



тотную стимуляцию (ВЧС) супраоптического ядра (СОЯ) гипоталамуса у крыс спустя 2 месяца после изъятия Э.

**Материал и методы.** Эксперименты проведены на 6 половозрелых крысах ( $230 \pm 20$  г) в группах “Норма” ( $n=3$ ) и “Этанол” ( $n=3$ ). Крысы находились на сухом корме и в качестве единственного источника жидкости получали 15%-ный этанол в течение двух месяцев, после чего были переведены на воду. Спустя 2 месяца после изъятия Э в остром эксперименте животных обездвигивали 1%-ным дитилином (25 мг/кг в/б) и переводили на искусственное дыхание. Модель изолированного головного мозга получали перерезкой спинного мозга глазным скальпелем на уровне грудных  $T_2$ - $T_3$  сегментов под местным новокаиновым наркозом. После краниотомии стереотаксически ориентированный раздражающий bipolarный электрод вводили в СОЯ гипоталамуса по координатам AP-1.08,  $L \pm 1.5$ ,  $DV + 9.3$  мм, а стеклянный микроэлектрод с диаметром кончика 1 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, многократно погружали в LC по координатам AP-9.5;  $L \pm 1.5$ -3.5;  $DV + 7.8$  мм. ВЧС (100 Гц в течение 1 с) осуществляли посредством прямоугольных толчков тока длительностью 0.05 мс и амплитудой 0.16 – 0.18 мА. В онлайн режиме импульсный поток после регистрации подвергался программному анализу, с последующим выводом распределенной в реальном времени пре- и постстимульной спайковой активности единичных нейронов и построенных на их основе гистограмм суммы спайков или усредненных гистограмм частот с данными многоуровневой статистической обработки дифференцированно для престаимпульного и постстимульного времени, а также на период ВЧС (разработчик В.С. Каменецкий).

**Результаты и их обсуждение.** У интактных животных экстраклеточной регистрацией фоновой и вызванной спайковой активности одиночных нейронов LC ( $n=54$ ) при ВЧС ипсилатерального СОЯ выявлены: возбудительные ответы в виде тетанической и посттетанической потенциации (ТП и ПТП соответственно) в 19 из 54 испытаний (35.19 %), тормозные ответы в виде тетанической и посттетанической депрессии (ТД и ПТД соответственно) в 13 из 54 испытаний (24 %), одновременно ингибиторные и возбудительные компоненты ответов (ТД+ПТП) в 22 из 54 испытаний (41 %) (рис.1, И). После изъятия Э в нейронах LC нарушение баланса ингибиторных и возбудительных ответов характеризуется доминированием ингибиторного тона (12 из 26 = 46.15%) и наличием значительного числа ареактивных нейрональных единиц (5 из 26 = 19.23%) (рис.1, И).

В норме постстимульные возбудительные эффекты в нейронах LC (рис.1, Е) имеют  $M_{PE} = 10.69$  спайк/с, что составляет 1.7-кратное ( $10.69/6.27$ ) потенцирование активности, а в группе Этанол  $M_{PE} = 7.62$  спайк/с, что составляет 1.4-кратное ( $7.62/5.26$ ) потенцирование (рис.1, А). ТД+ПТП в Норме (рис.1, З) проявляют 5.56-кратное ( $10.12/1.82$ ) снижение и 1.13-кратное ( $11.49/10.12$ ) повышение активности по сравнению с частотой фоновой/престаимпульной активности, в то время как в группе Этанол ТД+ПТП эффекты (рис.1, В) имеют 5.48-кратное ( $9.60/1.75$ ) снижение и 1.53-кратное ( $14.68/9.60$ ) повышение активности.



(В, З) эффектов в группах Э (А-Г) и Норме (Е-З). Снизу – диаграмма средней частоты для данной суммы спайков, с указанием средних цифровых значений в реальном времени 20 с до ( $M_{BE}$ ) и 20 с после ( $M_{PE}$ ) ВЧС (в течение 1 с –  $M_{TT}$ ). Д – перистимульная спайковая активность пароксизмального типа для единичного нейрона LC, представленная в реальном времени (Spike timing) и на перистимульной временной гистограмме (PETH). Сокращения: BE (before event) – временной отрезок до стимуляции, PE (post event) – временной отрезок после стимуляции, TT (time tetanization) – время ВЧС.

ТД+ПТД эффекты в Норме (рис.1, Ж) проявляют 6.43-кратное ( $6.17/0.96$ ) снижение на время ВЧС и 1.28-кратное ( $6.17/4.83$ ) снижение на постстимульное время, а таковые в группе Этанол (рис.1, Б) –  $9.77/4.27 = 2.29$  и  $9.77/8.78 = 1.1$ -кратное снижение, соответственно.

Анализ результатов дает основание заключить, что после изъятия Э характерными для нейронов LC являются пачечный тип активности в популяциях ареактивных нейронов (рис.1, Г, Д) и нейронов с тормозным типом ответов (рис.1, Б). На рис. 1, Д представлена развернутая в реальном времени пре- и постстимульная эпилептиформная спайковая активность на примере характерного единичного нейрона LC, ассоциируемая с нарушением кальциевых сигнальных путей [8]. Э активирует множество нейротрансмиттерных систем, в частности норадренэргическую и ГАМК-эргическую [9]. ГАМК в коре устанавливает ингибиторный тон, противопоставляемый возбудимости и при этом, если баланс нарушен, имеет место эпилептиформная приступообразная активность [10].

Интересно, что эпилептиформная активность оказывает значительное воздействие на структуру мозга и способна индуцировать нейрональную гибель. Так, выявлены морфологические изменения, связанные с пролонгированной конвульсивной активностью – селективная клеточная гибель в эпилептогенных структурах гиппокампа [11].

1. Физиологический и генетический анализ выявил, что эпилепсия тесно соотносится с потенциалзависимыми ионными ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$ ) и лигандзависимыми каналами (никотиновые ацетилхолиновые и ГАМК рецепторы) [12]; установлена высокая чувствительность NMDA рецепторов гиппокампа к Э в изолированных нейронах и в культурах нейронов *in vivo* [13].

2. Исследования показали, что отдельные структуры мозга обладают избирательной чувствительностью к хронической интоксикации Э, в частности, холинергические ядра переднего мозга, мезокортиколимбическая дофаминергическая система, locus coeruleus и raphe nuclei. Среди возможных мишеней воздействия Э в особенности известны нейротрансмиттеропосредованные ионные каналы (включая глутамат, ГАМК, глицин, никотиновые ацетилхолинэргические и серотонинэргические рецепторы), обслуживающие быстрые синаптические преобразования в мозге [14-16]. В то же время Э повреждает мозг через дифференцированные внутриклеточные сигнальные пути, воздействуя на нейрогенез, клеточную миграцию и выживание [17].

Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА

**А. А. Саваян, В. А. Чавушян**

**Электрoфизиoлогическое исследование нейронов locus coeruleus  
мозга крыс после этанольной интоксикации**

В электрoфизиoлогических исследованиях выявлено, что после изъятия этанола нейроны locus coeruleus мозга крыс характеризуются эпилептиформной синаптической активностью, ассоциируемой с нарушением баланса ингибиторной и возбуждательной нейротрансмиссии.

**Ա. Ա. Սավայան, Վ. Ա. Չավուշյան**

**Էթանոլային ինտոքսիկացիայի դադարեցման պայմաններում  
առնետների ուղեղի locus coeruleus-ի նեյրոնների  
էլեկտրաֆիզիոլոգիական ուսումնասիրություն**

Էլեկտրաֆիզիոլոգիական փորձերում բացահայտվել է, որ էթանոլի ազդեցության դադարեցման պայմաններում առնետների ուղեղի locus coeruleus-ի նեյրոններին բնորոշ է էպիլեպտիկ բնույթի սինապտիկ ակտիվություն՝ պայմանավորված արգելակիչ և դրդիչ նյարդափոխադրիչների հարաբերակցության խախտմամբ:

**A. A. Savayan, V. A. Chavushyan**

**Electrophysiological Study of Neurons of locus coeruleus Rat's Brain  
After Discontinuation of Ethanol Consumption**

In electrophysiological experiments it was revealed that after discontinuation of ethanol consumption the neurons of locus coeruleus of rat's brain are characterized by epileptiform synaptic activity associated with impairment of ratio of inhibitory and excitatory neurotransmission.

**Литература**

1. *Taffe M. A., Kotzebue R. W., Crean R. D., Crawford E. F., Edwards S., Mandyam C. D.* - Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010.V. 107. N. 24. P. 11104–1109.
2. *Morris S. A., Eaves D. W., Smith A. R., Nixon K.* - Hippocampus. 2010.V.20. P. 596–607.
3. *Bleich S.* - Neuroscience Letters. 2003. V. 335. N 3. P. 179–82.
4. *Blanco Ana M., Soraya L. Valles, Maria Pascual, Consuelo Guerri.* - The Journal of Immunology. 2005. V. 175. P. 6893–899.
5. *Knapp C. M., Ciraulo D. A., Kranzler H. R.* - Psychiatric News. 2012. V. 47. N 7. P. 26.

6. *Chastaina G.* - The Journal of General Psychology. 2006. V. 133. Issue 4. P. 329-335.
7. *Rabe C. S., Weight F. F.* - J. Pharmacol. Exp. Ther. 1988. V. 244. N 2. P. 417-22.
8. *Magee J.C., Carruth M.* - J. Neurophysiol. 1999. V. 82. N 4. P.1895-901.
9. *McBride W. J., Murphy J. M., Lumeng L., Li T.-K.* - Alcohol. 1990. V. 7. P. 199–205.
10. *Mathew Jobin, Balakrishnan Savitha, Antony Sherin, Abraham Pretty Mary, Paulose C. S.* - Journal of Biomedical Science. 2012. V. 19. N 25. P. 1-13.
11. *Covolán L, Ribeiro L.T., Long B.M., Mello L.E.* - Hippocampus. 2000. V. 10. P.169-180.
12. *Muhammad Imran Naseer, Li Shupeng, Myeong Ok Kim.* - Molecular Brain. 2009. V. 2. N 20. P. 1-11.
13. *Simson P. E., Criswell H.E., Johnson K.B., Hicks R.E., Breese G. R.* - J. Pharmacol. Exp. Ther. 1991. V. 257. P.225–231.
14. *Gonzales R.A., Hoffman P.L.* - Trends Pharmacol. Sci. 1991. V.12. P. 1–3.
15. *Samson H. H., Harris R. A.* - Trends Pharmacol. Sci. 1992. V.13. P. 206–211.
16. *Tabakoff B., Hoffman P. L.* - Alcohol and alcoholism. Oxford University Press, New York. 1995. V. 2.
17. *Naseer M. I., Lee H. Y., Ullah N., Ullah I., Park M. S., Kim S. H., Kim M. O.* - Synapse. 2010. V. 64. P.181-190.