



Роль нейромедиаторных систем мозга в генерации ультразвуковой вокализации и ее корреляции с поведением животных

Н.Н. Каркищенко, Ю.В. Фокин, В.Н. Каркищенко, Д.С. Сахаров, О.В. Алимкина

Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

Контактная информация: Каркищенко Николай Николаевич – академик РАН, член-корреспондент РАМН, e-mail: niknik2808@yandex.ru.

Исследовано влияние на ультразвуковую вокализацию (УЗВ) и её корреляцию с поведением крыс изменения нейромедиаторного пейзажа, обусловленного накоплением *ацетилхолина*, *норадреналина*, *серотонина*, *дофамина* и *гамма-аминомасляной кислоты*. Показано, что нейромедиаторы влияют на характер проявления УЗВ за счет преобразования частотных характеристик и фактора спектральной плотности мощности (ФСПМ) УЗВ, что также коррелирует с изменением длительности различных поведенческих реакций животных. Среди поведенческих форм регистрировалась, в основном, иммобилизация, уменьшение горизонтальной и вертикальной активности, длительности умывания, а также различных, характерных для отдельных нейромедиаторов, движений. При накоплении того или иного медиатора информативные параметры УЗВ имеют характерные для него признаки. Накопление *ацетилхолина* выражалось в повышении ФСПМ колебаний частот 15-30 и 80-100 кГц в первые часы после введения. Накопление ГАМК выражалось аналогично ацетилхолину, кроме того, через 2 часа после введения отмечалось снижение ФСПМ в «диапазоне покоя» (36-45 кГц). Накопление *серотонина* выражалось в преобладании низких частот в УЗВ в первые 2 часа после введения, снижении ФСПМ в «диапазоне покоя», повышении высокочастотных УЗВ-колебаний через 4 часа и возвращении вокализации к исходным показателям через 6 часов. Накопление *дофамина* выражалось в повышении низкочастотных УЗВ-колебаний на продолжении всего эксперимента, повышении высокочастотных УЗВ-колебаний в первые 4 часа и снижении ФСПМ в «диапазоне покоя». Накопление *норадреналина* выражалось в виде повышения ФСПМ в области 57, 68 кГц, а также в диапазонах 20-30 и 80-100 кГц. При накоплении каждого из исследуемых нейромедиаторов изменения УЗВ на протяжении 24 часов характеризовались многофазностью. Эффекты накопления *ацетилхолина*, *серотонина* и *ГАМК* сохранялись в УЗВ и поведении и на следующие сутки, причём в значительной степени соответствовали эффектам первых двух часов после введения препаратов. Сравнительное исследование УЗВ после изменения нейромедиаторного пейзажа указывает на преимущественную роль *серотонина* в формировании характерных и достоверных информативных проявлений УЗВ на частотах около 23-26 кГц, что хорошо коррелирует с нормализацией и стабилизацией адекватных поведенческих реакций (горизонтальной и вертикальной активности). Это позволяет считать, что именно серотонину принадлежит решающая роль в формировании характерных УЗВ-откликов, отображающих четкую взаимосвязь с прочими этологическими показателями.

Ключевые слова: ультразвуковая вокализация (УЗВ) крыс; роль ацетилхолина, серотонина, ГАМК, дофамина и норадреналина в эффектах УЗВ; информативные параметры фармакодинамики нейротропных средств; спектральная плотность мощности УЗВ; корреляция УЗВ и поведения.

В изучении механизмов действия фармакологических веществ важным является изучение их влияния на характеристики поведения животных. В зависимости от наличия или отсутствия вербального контакта с животными, существует ряд неврологических тестов, которые могут дать сведения о функциях всех уровней центральной нервной системы. Наиболее распространенным и информативным тестом в определении влияния лекарственных веществ на эмоциональное состояние и двигательную активность животных является тест «Открытое поле» [1]. Помещение животного (крысы) в новое окружение ведет к возникновению исследовательского поведения, которому в то же время препятствуют условия, вызывающие страх. Две антагонистические тенденции характеризуются различным временным ходом. По этой причине, несмотря на уменьшение страха, активность животного к концу опыта снижается. Лучшим выражением уменьшения страха у животных является исследование ими внутренних секторов, которое постепенно становится более интенсивным от опыта к опыту. Как правило, ориентировочно-исследовательская реакция крыс оценивается по горизонтальной и вертикальной двигательной активности, времени реакции обнюхивания. В то время как эмоциональный статус животного оценивают по числу болюсов, уриаций, груминговой активности, времени выхода из центра и времени замирания [1]. Все эти показатели изменяются при введении в организм различных фармакологических препаратов, а также при действии физических и социальных факторов [3].

Помимо этого, информативные данные о животных могут быть получены путем измерения их вокализации, существенная часть которой представлена в

ультразвуковом диапазоне. Эта ультразвуковая вокализация является поведенчески важной, по крайней мере, по двум причинам: во-первых, она может служить мерой оценки текущего состояния животных, а во-вторых, вероятно, является важной коммуникативной особенностью, которая должна приниматься во внимание при анализе различных социальных аспектов (спаривание, кормление, агрессия, защита и т.д.) [7].

Цель

В научной литературе известно действие различных фармакологических веществ на нейромедиаторные системы мозга. При этом исследовали изменения различных физиологических показателей (электрическая активность мозга, процессы утомления и адаптации, выносливость, изменения частных физиологических функций, поведения). В наших предыдущих работах мы обнаружили высокую информативность генерируемого различными животными ультразвука в разных функциональных состояниях [2, 4, 5, 6], на данном этапе нам представляется интересным обнаружить спектральные характеристики ультразвука, излучаемого животными, при действии фармакологических препаратов, изменяющих функции основных нейромедиаторных систем мозга. Изменения в ультразвуке нам хотелось бы сопоставить с изменениями в поведении животных. В настоящей работе мы не коснемся действия нейропептидов и пиримидинов, это предмет наших дальнейших исследований.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в НЦБМТ РАМН. Тестировались трехмесячные

самцы крыс линии WAG/GY в количестве 11-ти особей (для оценки поведения – 8 животных).

Регулирующие стандарты. Исследования выполняются согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 267 от 19.06.2003). Эксперименты на животных проводились в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and other Scientific Purposes (ETS 123). Strasbourg, 1986). Исследования выполнялись согласно утвержденному письменному протоколу, в соответствии со Стандартными операционными процедурами исследователя (СОП), санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев), а также с Руководством по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [4]. Протокол эксперимента был разработан при участии и одобрении биоэтической комиссии НЦБМТ РАМН.

Дизайн и организация исследования направлены на определение УЗВ-параметров у животных и выявление их взаимосвязи с нейромедиаторными системами мозга. Количество объектов, принимающих участие в исследовании, достаточно для полной регистрации изучаемого эффекта.

Крыс содержали в микроизоляторной системе Rair IsoSystem по 5 особей.

Животные соответствовали категории SPF. В качестве подстилки использовали стерильные древесные опилки. В качестве корма использовали стандартный комбикорм гранулированный полнорационный для лабораторных животных (экструдированный) ПК-120 ГОСТ Р 51849-2001 Р.5. Водопроводная очищенная вода всем животным давалась вволю в стандартных поилках. Животные содержались в контролируемых условиях окружающей среды: температура воздуха 18-22°C и относительная влажность 60-70%. Освещение в помещениях – естественно-искусственное. Вновь прибывшие животные находились на карантине 7 дней в клетках.

Системное накопление в мозге нейромедиаторов достигалось с помощью введения следующих препаратов [8]:

1. **Ацетилхолин** накапливался за счет применения галантамина (препарат «Нивалин», в дозе 1 мг/кг, перорально). Это селективный, конкурентный и обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы, который стимулирует никотиновые рецепторы и повышает чувствительность постсинаптической мембраны к ацетилхолину. Облегчает проведение возбуждения в нервно-мышечном синапсе и восстанавливает нервно-мышечную проводимость. Повышая активность холинергической системы, галантамин улучшает когнитивные функции у животных и человека.

2. **Гамма-аминомасляная кислота** (препарат «Аминалон», в дозе 60 мг/кг, перорально) – ноотропное средство, широко распространено в ЦНС человека и млекопитающих и примерно в 50% выявляется во всех нервных окончаниях мозга. ГАМК является основным тормозным нейромедиатором, биогенным веществом, принимающим участие в

нейромедиаторных и метаболических процессах в мозге.

3. **Серотонин** накапливался за счет применения сертралина (препарат «Стимулотон», в дозе 17 мг/кг, перорально) – антидепрессанта, селективного ингибитора обратного захвата преимущественно серотонина, не взаимодействующего с м-, холино-, серотониновыми, допаминовыми, гистаминовыми, адрено-, ГАМК- и бензодиазепиновыми рецепторами.

4. **Дофамин** накапливался за счет применения накома (препарат «Наком», в дозе 180 мг/кг, перорально) – противопаркинсонического средства, устраняющего или уменьшающего напряженность мышц, скованность движений, затем уменьшающего дрожание рук, головы, признаки паркинсонизма и модулирующего поведение и двигательную активность животных.

5. **Норадреналин** накапливался за счет применения атомоксетина (препарат «Стратерра», в дозе 1 мг/кг, перорально) – высокоселективного мощного ингибитора пресинаптических переносчиков норадреналина с минимальным сродством к другим норадренергическим рецепторам. Атомоксетин не относится к психостимуляторам, нормализует дефицит внимания и гиперактивность животных и человека.

Регистрация УЗВ. Ультразвуковые волны фиксировались с помощью специальных микрофонов системы Sonotrack (Metris B.V., Нидерланды). Микрофоны устанавливались дистантно, на расстоянии 20-25 см от головы животных. Частота дискретизации составляла 200 кГц, сигнал записывался в цифровом формате. Регистрацию ультразвуковых колебаний (в течение 15 мин.) у каждого животного сначала осуществляли в

состоянии покоя (фоновые данные), затем – через 1, 2, 4, 6 и 24 часа после введения препарата. После удаления физических артефактов (монотонных шумов) осуществляли спектральный анализ ультразвука с использованием процедуры быстрого преобразования Фурье в частотной полосе от 15 до 100 кГц с помощью пакета программ MATLAB методом Уэлча. Эпоха анализа составляла 10 мс, размерность быстрого преобразования Фурье – 2000 интервалов. В ходе анализа спектральную плотность мощности ультразвука (СПМ), излучаемого каждым животным, нормировали к СПМ фона окружающей среды, в результате получали вектор-строку изменений ультразвука, в котором находили максимум, приравнивая его к 100%, остальные значения изменяли пропорционально максимуму. После этого находили медианы по каждой частоте, учитывая все эпохи анализа в эксперименте для каждого животного и по группам. Ввиду того, что в разные периоды регистрации не все животные излучали ультразвуковые колебания (число N варьировалось), для оценки статистической значимости изменений по сравнению с фоновыми данными был применен анализ ANOVA для несвязанных групп. Поскольку для тестирования препаратов использовались разные животные, за исходный уровень излучаемого ими ультразвука всегда принималось всё множество фоновых данных. Учитывали только достоверные изменения СПМ ($p < 0,01$).

Регистрация поведенческих компонентов происходила одновременно с Sonotrack, в те же временные промежутки. Для этого использовалась система Laboras (Metris B.V., Нидерланды), которая позволяла вычислять длительность таких форм поведения как локо-

моции (горизонтальная активность), неподвижность, стойки (вертикальная активность), умывание. Кроме того, оценивалось время так называемых нераспознанных системой Labogas движений. За каждый временной промежуток (фон, через 1, 2, 4, 6, 24 часа) по каждому животному определяли процент каждой формы поведения. Полученные данные группировали в зависимости от тестируемого препарата, временного промежутка и формы поведения. Статистическую обработку проводили с помощью пакета программ MATLAB путем вычисления медиан по всем животным, после чего строили гистограммы распределения форм поведения для каждого временного промежутка. Оценку достоверности проводили с помощью указанных на гистограммах верхних и нижних границ доверительных интервалов, в качестве которых использовали значения 25-й и 75-й перцентилей соответственно.

Результаты и их обсуждение

Анализ ультразвука животных в состоянии спокойного бодрствования (фон) обнаружил 2 пика на частотах около 37 и около 42 кГц (N=38). Эти данные согласуются с результатами, полученными ранее [2]. Это позволяет нам говорить о частотной полосе 35-45 кГц как показателе комфорта у крыс.

В первые 2 часа после введения галантамина отмечается постепенное повышение фактора спектральной плотности мощности (фСПМ) в полосе 15-30 кГц (рис. 1).

Статистически значимо этот эффект проявляется ко второму часу после введения. Кроме того, измерение через 2 часа показало достоверное увеличение фСПМ в полосе 80-100 кГц. Преоблада-

ние в спектре ультразвука частот 15-30 кГц и 80-100 кГц характерно и через сутки после введения препарата. Тогда как на четвертый и шестой час статистически значимых изменений по сравнению с фоном уже не наблюдалось.

Анализ простых форм поведения (рис. 2) показал, что в течение шести часов после введения препарата происходит постепенное и, как правило, достоверное от одного временного промежутка к другому снижение всех форм активности.

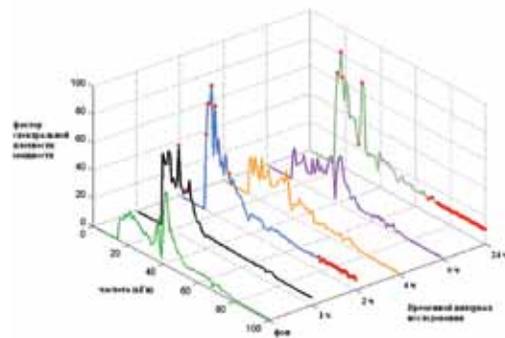


Рис. 1. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении ацетилхолина. По оси абсцисс – частота (кГц), по оси ординат – фСПМ (от 0 до 100%). Светло-зелёная кривая – фоновые данные, чёрная кривая – через 1 час после введения препарата, синяя кривая – через 2 часа после введения, оранжевая – через 4 часа, сиреневая – через 6 часов, тёмно-зелёная кривая – спустя сутки после введения препарата. Красными кружками обозначены частоты, в которых обнаружались достоверные изменения по сравнению с фоном (тест ANOVA, $p < 0,01$)

Нарастание неподвижности достигает своего максимума к шестому часу (достоверно отличается от значения в фоне). Через сутки распределение форм поведения статистически значимо не отличается от фоновых показателей.

В силу того, что ацетилхолин – распространённый медиатор нервной системы, можно предположить, что процессом

возбуждения будут охвачены кора головного мозга, нейроны спинного мозга (клетки Реншоу), парасимпатический отдел вегетативной нервной системы. В результате чего в сонограмме мы можем наблюдать полифазные явления, тогда как изменения в поведении почти линейны.

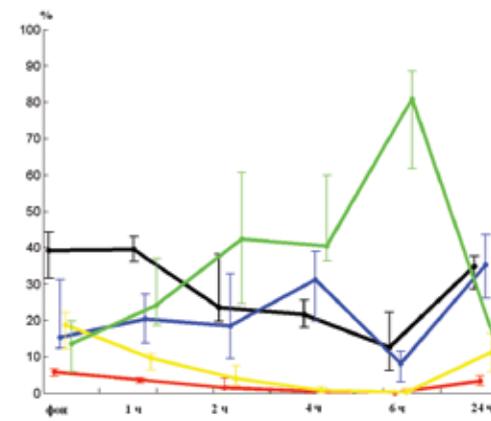


Рис. 2. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении ацетилхолина. По оси абсцисс – временные интервалы исследования, внутри каждого – простые формы поведения: зелёный цвет – неподвижность, жёлтый – вертикальная активность, синий – умывание, красный – горизонтальная активность, чёрный – нераспознанные движения. По оси ординат – процент представленности каждой формы поведения за временной промежуток (900 сек.). Усы указывают на верхнюю и нижнюю границы доверительных интервалов (25-й и 75-й перцентили).

Действие гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) выявлялось уже через час после введения препарата (рис. 3).

Оно выражалось в достоверном повышении фСПМ на частоте около 18 кГц, а также в полосе 78-100 кГц. Через 2 часа происходило снижение фСПМ в полосе 36-45 кГц по сравнению с фоном и повышение фСПМ в полосе 23-27 кГц с максимумом пика на 25 кГц (однако, пик не достоверен). Дальнейшие измерения (через 4, 6 и 24 часа) показали наличие

в ультразвуке частот 26-28 кГц. Изменения фСПМ других частот статистически незначимо отличаются от фона.

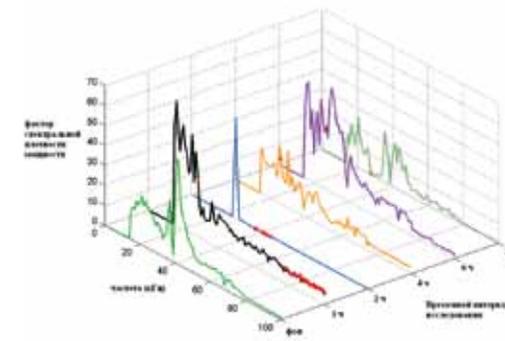


Рис. 3. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при действии гамма-аминомасляной кислоты. Все обозначения – как на рис. 1.

Эффект первых двух часов действия ГАМК на поведение выражался в достоверном увеличении неподвижности и снижении вертикальной и горизонтальной активности по сравнению с фоном (рис. 4).

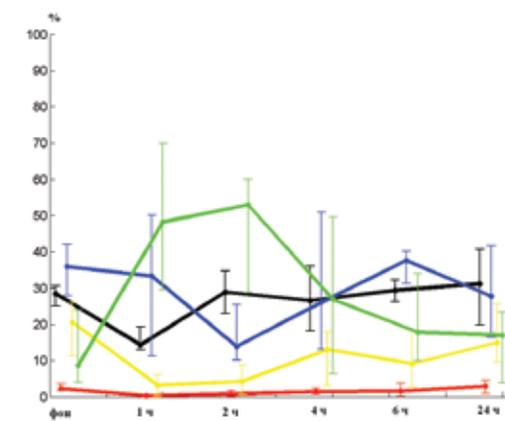


Рис. 4. Распределение простых форм поведения во времени при действии гамма-аминомасляной кислоты. Все обозначения – как на рис. 2.

Дальнейшие наблюдения достоверных по отношению к исходным данным изменений не обнаружили.

Полученные результаты еще раз подтверждают свойства ГАМК, действие которой проявляется уже через час после введения, и через 24 часа препарат не обнаруживается в крови [8]. Вероятно, более чем через 2 часа тормозный процесс в коре больших полушарий, клетках Пуркинье мозжечка, в стволе и в спинном мозге элиминируется путем нейтрализации избытка ГАМК.

После введения сертралина – так же, как и при действии галантамина – наблюдались полифазные явления в ультразвуковой вокализации. Через 1 и 2 часа в ультразвуке преобладали частоты от 23 до 26 кГц (рис. 5).

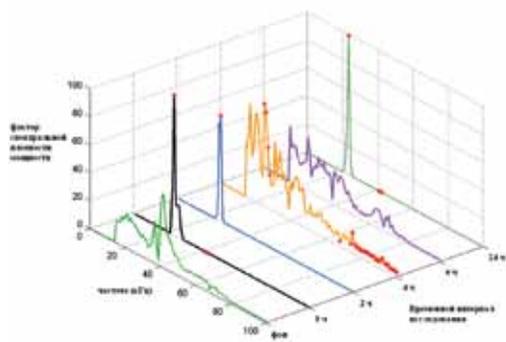


Рис. 5. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении серотонина. Все обозначения – как на рис. 1.

Вместе с тем, наблюдалось подавление фСПМ в частотах, характерных для состояния покоя (35–45 кГц). Через 4 часа к вышеуказанным изменениям добавляется достоверное повышение фСПМ в полосе 75–100 кГц. Однако, имеются колебания и других частот, хотя значения их фСПМ от фоновых значений достоверно не отличаются. Спектрограмма, обнаруженная на шестой час после введения, приблизительно соответствует таковой в исходном состоянии. Через сутки после введения препарата отме-

чались изменения, характерные для первых часов действия сертралина.

В первый час после введения препарата происходило достоверное по сравнению с фоном увеличение времени неподвижности животных (рис. 6).

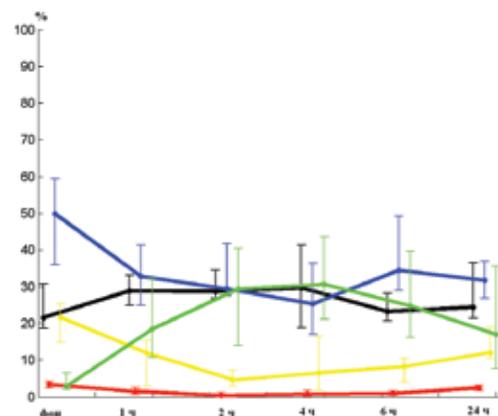


Рис. 6. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении серотонина. Все обозначения – как на рис. 2.

Преимущественная иммобилизация сохраняется на протяжении всех временных промежутков, в т.ч. и на следующие сутки. Одновременно, имелась тенденция к снижению времени умыывания и стоек у животных, что также фиксировалось на протяжении всего наблюдения. Достоверно снижалось время горизонтальной активности от одного временного промежутка к другому.

Поскольку данный препарат главным образом нарушает обратный захват серотонина, результаты изменения ультразвука имеют полифазный характер, что может быть связано с изменениями вегетативных функций и цикла сна/бодрствования, более того, в качестве побочного эффекта рассматривается сонливость [8]. Возможно, именно этими факторами объясняется неподвижность животных в течение всего эксперимента.

После введения накома в первые 4 часа происходило повышение фСПМ в широких полосах 15–33 кГц и 75–100 кГц (рис. 7).

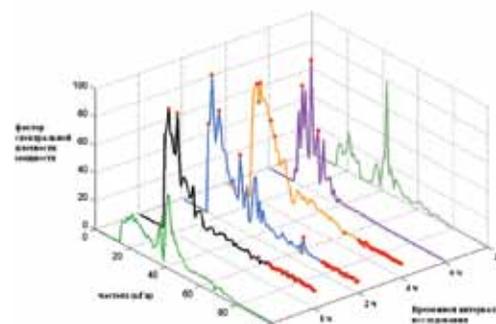


Рис. 7. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении дофамина. Все обозначения – как на рис. 1.

При этом уменьшались ультразвуковые колебания в диапазоне «покоя» (35–45 кГц). Через 6 часов можно было обнаружить преобладание лишь низкочастотных УЗВ-колебаний (15–30 кГц). Через сутки после введения препарата фСПМ почти не отличается от фоновых значений.

Изменения поведения происходило аналогично действию сертралина (рис. 6 и 8): достоверное снижение вертикальной и горизонтальной активности и нарастание иммобилизации в первые часы после введения.

Так же, как и параметры ультразвука, показатели поведения возвращаются к фоновому уровню через 24 часа.

По-видимому, рост неподвижности животных в течение шести часов после введения препарата детерминирован накоплением дофамина в ЦНС и влиянием его на nigrostriatalную систему, а следовательно, на двигательную активность.

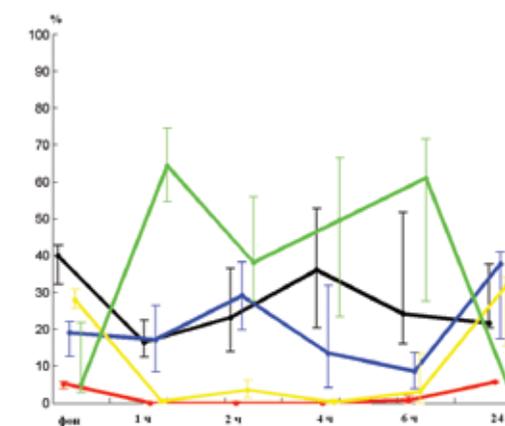


Рис. 8. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении дофамина. Все обозначения – как на рис. 2.

Действие атомоксетина на ультразвуковую вокализацию исследуемых животных, вероятно, сводилось к двум этапам (рис. 9).

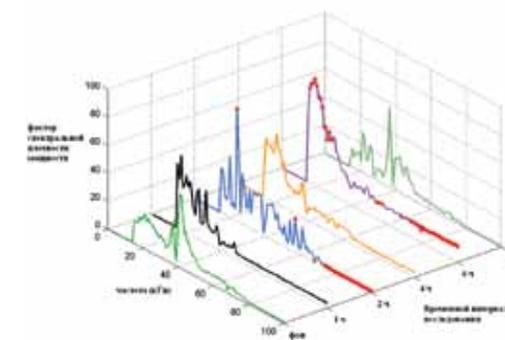


Рис. 9. Изменения факторов спектральной плотности мощности ультразвука во времени при накоплении норадреналина. Все обозначения – как на рис. 1.

В первые 2 часа отмечалось нарастание фСПМ колебаний отдельных частот в полосе 15–37 кГц, и ко второму часу данные изменения становились выраженными, что проявлялось, в частности, в формировании пика на частоте 24–25 кГц. Кроме этого, происходило повышение фСПМ колебаний частотой 57,

68 кГц и целой частотной полосы 74-100 кГц. Второй этап характеризовался общим подъемом фСПМ полосы 15-37 кГц, что наиболее ярко представлено при анализе изменений через 6 часов. Также наблюдалось повышение фСПМ высокочастотных колебаний аналогично изменениям фСПМ на втором часе после введения препарата. Через 24 часа статистически значимых отличий по сравнению с фоном уже обнаружено не было.

Изменение в поведении при действии атомоксетина сводилось к достоверному повышению времени неподвижности животных и уменьшению горизонтальной и вертикальной активности через час (рис. 10).

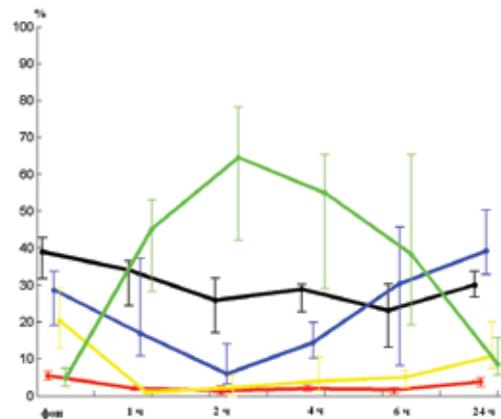


Рис. 10. Распределение простых форм поведения во времени при накоплении норадреналина. Все обозначения – как на рис. 2.

Далее, на протяжении длительного времени (через 2, 4 и 6 часов) распределение простых форм поведения достоверно не изменялось, а через сутки – вернулось к фоновому уровню. Снижение активности можно объяснить свойством препарата ингибировать пресинаптические переносчики норадреналина.

Выводы

1. Изменение нейромедиаторного пейзажа, обусловленное накоплением ацетилхолина, норадреналина, серотонина, дофамина и гамма-аминомасляной кислоты, влияет на характер проявления ультразвуковой вокализации (УЗВ) за счет преобразования частотных характеристик и их спектральной плотности мощности (фСПМ), а также коррелирует с изменением длительности различных поведенческих реакций животных.

2. Информативные параметры УЗВ имеют характерные признаки при накоплении того или иного медиатора:

– накопление ацетилхолина выразилось в повышении фСПМ низкочастотных (15-30 кГц) и высокочастотных (80-100 кГц) УЗВ-колебаний в первые часы после введения, а также в снижении всех форм двигательной активности;

– накопление ГАМК выразилось аналогично ацетилхолину, кроме того, через 2 часа после введения отмечалось снижение фСПМ в «диапазоне покоя» (36-45 кГц), животные в течение эксперимента были преимущественно неподвижны;

– накопление серотонина выразилось в преобладании низких частот в УЗВ в первые 2 часа после введения, снижении фСПМ в «диапазоне покоя», повышении высокочастотных УЗВ-колебаний через 4 часа и возвращении вокализации к исходным показателям через 6 часов, а среди поведенческих форм регистрировалась, в основном, неподвижность, уменьшение горизонтальной и вертикальной активности, длительности умывания;

– накопление дофамина выразилось в повышении низкочастотных УЗВ-колебаний на протяжении всего экс-

перимента, повышении высокочастотных УЗВ-колебаний в первые 4 часа и снижении фСПМ в «диапазоне покоя», а в поведении отмечалось уменьшение вертикальной активности, повышение иммобилизации в первые часы и возвращение графика к исходным показателям через сутки;

– накопление норадреналина выразилось в виде повышения фСПМ в области 57, 68 кГц, а также в низкочастотных и высокочастотных УЗВ-диапазонах, крысы были преимущественно неподвижны, горизонтальная и вертикальная активность снижались в течение всего эксперимента.

3. При накоплении каждого из исследуемых нейромедиаторов изменения УЗВ были многофазными на протяжении 24 часов. Эффекты накопления ацетилхолина, серотонина и гамма-аминомасляной кислоты сохранялись в УЗВ и поведении и на следующие сутки, они в значительной степени соответствовали эффектам первых двух часов после введения препаратов.

4. Сравнительное исследование УЗВ после изменения нейромедиаторного пейзажа указывает на преимущественную роль серотонина в формировании характерных и достоверных информативных проявлений УЗВ в области около 23-26 кГц, что хорошо коррелирует с нормализацией и стабилизацией адекватных поведенческих реакций (горизонтальной и вертикальной активности).

5. Проведенные опыты позволяют считать, что в ряду исследованных нейромедиаторов именно серотонину принадлежит решающая роль в формировании характерных УЗВ-откликов, отображающих непосредственную взаимосвязь с поведением животных.

Список литературы

1. Буреш Ян, Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Наука. 1991. 250 с.
2. Каркищенко Н.Н., Фокин Ю.В., Сахаров Д.С., Каркищенко В.Н., Капанадзе Г.Д., Чайванов Д.Б. Ультразвуковая вокализация и ее информативные параметры у животных и человека // Биомедицина. 2011. № 1. С. 4-23.
3. Подковкин В.Г., Иванов Д.Г. Влияние краткосрочной изоляции на поведение крыс в тесте «Открытое поле» // Успехи современного естествознания. 2009. № 6. С. 12-16.
4. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / под ред. Н.Н.Каркищенко, С.В.Грачева. М.: Профиль-2С. 2010. 358 с.
5. Фокин Ю.В., Каркищенко В.Н. Вокализация крыс в ультразвуковом диапазоне как модель оценки стрессового влияния обездвиживания, электрокожного раздражения, физической нагрузки и фармакодинамики лекарств // Биомедицина. 2010. № 5. С. 17-21.
6. Фокин Ю.В., Сахаров Д.С. Сравнительная характеристика и возможность использования наркотизирующих препаратов Золетил 100 и диэтиловый эфир при проведении операция по вживлению ЭЭГ-электродов на крысах // Биомедицина. 2011. № 1. С. 84-89.
7. Wöhr M., Borta A., Schwarting R.K.W. Overt behavior and ultrasonic vocalization in fear conditioning paradigm: A dose-response study in the rat // Neurobiol Learn Mem. 2005. 84: 228-240.
8. www.vidal.ru, режим доступа: свободный.

Role of neuromediator systems of a brain in generation of ultrasonic vocalization and its correlation with behavior of animals

N.N. Karkischenko, Yu.V. Fokin, V.N. Karkischenko,
D.S. Sakharov, O.V. Alimkina

Influence on ultrasonic vocalization (USV) and its correlation with behaviour of rats of change of the neuromediator landscape caused by accumulation of acetylcholine, noradrenaline, serotonin, dopamine and gamma aminobutyric acid is investigated. It is shown that neuromediators influence on the character of implication USV at the expense of transformation of frequency characteristics and the factor of spectral density of power (fSDP) USV that also correlates with change of duration of various behavioural forms of animals. Among behavioural forms were registered, basically, an immobilization, reduction of locomotion and rearing, duration of grooming, and also various, characteristic for separate neuromediators, movements. At accumulation of this or that mediator informative parameters USV have characteristic signs for it. Acetylcholine accumulation was expressed in rising of fSDP fluctuations of frequencies 15-30 and 80-100 kHz during the first hours after introduction. Accumulation GABA was expressed similarly to acetylcholine, besides, in 2 hours after introduction depression of fSDP in «a rest range» (36-45 kHz) became perceptible. Serotonin accumulation was expressed in prevalence of low frequencies in USV at the first 2 hours after introduction, depression of fSDP in «a rest range», rising of high-pitched USV-fluctuations in 4 hours and vocalization homing to initial an indicator in 6 hours. Dopamine accumulation was expressed in rising of low-frequency USV-fluctuations on continuation of all experiment, rising of high-pitched USV-fluctuations at the first 4 hours and depression of fSDP in «a rest range». Noradrenaline accumulation was expressed in the form of rising fSDP in the field of 57, 68 kHz, and also in ranges 20-30 and 80-100 kHz. At accumulation of each investigated neuromediators changes of USV throughout 24 hours were characterized by a multiphase. Effects of accumulation of acetylcholine, serotonin and GABA remained in USV and behaviour and next days, and substantially corresponded to effects of first two hours after introduction of preparations. Comparative research USV after change of a neuromediator landscape specifies in a primary role of a serotonin in formation of characteristic and authentic informative implications USV on frequencies about 23-26 kHz that well correlates with normalization and stabilization of adequate behavioural forms (locomotion and rearing). It allows considering, what exactly belongs to a serotonin a main role in formation of the characteristic USV-responses displaying accurate interrelation with other behavioural indicators.

Key words: ultrasonic vocalization (USV) in rats; role of acetylcholine, serotonin, gamma aminobutyric acid, dopamine and noradrenaline in effects of USV; informative parameters of pharmacodynamics neurotropic means; spectral power density of USV; correlation of USV and behavior.



Перспективы применения биологического управления для повышения эффективности электрической стимуляции мозга

Н.Н. Каркищенко¹, Д.Б. Чайванов², Ю.А. Чудина²

¹ – Научный центр биомедицинских технологий РАМН, Московская область

² – РНЦ «Курчатовский институт», Москва

Контактная информация: Каркищенко Николай Николаевич – академик РАН, член-корреспондент РАМН, niknik2808@yandex.ru

В данной работе обсуждаются перспективы разработки и возможности использования инструментальных способов создания гипнотического состояния и состояния транса. В качестве инструмента гипноза рассматриваются такие методики электростимуляции мозга, как электросон и микрополяризация, в которых характеристики электрического воздействия подбираются по неэлектрическим физиологическим маркерам: характеристикам дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ультразвуковой вокализации. Вводится новый термин «электрогипноз».

Ключевые слова: биоуправляемый электросон, микрополяризация, директивный и недирективный гипноз, неэлектрические физиологические маркеры, показатели динамики дыхания и сердечно-сосудистой системы, ультразвуковая вокализация, электрогипноз.

Изменить состояние сознания человека возможно с помощью различных методик, среди которых условно выделяют вербальные и невербальные. Невербальные методики предполагают использование различных агентов, вызывающих изменения на уровне нервной системы и организма в целом. К невербальным методикам относятся такие способы как введение в организм химических веществ различной природы, изменение параметров воздействия на органы чувств (увеличение, ослабление) или полное прекращение воздействия, произвольная или непроизвольная активация мышечной системы [5, 17]. Вербальные методики изменения состояния сознания исполь-

зуют в качестве способа воздействия живую человеческую речь, например, в процессе гипнотизации [24]. В последнем случае основное воздействие оказывается на когнитивные процессы, которые как правило, переводятся из сферы подсознания (или бессознательного) в фокус сознания. Методики гипнотизации реализуются в рамках двух основных направлений гипнотерапии: директивного (классический гипноз) и недирективного (эриксоновский гипноз) направлений [17, 24]. Оба направления имеют своей целью изменение состояния сознания пациента путем введения его в транс, для изменения его бессознательных установок, скрытых переживаний, мыслей и автоматизиро-