

КИЧИГИНА ВАЛЕНТИНА ФЕДОРОВНА

**МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ
ТЕТА-ОСЦИЛЛЯЦИЙ В СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНОЙ
СИСТЕМЕ МОЗГА**

03.00.13 - Физиология человека и животных

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора биологических наук**

Пушино - 2006

Актуальность проблемы

Интерес к изучению механизмов организации и значения осцилляторных процессов в мозге возник более полувека назад и значительно усилился в последние годы. В этом аспекте весьма актуальным является исследование тета-осцилляций в гиппокампе – структуре, без которой невозможно запоминание новой осознанной информации.

Клинические исследования показали значение гиппокампа для обеспечения внимания и памяти у человека [Лурия, 1970; Milner, 1970; Grace, 2000]. Экспериментальные работы свидетельствуют, что гиппокамп и связанные с ним образования участвуют в отборе и регистрации новой и значимой информации [обзоры Виноградова, 1975; Vinogradova, 2001]. Показано, что при действии новых, потенциально важных стимулов в электроэнцефалограмме гиппокампа появляются или усиливаются тета-осцилляции – высоко амплитудные, почти синусоидальные волны, следующие с частотой от 4 до 10 Гц. Какую роль играет тета-активность в работе гиппокампа во время регистрации сигналов, – этот вопрос является одним из самых сложных в современной нейрофизиологии.

Нерешенными остаются и вопросы о механизмах генерации и регуляции тета-ритма. Зависит ли тета-ритм от какой-то одной структуры или в этом процессе участвуют многие структуры мозга, – единая точка зрения в этом отношении в настоящее время отсутствует. Тета-осцилляции регистрируются в электроэнцефалограмме многих образований, от нижнего ствола мозга до неокортекса. Эта активность может зависеть от внутренних свойств нейронов или нейронных сетей в данных структурах, а также от их афферентных входов. В середине прошлого столетия было начато изучение медиальной септальной области мозга (МС, или септум, состоящей из медиального септального ядра и ядра диагонального пучка Брока), являющейся основным субкортикальным входом гиппокампа. В этой области были зарегистрированы нейроны, разряжающиеся ритмическими залпами импульсов, совпадающими по частоте с тета-волнами в ЭЭГ гиппокампа [Green, Arduini, 1954; Dutar et al., 1986; Borhegyi et al., 2004]. Однако является ли эта область звеном, необходимым для генерации гиппокампального тета-ритма, остается неясным.

С вопросом о механизмах генерации тета-ритма тесно связан вопрос о его регуляции. Известно, что выраженность тета-осцилляций зависит от объема и степени новизны поступающих стимулов [Vinogradova, 1995]. Гиппокамп не получает прямых входов от сенсорных систем мозга; информацию о приходящих извне сигналах ему доставляют, в частности, афферентные пути от стволовых структур, где происходит первичная обработка сенсорного притока. Достаточно хорошо изучено влияние на активность септо-гиппокампальной системы ретикулярной формации ствола мозга, стимуляция которой повышает выраженность и частоту тета-осцилляций (Gogolak et al., 1967; Brazhnik et al., 1984; Vertes, Kocsis, 1997). Каково влияние других стволовых образований, основными из которых являются моноаминергические структуры мозга, посылающие афферентные пути к септум и гиппокампу, ко времени начала данной работы оставалось неизвестным.

Решение всех перечисленных вопросов необходимо для понимания механизмов высших, когнитивных функций мозга – внимания и памяти.

Цель и задачи исследования

Цель работы состояла в выяснении функциональной роли тета-осцилляций в септо-гиппокампальной системе мозга и его контроля стволовыми структурами при регистрации гиппокампом поступающих в мозг сенсорных сигналов.

Основные задачи:

1. Выяснить параметры тета-осцилляций в фоновой активности септум и гиппокампа у бодрствующих животных и их изменения при действии сенсорных раздражителей.
2. Исследовать зависимость тета-осцилляций в гиппокампе от септальных влияний. Для этого: (а) изучить изменения тета-осцилляций у гиппокампальных нейронов после функциональной блокады септум; (б) выяснить эндогенные свойства клеточной активности септум и гиппокампа при трансплантации эмбриональной ткани в мозг взрослых животных, в условиях формирования и отсутствия связей между нейронами этих тканей.
3. Изучить механизмы регуляции тета-осцилляций холинергической системой мозга.
4. Выяснить роль ГАМКергической септальной системы в регуляции тета-ритма гиппокампа.
5. Исследовать роль моноаминергических структур ствола мозга (серотонинергического медианного ядра шва, норадренергического синего пятна и дофаминергической вентральной тегментальной области) в регуляции тета-ритма и сенсорных ответов в септо-гиппокампальной системе.
6. При использовании различных экспериментальных моделей выяснить функциональную роль гиппокампального тета-ритма, посредством анализа реакций нейронов гиппокампа в условиях генерации естественного (неустойчивого) тета-ритма, его блокады, и непрерывных тета-осцилляций.

Научная новизна и практическое значение работы

Исследование характера активности в трансплантатах эмбриональной ткани септум, развивающихся в сомато-сенсорной области неокортекса, является первой работой, показавшей способность септальных нейронов генерировать залповые тета-разряды независимо от характера афферентных связей. На данной экспериментальной модели впервые продемонстрировано, что тета-осцилляции являются эндогенным свойством септальных клеток.

Впервые в внутримозговых трансплантатах показано, что в условиях изоляции от окружающей ткани нейроны гиппокампа не выявляют тета-модуляции, свойственной им *in situ*; в то же время, при интеграции с септальной тканью реципиента, они могут обнаруживать в активности ритмический тета-компонент. Эти данные демонстрируют необходимость септо-гиппокампальных связей для генерации тета-осцилляций.

На бодрствующих животных впервые были изучены характеристики и динамика сенсорных реакций нейронов септум и гиппокампа в условиях различной выраженности тета-ритма (от его отсутствия до непрерывной генерации). Анализ вызванных ответов, зарегистрированных при использовании оригинальных экспериментальных моделей, показал значение тета-осцилляций как активного фильтра при отборе сигналов, поступающих в гиппокамп для их дальнейшей обработки и регистрации.

Впервые показано, что холинергическая система мозга и моноаминергические стволовые структуры, регулируя тета-осцилляции в септо-гиппокампальной системе,

участвуют в организации сенсорных реакций ее нейронов. Это подтверждает значение тета-ритма в регистрации новой и потенциально важной информации.

Работа относится к числу фундаментальных исследований и может быть включена в курсы по нейрофизиологии в высших учебных заведениях. Результаты настоящего исследования дают возможность глубже понять процессы, лежащие в основе внимания и памяти. Полученные данные могут быть использованы при разработке моделей обучения и запоминания информации, а также их нарушений; возможно их использование при разработке подходов для коррекции заболеваний центральной нервной системы.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Медиальная септальная область (МС или септум) является структурой мозга, необходимой для генерации тета-ритма в гиппокампе: при функциональной блокаде МС тета-ритм в гиппокампе обратимо блокируется.

2. Тета-осцилляции являются эндогенным свойством нейронов МС: они присутствуют в активности нейронов трансплантированной ткани септум, развивающейся в неокортексе реципиента; в то же время, в изолированной гиппокампальной ткани тета-модуляция отсутствует.

3. Холинергическая система септум участвует в регуляции выраженности гиппокампального тета-ритма, в то время как ГАМКергическая система контролирует как мощность, так и частоту ритмической активности гиппокампа.

4. Стволовые моноаминергические структуры мозга модулируют регулярность и частоту тета-осцилляций: норадренергическая и дофаминергическая системы усиливают тета-ритм, в то время как серотонинергическая – подавляет его. Взаимодействие этих систем с ретикулярной формацией создает уровень активности мозга, необходимый для регистрации новой информации.

5. Холинергическая и ГАМКергическая септальные системы и структуры ствола мозга, регулируя выраженность тета-ритма, участвуют в организации процесса регистрации сенсорных сигналов в септум и гиппокампе.

6. Гиппокампальный тета-ритм играет роль функционального фильтра при отборе сигналов, поступающих в мозг: усиливая и продлевая реакции на новые и потенциально важные стимулы, он предотвращает интерференцию с побочными раздражителями.