Медикор» (Венгрия) с параллельной записью на магнитную ленту измерительного магнитофона типа 7003 фирмы «Брюль и Кьер» (Дания) с последующим воспроизведением записи на бумажную ленту самописцем Н307. Каждый ОР вводился очень медленно в дозе 20 мг/кг внутривенно. Согласно рекомендациям И.В.Саноцкого и др. [11], путь внутривенного введения ОР в эксперименте целесообразен при изучении механизмов взаимодействия организма с ОР. При ингаляционном введении практически невозможно было бы управлять рукой экспериментатора микроманипулятором с микроэлектродом в герметичной камере. При внутривенном введении исключалась возможность влияния измененного внешнего дыхания при ингаляционном введении ОР на активность нейронов. Статистическая, корреляционная обработка нейрограмм, анализ межимпульсных интервалов активности отдельных нейронов были проведены с использованием компьютерной программы, разработанной в лаборатории общей физиологии функциональных систем НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина РАМН, где, как и в лаборатории кафедры нормальной физиологии Иркутского гос. медуниверситета, был получен фактический материал. Суть анализа временных параметров деятельности нейрона заключалась в изучении пространственно-временных характеристик импульсной активности нейрона мозга у животного в условиях доминирования или отсутствия у него той или иной биологической мотивации [4, 15, 16]. С использованием данного способа представляется возможность судить о вероятностном включении исследуемого нейрона в формирование целенаправленного поведенческого акта при наличии или отсутствии биологически значимой мотивации. Данный методический прием является оптимальным и корректным для изучения функционального состояния нейрона и исследования влияния на организм различных факторов внешней или внутренней среды организма.

### Результаты проведенного исследования

*Первая серия опытов.* Импульсная активность нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса у пищедепривированных кроликов при воздействии органических растворителей.

Анализ межимпульсных интервалов нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа и таламуса показал, что при внутривенном введении бензола через 5–10 минут во всех этих структурах отмечалась смена доминирующих интервалов, характерных для голодных животных, с появлением на интервальных гистограммах дополнительного доминирующего интервала в области 1000 мс, регистрируемого на протяжении 60–90 минут. Появление интервала в области 1000 мс и более указывает на редкую импульсную активность изучаемого нейрона. Степень доминирования данного интервала колебалась на уровне нейронов сенсомоторной коры от 27,2 до 43,7 %, гиппокампа от 11,1 до 22,2 % и таламуса от 12,5 до 40,0 %; таким образом, тормозной эффект был наиболее характерен для нейронов новой коры. При воздействии бензола импульсная активность нейронов коры характеризовалась доминированием моно- и бимодального распределения межимпульсных интервалов в диапазонах 1000; 1–20 и 1000 мс. На уровне нейронов гиппокампа и таламуса выявлялись также межимпульсные интервалы с три- и полимодальным распределением. При введении толуола, а также ксилола, в отличие от бензола, следует выделить 2 характерные особенности для этих ОР. Во-первых, большой набор спектра доминирующих межимпульсных интервалов в различных диапазонах пространственно-временных характеристик импульсной активности сенсомоторной коры, гиппокампа и таламуса; во-вторых, наличие большого процента нейронов с полимодальным распределением межимпульсных интервалов (38,9–63,1 %). При внутривенном введении бензина-растворителя на интервальных гистограммах доминировало би- и тримодальное распределение межимпульсных интервалов, причем с обязательным включением интервалов в диапазонах от 1 до 20 мс и 100–200 мс, которые указывают на наличие пищевой мотивации [15]. Из этого следует, что при воздействии бензина-растворителя в нейронной активности сохраняется пространственно-временная организация паттерна импульсной активности, характерной для пищедепривированных животных. К особенностям изменений межимпульсных интервалов нейронов СМК, Г, Т и ЛГ при воздействии бензина-растворителя следует отнести:

1) наличие на интервальных гистограммах интервалов в диапазоне 20–40 мс, которые, согласно данным Б.В. Журавлева [3], более специфичны для питьевой мотивации;

2) появление у 57,1 % изученных нейронов сенсомоторной коры моды со значением более 1000 мс, т. е. наличие тормозных эффектов в деятельности нейронов.

При воздействии смеси органических растворителей, взятой в равных дозировках каждого ОР, не получены существенные изменения в импульсной активности отдельных нейронов СМК и ЛГ. Нейроны этих мозговых структур на воздействие смеси ОР отвечали тормозным эффектом, причем на уровне новой коры этот эффект проявлялся у 49,9 % изученных нейронов, а нейроны латерального гипоталамуса в 53,5 % случаях сохраняли доминирование моды в диапазонах 1–20 и 100–200 мс, характерной для исходной голодной пищевой мотивации.

*Вторая серия опытов.* Импульсная активность нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса у предварительно накормленных кроликов.

В исследованиях сотрудников НИИ нормальной физиологии РАМН [6, 13] доказано, что удовлетворение доминирующей пищевой мотивации вносит специфические черты в организацию импульсной активности нейронов различных структур головного мозга. В частности, в этих исследованиях показано, что при поляризации анодом постоянного тока области латерального гипоталамуса, пищевом подкреплении нейроны подкорковых структур и нейроны старой и новой коры головного мозга вызывают перестройку паттерна импульсной активности с бимодального распределения (1–20 и 100–200 мс), характерного для мотивации голода, на регулярный ритм следования спайков. На интервальных гистограммах в данном функциональном состоянии, т. е. после приема пищи, доминировало мономодальное распределение межимпульсных интервалов в диапазоне 150 мс.

В данной серии опытов изучены и проанализированы 60 нейронов: при воздействии толуола – 12 нейронов (СМК – 7 и Г – 5); при воздействии бензина-растворителя – 26 нейронов

(СМК – 12 и Г – 14) и при воздействии смеси ОР – 22 нейрона, из них на уровне Т – 9 нейронов и ЛГ – 13 нейронов.

При регистрации исходной импульсной активности изучаемых структур головного мозга предварительно накормленных кроликов у всех нейронов исследуемых структур доминировало мономодальное распределение в области значений 100–200 мс. Процент встречаемости межимпульсного интервала с данной модой колебался от 21,9 до 65,6 %. На уровне нейронов ЛГ периодически регистрировалась также величина межимпульсного интервала, равная 40–60 мс, со степенью выраженности до 31,8 %.

Полученные нами исходные результаты подтверждают данные, полученные ранее сотрудниками НИИ нормальной физиологии в лаборатории общей физиологии функциональных систем (зав. лабораторией профессор Б.В. Журавлев).

При воздействии толуола и бензина-растворителя на интервальных гистограммах у 39 нейронов (31,5 %) СМК и Г не изменился паттерн импульсной потока, т. е. доминирующий межимпульсный интервал, равный 100–200 мс, сохранялся. У 5 нейронов этих же структур проявился тормозной эффект в виде мономодального распределения в диапазоне 1000 мс и более. При воздействии смеси ОР у 6 нейронов ЛГ из 13 изученных мы отмечаем смену мономодального распределения с 40–60 мс на более редкий межимпульсный интервал в диапазоне 100–200 мс.

Наиболее отличительной чертой изменения распределения межимпульсных интервалов у предварительно накормленных животных в сравнении с пищедепривированными животными отмечался малый процент встречаемости полимодального распределения при воздействии толуола. Лишь 2 нейрона СМК имели такой тип распределения межимпульсных интервалов на интервальных гистограммах, т. е. почти в 2 раза меньше по сравнению с результатами, которые были получены при введении толуола голодным кроликам.

### Заключение

На основании полученных фактов отмечаем, что адаптивные процессы на воздействия органических растворителей на уровне отдельных нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса, функционально объединенных в пищевой центр, проявляются изменениями паттернов их импульсной активности, характерных для пищедепривированных и накормленных животных. В этой связи возникает вопрос: «Какие механизмы лежат в основе возникновения обнаруженных нами паттернов импульсной активности изучаемых структур головного мозга при воздействии ОР?». Понимая всю сложность поставленной задачи в анализе функционального состояния нейронов, мы в пределах возможного даем объяснение генеза зарегистрированных нами основных паттернов импульсной активности нейронов в условиях воздействия бензола, толуола, ксилола и бензина-растворителя. Эта трудность объясняется тем, что нейроны обладают высокой пластичностью, динамичностью, большой степенью вероятности своего поведения, и поэтому анализ их функционального состояния весьма затруднителен. Наши объяснения базируются прежде всего на фактах, полученных в лаборатории общей физиологии функциональных систем НИИ нормальной физиологии РАМН по изучению импульсной активности отдельных нейронов различных структур головного мозга в физиологических условиях.

Анализ импульсной активности 204 отдельных нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса при 24-часовой пищевой депривации и предварительно накормленных кроликов без исключения приема воды в условиях их свободного поведения показал, что при остром воздействии ОР отмечаются ряд трансформационных перестроек в деятельности отдельных нейронов, избирательно вовлекаемых в пищевую функциональную систему.

Из всей совокупности перестроек в импульсной активности нейронов СМК, Г, Т и ЛГ мы выделяем 4 основных паттерна адаптивных процессов к ОР: 1) изменение «голодного» паттерна у нейронов и периодическое возникновение моды в диапазоне 20–40 мс; 2) снижение импульсной активности нейронов с доминированием на интервальных гистограммах моды более 1000 мс; 3) возникновение на интервальных гистограммах полимодального распределения и 4)

наличие диссоциации в импульсной активности нейронов СМК и ЛГ в условиях пищевой мотивации или в состоянии сытости.

Первый паттерн импульсной активности нейронов характеризуется тем, что доминирующий бимодальный интервал в диапазоне 1–20 мс и 100–200 мс, характерный для пищевой мотивации, сменяется на моно-, би- и тримодальное распределение межимпульсных интервалов, хотя при воздействии бензина-растворителя в ряде случаев сохранялся паттерн импульсной активности, характерный для пищедепривированных животных. Смена моды, которая характерна для «голодной» мотивации, на другие и особенно на моду в диапазоне 20–40 мс, характерную для «питьевой» мотивации, однозначно указывает, что в условиях острой адаптации (первая стадия «химического стресса») к воздействию ОР происходит смена мотива, т. е. переключение исходной потребности на деятельность с «другим» приспособительным результатом, что может привести к реорганизации целостного поведенческого акта. При воздействии бензина-растворителя частичное сохранение исходной «голодной» импульсной активности предположительно можно объяснить меньшей агрессивностью бензина в сравнении с другими примененными нами ОР, в какой-то степени, на это указывает более трудное проникновение этого вещества через гемато-энцефалический барьер [9].

Второй паттерн, т. е. снижение импульсной активности нейронов, вплоть до полного торможения исходной активности нейронов, особенно на уровне СМК, и, как следствие, появление на интервальной гистограмме моды более 1000 мс, мы объясняем возможным специфическим наркотическим эффектом ОР, которые относятся к группе наркотиков II типа [8].

Третий паттерн изменения импульсной активности нейронов при воздействии ОР – возникновение полимодальности – мы предполагаем как феномен временного отсутствия участия данного нейрона в текущий момент времени в системных процессах, связанных с какой-либо биологической мотивацией. Следовательно, происходит увеличение степени свободы нейронов, ведущее к уменьшению консолидации физиологических механизмов в рамках пищевой функциональной системы [1]. Полимодальное распределение импульсной активности нейронов можно рассматривать как один из показателей неспецифической реакции нейронов на экстремальное воздействие [5]. Отмечаем, что полимодальное распределение импульсного потока нейронов чаще отмечалось при воздействии толуола и ксилола по сравнению с бензолом, и поэтому считаем, что более неблагоприятные сдвиги адаптивных процессов в организме при воздействии толуола и ксилола связаны с наличием в них метильных групп [2, 10, 18].

Четвертый паттерн – наличие диссоциации в импульсной активности нейронов СМК и ЛГ, т. е. снижение импульсной активности нейронов СМК и относительная сохранность паттерна пищевой мотивации (голода) на уровне ЛГ, отмечаемая в первую фазу «химического стресса», мы рассматриваем как один из важных механизмов адаптивных процессов организма при воздействии ОР. Возникновение явления диссоциации в деятельности нейронов СМК и ЛГ указывает на изменение взаимодействия компонентов, вовлекаемых в архитектуру целенаправленного пищевого поведения. Явление диссоциации в активности нейронов свидетельствует о нарушении голографического принципа отражения доминирующей пищевой мотивации в деятельности нейронов [7] с формированием новых доминантных отношений в межнейронной связи СМК и ЛГ и, как следствие, переходом на новый уровень функционирования субсистем в рамках пищевой функциональной системы.

Таким образом, на основе анализа импульсной активности нейронов коры и подкорковых структур головного мозга, на модели различного функционального состояния пищевой функциональной системы (пищевая депривация и состояние насыщения) при остром воздействии органических веществ получены не только ряд адаптивных трансформационных перестроек в деятельности отдельных нейронов, но удалось также:

- 1) выявить особенности в импульсной активности нейронов в условиях воздействия каждого изучаемого нами ОР;
- 2) выдвинуть 4 основных паттерна изменения импульсной активности при остром «химическом стрессе», вызываемого введением в организм органических растворителей, веществ, с которыми может контактировать человек в своей жизни;

3) предложить механизмы формирования изменений в импульсной активности нейронов сенсомоторной коры, гиппокампа, таламуса и латерального гипоталамуса в условиях острого воздействия бензола, толуола, ксилола и бензина-растворителя.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Системный анализ интегративной деятельности нейрона // Успехи физиол. наук. – 1974. – Т. 5, № 2. – С. 5–93.
2. Бернштейн Л.М. Реакция фагоцитоза у экспериментальных животных при хроническом отравлении их парами бензола и его метильных производных // Вопросы гигиены труда и профзаболеваний. – Караганда, 1972. – С. 53–54.
3. Журавлев Б.В. Отражение различных мотивационных состояний животных в интервальных характеристиках активности нейронов мозга // Нейрофизиология: мат. 1-го Советско-индийского симпозиума, Цахкадзор. – М., 1983. – С. 51–53.
4. Журавлев Б.В. Системный анализ активности нейронов мозга при пищедобывательном поведении животных // Нейроны в поведении. Системные аспекты. – М.: Наука, 1986. – С. 17–179.
5. Эффекты антисыворотки с мозгоспецифическим белком группы 3–100: влияние на синтез макромолекул в нейронах и глиии мозга крыс и биоэлектрическая активность гиппокампальных нейронов кролика / Б.В. Журавлев, Н. Миани, К. Микети и др. // Нейрохимия. – 1984. – Т. 3, № 2. – С. 116–123.
6. Журавлев Б.В., Шамаев Н.Н. Анализ импульсной активности нейронов орбитальной коры кроликов при пищевом целенаправленном поведении // Журн. высшей нервной деятельности. – 1981. – Т. 31, Вып. 5. – С. 1010–1017.
7. Судаков К.В. Нейрональные механизмы организации системного «кванта» поведения // Нейроны в поведении. Системные аспекты. – М.: Наука. – 1986. – С. 58–73.
8. Окислительный стресс как неспецифическое патогенетическое звено репродуктивных нарушений (обзор) / Л.И. Колесникова, Л.А. Гребенкина, М.А. Даренская и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 1. – С. 58–66.
9. Люблина Е.И. Изменение чувствительности организма к действию наркотиков I и II типа // Гигиена труда и охрана здоровья рабочих в нефтяной и нефтехимической промышленности. – Уфа, 1963. – Т. 2. – С. 290–295.
10. Люблина Е.И., Минкина Н.А., Рылова М.Л. Адаптация к промышленным ядам как фаза интоксикации. – Л.: Медицина, 1971. – 170 с.
11. Навроцкий В.К., Кашин Л.М. Сравнительная оценка действия малых концевых работ // Научные основы гигиены труда. – Харьков, 1970. – С. 17–24.
12. Саноцкий И.В., Фоменко В.Н. Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм. – М.: Медицина, 1979. – 239 с.
13. Селье Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 г. // Новое о гормонах и механизме их действия. – Киев, 1977. – С. 27–51.
14. Судаков К.В., Журавлев Б.В. Пачкообразная ритмика нейронов как отражение процессов ожидания // Журн. высшей нервной деятельности. – 1981. – Т. 31, № 2. – С. 412–414.
15. Отражение доминирующей мотивации в деятельности нейронов мозга и периферических органов / К.В. Судаков, Б.В. Журавлев, А.А. Кромин и др. // Успехи физиолог. наук. – 1988. – Т. 19, № 3. – С. 24–44.
16. Фадеев Ю.А., Волков В.Ф. Системная организация инструментального пищевого поведения кошек и её отражение в перестройках импульсного потока нейронов коры мозга // Вестн. АМН СССР. – 1985. – № 2. – С. 11–15.
17. Фифкова Е., Маршал Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы // Электрофизиологические методы исследования: пер. с англ. – М., 1962. – С. 383–426.
18. Фрид В., Хак Ф. Связь химической структуры и свойств неоторых производных бензола с их биологической активностью // Гигиена окруж. среды: матер. 1 итог. сов.-америк. симпозиума. – М., 1975. – С. 36–43.

Поступила 22.01.2015 г.