

УДК 616.831-005.1:615

Макаренко А.Н., Медникова Ю.С., Кожечкин С.Н.

РАЗВИТИЕ НАРКОТИЧЕСКОГО И ПОСТНАРКОТИЧЕСКОГО ПЕРИОДОВ ДЕЙСТВИЯ НАТРИЯ ТИОПЕНТАЛА ПО НАБЛЮДЕНИЮ ЗА ЦЕНТРАЛЬНЫМИ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ НЕРВНОЙ АКТИВНОСТИ

Переяслав-Хмельницкий государственный педагогический университет им. Г.С.Сковороды, Переяслав-Хмельницкий, Украина;

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, РФ;

ФГБУ НИИ фармакологии им.В.В.Закусова РАМН, Москва, РФ

Натрия тиопентал при внутривенном введении бодрствующим кроликам вызывал наступление наркотического состояния через 1-3 минуты после начала введения наркотической дозы препарата. Наркотический эффект состоял в появлении медленноволновой высокоамплитудной активности на ЭЭГ, снижении частоты дыхания, ослаблении фоновой и вызванной электромиографической активности; в ускорении частоты пульса. Начальный этап действия тиопентала (10-30 с) характеризовался кратковременной активацией нервной системы и часто сопровождался мощным генерализованным движением. В этот период при регистрации импульсной активности нейронов сенсомоторной коры обнаружены признаки развития гипоксического состояния: непродолжительный рост спонтанной активности и периоды резкого снижения амплитуды спайков. Развитие наркотического эффекта, напротив, сопровождалось значительным снижением частоты спонтанной активности, восстановлением амплитуды спайков и исчезновением активационных тонических реакций нейронов на электрокожное раздражение конечности и ионофоретическое подведение ацетилхолина. В первые минуты восстановительного периода вновь развивался гипоксический эффект, исчезающий к 10-15 минутам. К этому же времени происходила нормализация основных параметров активности нервной системы.

Ключевые слова: натрия тиопентал, ЭЭГ, нейроны коры, двигательная активность, вегетативные реакции.

Развитие представлений о механизме действия центральных анестетиков тесно связано с углублением знаний о процессах, обеспечивающих приспособительную функцию мозга. Открытие центральной неспецифической активирующей системы в середине прошлого века дало основание полагать, что блокирование адаптивного поведения, характерное для действия наркоза, является следствием ослабления активирующих влияний на корковые структуры [6]. Развитие эндогенного торможения в центральной нервной системе под воздействием барбитуратов, как стали считать в дальнейшем, может быть связано с усилением ГАМК влияний на нейроны за счет взаимодействия наркотических препаратов с субклассом «А» ГАМК рецепторов [13,16]. Широкое внедрение позитронно-эмиссионной томографии как средства для изучения мозга и выявление с ее помощью роста энергетических затрат при выполнении любых форм приспособительной деятельности позволили установить, что барбитураты примерно в два раза снижают энергетический обмен мозга [9], блокируя тем самым энергетическое обеспечение адаптивного процесса. Аналогичные результаты были получены при анализе постоянных потенциалов коры при действии барбитуратов [7]. Эти данные ставят перед исследователями сразу два вопроса: во-первых, сопряжено ли действие наркоза с развитием гипоксических явлений в нервной ткани и, во-вторых, какие процессы, лежащие в основе адаптивного механизма мозга, требуют значительных энергетических затрат. Сведения о влиянии барбитуратов на мембранные свойства нейронов в связи с ростом K^+ проницаемости нейрональ-

ных мембран [15] могут стать очень полезными как для ответа на оба поставленных вопроса, так и для решения проблемы в целом.

Вполне возможно, что перечисленные данные об эффектах центральных анестетиков могут оказаться разными проявлениями одного и того же механизма, парадоксальность которого состоит в чередовании фаз возбуждающих и тормозных влияний на нервную активность в зависимости от дозы препарата, функциональных особенностей нейронов [18] и времени, прошедшего от начала введения, что хорошо известно из клинической практики.

Для выявления возможных причин действия наркоза мы провели комплексное исследование по изучению эффектов барбитурата короткого действия - натрия тиопентала. Препарат в наркотической дозе вводили внутривенно бодрствующим кроликам. Регистрировали центральные и периферические эффекты тиопентала при погружении животного в наркотическое состояние и в течение 10-15 минут постнаркотического периода, в течение которого происходит восстановление адаптивных функций мозга. Особенное внимание было уделено анализу импульсной активности корковых нейронов и их реакциям на различные воздействия, которые могут быть индикаторами функционального состояния нервной системы. Периферические показатели были использованы как корреляты наступающих в нервной системе изменений во время введения препарата вплоть до наступления наркотического состояния и при восстановлении функций нервной системы по мере выхода из наркоза.

Методика дослідження

Робота виконана на бодрствуючих необездрожених кроликах (самці в віці 1-1.5 років вагою 2-2.5 кг) нежестко фіксованих в станке. Протоколи експериментів відповідали рекомендаціям об'єднаної Європейської комісії по зверненню з експериментальними тваринами (86/609 ЕЕС). Натрія тiopентал вводили в краєву вену уха однократно в течение одного експериментального дня в дозі 30 мг/кг, розчиненому в 3-5 мл фізіологічного розчину. В період розвитку наркотичного стану і при виході з нього реєстрували центральні ефекти препарату – вплив на спонтанну імпульсну активність нейронів сенсорної кори в зоні моторного представництва передньої кінцівки, зміни в нейронних реакціях на порогове електрокожне подразнення (ЭКР) контралатеральної передньої лапи і відпові на іонофоретическе підведення двох збуджуючих медіаторів нервової системи - глутамату і ацетилхоліну. В якості ЭКР використовували серію з 5 прямокутних імпульсів току силою 1.5-1.8 мА з частотою слідування 10/с. Глутамат виводили з 1М розчину натрія глутамату током 25-30 нА (від'ємний полюс всередині електрода); ацетилхолін апліцирували током 60-70 нА з 2М розчину ацетилхолін хлориду (позитивний полюс всередині електрода). Для реєстрації імпульсної активності і іонофоретического підведення медіаторів використовували 3-х каналні скляні мікроелектроди з загальною діаметром кончика 7.6 -8 мкм. При однократному введенні тiopенталу кожен нейрон тестували тільки одним з перелічених впливів. У одного кролика в якості центральних корелятів наступлення наркотичного стану реєстрували коркову ЭЭГ активність в зоні моторного представництва передньої кінцівки.

Одночасно з реєстрацією нейронної активності при дії натрія тiopенталу проводили запис периферических електрографіческих показувачів: електроміограму подразнюваної кінцівки (ЭМГ), електрокардіограму во второму відведенні (ЭКГ) і пневмограму. Електрокожне подразнення кінцівки і реєстрацію ЭМГ і ЭКГ здійснювали прошивними підкожними електродами. Пневмограму реєстрували угольним датчиком, закріпленим навколо тіла тварини в області грудної клітки. Електрографіческі показувачі після посилення оцифровували і вводили в комп'ютер Intel (R) Core (TM) 2DuoCPU для послідувочої обробки з допомогою програми Power Graph (вер-

сія 3.3). При аналізі спайкової активності нейронів до і на фоні введення натрія тiopенталу звертали увагу на рівень спонтанної імпульсації, а також на інтенсивність реакцій, викликані екзогенно застосовуваними медіаторами і сенсорної стимуляцією. Інтенсивність викликані відпові оцінювали як різницю між максимальною текущою середньою в відпові і фоні при розбитті часової шкали на 200 мс (для глутамату) або 1с (для ацетилхоліну) інтервали. На різних етапах дії наркотика аналізували параметри периферических показувачів: визначали частоту дихальних рухів і частоту пульсу, а також фонову амплітуду ЭМГ активності передньої кінцівки. Надійність вимірюваних параметрів оцінювали методами непараметрическої статистики [1].

Результати дослідження

Розвиток наркотичного стану після внутрішньовеного введення тварині натрія тiopенталу і відновительний період досліджували в 16 експериментах. Наркотический ефект настапував в течение 1-3 хвилин. Електрографіческі центральні і периферическі показувачі наступлення наркотичного стану відповідали численним експериментальним і клініческим спостереженням. В ЭЭГ сумарна високочастотна низкоамплітудна активність змінювалась високоамплітудними повільними хвилями (рис. 1, I, 1-4); повністю зникли ЭМГ реакції на ЭКР передньої кінцівки (рис. 1, III, 1-4). В середньому на 62% знизилась частота дихальних рухів (рис.1, II, 1,4) і падала амплітуда фонової ЭМГ активності (в середньому на 56%). Частота пульсу, навпроти, зростала (в середньому на 25%) - табл.

В 15 експериментах розвиток наркотичного стану, наступаючого під впливом тiopенталу, спостерігали у кроликів одночасно з реєстрацією нейронів сенсорної кори. Активність 9 нейронів удавалось реєструвати на протязі всього періоду від початку введення препарату до розвитку наркотичного стану і в постнаркотический період, тоді як активність 6 нейронів из-за наступаючого на 10-20 с потужного генералізованого руху довго спостерігати було неможливо. Генералізована рухлива активність продовжувалась в течение декількох десятків секунд і прерувалась з розвитком наркотического ефекту тiopенталу. Імпульсація нейронів, навіть якщо її удавалось спостерігати після закінчення руху, подальшому аналізу в цих випадках не підвергалась.

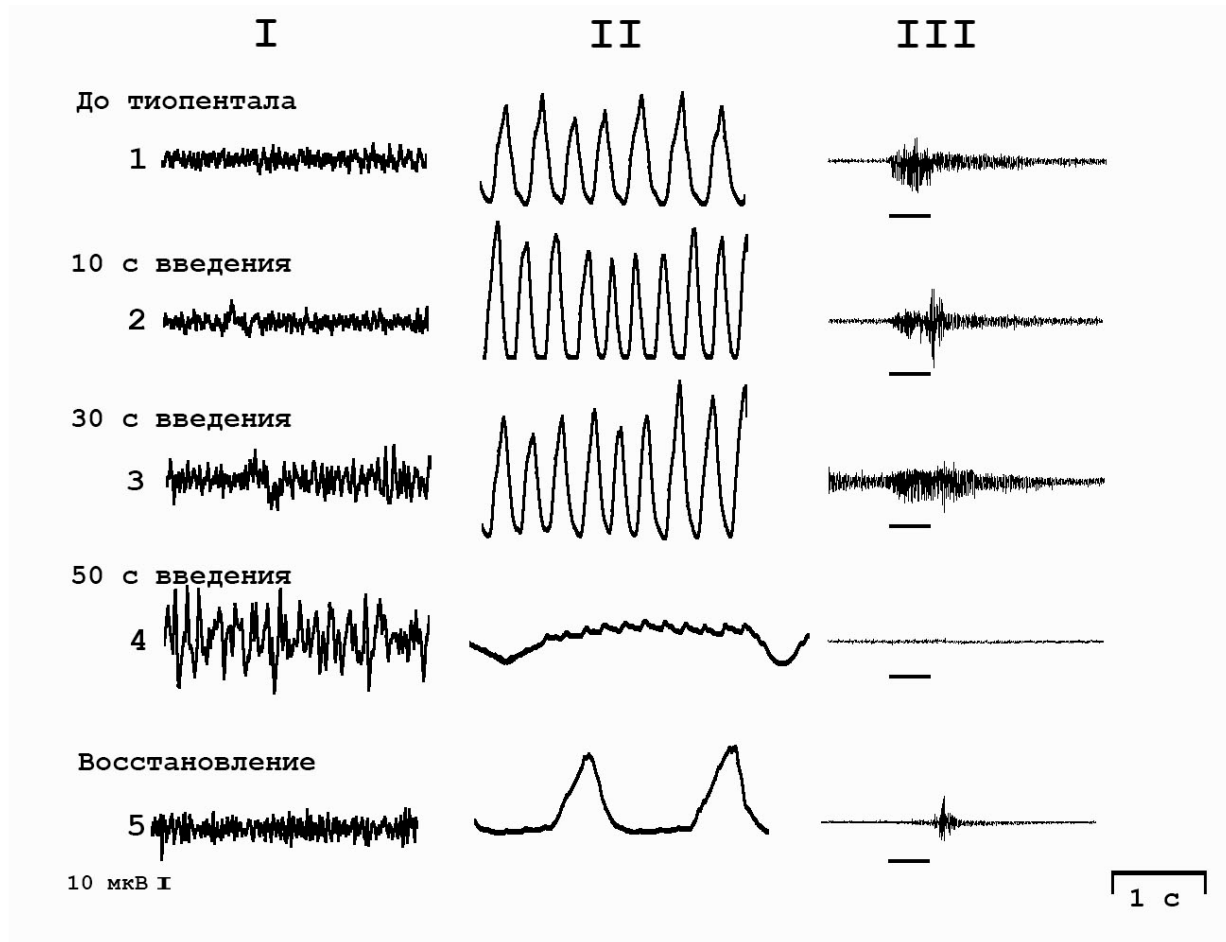


Рис. 1. Изменения центральных и периферических электрографических показателей при развитии наркотического состояния и в постнаркотический период. Электрографические показатели зарегистрированы в одном эксперименте при внутривенном введении наркотической дозы натрия тиопентала.

I – корковая ЭЭГ активность в зоне моторного представления передней конечности контралатеральной стороне электрокожного раздражения; II – пневмограмма; III – ЭМГ активность передней конечности в ответ на ЭКР.

1-4) разные этапы действия тиопентала; 5 – через 10 минут после прекращения введения тиопентала. Время действия ЭКР отмечено чертой под записями ЭМГ активности.

Наступление наркотического состояния всегда коррелировало со снижением уровня спонтанной активности нейронов в среднем на 70 % от исходного значения до введения тиопентала (рис.2, 1 и 3; рис.3, 1, 1 и 2; рис.4, 1 и 2; рис.5, 1 и 2; табл.). У большинства нейронов снижение частоты импульсации проходило через стадию роста спонтанной активности, что можно было наблюдать на 10-40 с от начала введения тиопентала (рис.2, 2; табл.). Кратковременный рост уровня спонтанной активности (со средним превышением импульсации для всех нейронов на 58% - табл.) сменялся периодом резкого снижения амплитуды спайков (рис.2, 2). С наступлением наркотического состояния амплитуда спайков восстанавливалась и даже несколько превышала исходную величину (рис.2, 3). На ранних этапах действия тиопентала (10-40 с) возрастали также значения суммарных периферических показателей: в среднем на 68% увеличивалась амплитуда фоновой ЭМГ активности (табл.) и недостоверно росла частота дыха-

тельных движений (рис.1, II, 2 и 3).

Из 9 нейронов сенсомоторной коры, регистрация активности которых происходила на фоне введения животным натрия тиопентала, 3 нервных клетки тестировались периодической аппликацией глутамата, 3 – ионофоретическим подведением ацетилхолина, у двух регистрировалась только спонтанная активность и у одного – активационная тоническая реакция на ЭКР контралатеральной передней конечности.

Рис.3 демонстрирует, что при наступлении наркотического состояния одновременно с исчезновением ЭМГ реакции на ЭКР (рис.3, II, 1 и 2) пропадает нейрональный активационный ответ на раздражитель, что сопровождается уже упоминавшимся снижением уровня спонтанной активности (рис.3, I, 1 и 2).

У всех трех нейронов, тестированных ионофоретическим подведением ацетилхолина, активационная реакция на медиатор полностью исчезала при развитии наркотического эффекта тиопентала одновременно со снижением уровня

спонтанной активности (рис.4, 1 и 2). Обращает на себя внимание, что длительное течение активационного ответа на ацетилхолин полностью совпадает с динамикой тонической нейрональной активационной реакции на ЭКР (рис.4, 1 и рис.3, I, 1). Одновременное их исчезновение при наступлении наркотического состояния, также как и падение частоты спонтанной импульсации (рис.4, 2 и рис.3, I, 2), свидетельствуют об общности механизмов происхождения этих трех показателей активности нейронов.

Активационная реакция нейронов на ионофоретическое подведение глутамата по превышению импульсации над уровнем фона ни у одного из трех тестированных нейронов не претерпела изменений при наступлении наркотического состояния, несмотря на падение уровня спонтанной активности (рис.5, 1 и 2).

Через 10-15 минут после окончания введения натрия тиопентала, судя по восстановлению частоты спонтанной активности нейронов коры (табл., рис.2, 1 и 6; рис.3, 1 и 3; рис.4, 1 и 4; рис.5, 1 и 3), частичному или полному возобновлению адаптивных ЭМГ реакций на ЭКР (рис.1, III, 1 и 5; рис.3, II, 1 и 3), восстановлению фоновой ЭМГ активности (табл.) и активированного состояния корковой ЭЭГ (рис.1, I, 1 и 5), можно считать завершенным переход к нормализации адаптивной функции нервной системы, нарушенной под воздействием тиопентала. Вместе с тем, через 10-15 минут после прекращения подведения тиопентала частота пульса, возросшая на фоне действия наркотического препарата оставалась повышенной, а частота дыхательных движений не восстанавливалась полностью (табл.; рис.1, II, 1 и 5). В тот же период у нейронов сенсомоторной коры кроме восстановления уровня спонтанной активности наблюдались утраченные в результате наркоза активационные реакции на ЭКР (рис.3, 1 и 3) и на ионофоретическую аппликацию ацетилхолина (рис.4, 1 и 4).

Восстановление частоты импульсной активности у ряда нейронов сопровождалось периодами резкого снижения амплитуды спайков на 3-ей и 5-ой минутах постнаркотического периода (рис.2, 4 и 5). Падение амплитуды спайков на начальном этапе восстановительного периода были аналогичны наблюдаемым при развитии наркоза (рис.2, 2) и предварялись кратковременным подъемом спонтанной активности (рис.2, 2 и 5).

Импульсные ответы на ионофоретическое подведение глутамата через 10-15 минут постнаркотического периода наблюдались так же отчетливо, как при контрольном тестировании и при тестировании на фоне действия тиопентала (рис.5).

Результаты и их обсуждение

Действие натрия тиопентала на нервную систему протекает в несколько этапов, которые регистрируются как на уровне нервных клеток коры, так и по периферическим показателям. На первом этапе, начиная с 10-ой секунды введения препарата, формируется активационное состояние нервной системы, происходящее на всех уровнях: достоверно увеличивается частота импульсной активности нейронов коры; возрастает мышечная активность, что часто перерастает в мощное генерализованное движение; имеется тенденция к росту частоты дыхательных движений, а частота пульса возрастает несколько позднее, ближе ко второму этапу действия тиопентала.

Второй, наркотический, этап, возникающий через 1-3 минуты от начала введения препарата, характеризуется глобальным торможением нервной деятельности: падением частоты импульсации корковых нейронов, снижением спонтанной и вызванной мышечной активности, исчезновением импульсных нейрональных реакций на электрокожное раздражение и замедлением дыхания.

Одновременно с падением уровня спонтанной активности нейронов и их реактивности к сенсорным раздражителям при развитии наркотического состояния происходит блокада активационного ответа корковых нейронов на ионофоретическое подведение ацетилхолина (рис.4), тогда как активационные реакции на глутамат, напротив, не подвержены влиянию тиопентала (рис.5) и не являются регулирующим фактором при смене уровня спонтанной активности. Назначение деполяризации, вызываемой глутаматом, состоит в формировании стационарного потока миниатюрных ВПСП, возникающих при срабатывании многочисленных глутаматергических контактов на поверхности дендритов [17]. На срезах сенсомоторной коры морских свинок было обнаружено, что изменение уровня спонтанной активности зависит от степени ослабления стационарного глутаматергического потока ВПСП при его продвижении из дендритов в сому, и что этот процесс регулируется М-холинергической реакцией мозга [4], блокирующей K^+ проницаемость нейрональных мембран [10]. Высокие энергетические потребности М-холинергической реакции являются причиной того, что ответ на ацетилхолин, также как и уровень спонтанной активности одновременно ослабевают при действии блокаторов энергетического метаболизма [11]. Из этого следует, что натрия тиопентал создает наркотический эффект вследствие блокирования энергетического обмена, как это и было обнаружено некоторыми исследователями [7,9]. Из-за не-

достатка энергоснабжения скорость М-холинергической реакции резко падает, результатом чего является раскрытие K^+ каналов и падение уровня спонтанной активности, что подтверждается данными о росте K^+ проницаемости под воздействием барбитуратов [15].

В ответах нейронов на любой сенсорный раздражитель обязательно присутствует активационный неспецифический компонент в виде роста спонтанной активности. Неспецифическое реагирование является преобладающим в нейронах сенсомоторной коры: активационные реакции на ЭКР у 3/4 нейронов состоят только из неспецифического повышения импульсации [3]. Именно к этому типу реагирования относится тоническая активационная реакция на ЭКР, представленная на рис.3. Блокада этой неспецифической реакции под воздействием тиопентала (рис.3, 1,2), обусловленная невозможностью ее регулирования из-за энергетического ослабления холинергического процесса, прерывает функцию мозга по обеспечению адаптивных реакций организма (рис.3, II, 1 и 2).

До наступления наркотического состояния у нейронов регистрируются признаки гипоксического эффекта тиопентала в виде повышения фоновой импульсации и периодов резкого снижения амплитуды спайков (рис.2, 2.). До отключения М-холинергической реакции в условиях недостаточного энергоснабжения высокоскоростной и очень энергоемкий холинергический процесс [5] вступает в конкурентные отношения за энергоносители с прочими метаболическими реакциями мозга, в том числе с активностью Na^+, K^+ -АТФазы, что приводит к ослаблению скорости трансмембранного переноса ионов и увеличению внеклеточной концентрации ионов K^+ [12]. Это обуславливает концентрационное снижение K^+ тока и повышение мембранного сопротивления с последствиями в виде более эффективного продвижения в сому стационарного возбуждения из дендритов [14], роста спонтанной импульсации и развития постгипоксической гиперактивности мозга в виде появления эпилептиформных разрядов [2]. Дальнейшее перераспределение ионов K^+ и их накопление с наружной стороны мембраны приводит к нарушению ионного гомеостаза и снижению амплитуды спайков корковых нейронов из-за падения уровня мембранного потенциала [8] и концентрационного снижения Na^+ тока вследствие той же причины – ограничения активности Na^+, K^+ -АТФазы. Гипоксическое состояние, развивающееся на первом этапе действия тиопентала,

прерывается вследствие энергетической блокады М-холинергической реакции (рис.4, 2) и высвобождения в связи с этим значительного количества энергии. Поэтому в условиях двукратного снижения энергетического метаболизма мозга, вызванного наркозом [9], даже ограниченное производство макроэргических соединений с избытком обеспечивает биохимические процессы, поддерживающие жизнеспособность нервных клеток, – амплитуда спайков восстанавливается (рис.2, 3).

Восстановление нормального энергоснабжения мозга после прекращения действия тиопентала на начальном этапе (3-5 минут) так же как и на начальном этапе развития эффекта тиопентала (10-30 с действия) проходит через стадию формирования гипоксического состояния с характерным падением амплитуды спайков (рис.2, 4,5 и 2). Это означает, что энергетическое блокирование холинергического процесса на этом этапе уже прекращено (рис.4, 3), но полноценное энергоснабжение еще отсутствует. И только через 10-15 минут восстановительного периода происходит стабильное выравнивание амплитуды спайков (рис.2, 6), что свидетельствует о нормализации энергетического снабжения мозга, нарушенного введением тиопентала. Восстановление приспособительной функции нервной системы завершается вместе с восстановлением исходного уровня спонтанной импульсации и приспособительных ответов на сенсорную стимуляцию.

Таким образом, натрия тиопентал в первые несколько десятков секунд вследствие развития гипоксического состояния вызывает глобальную активацию всех мозговых структур. Второй этап действия препарата, напротив, обусловлен торможением нервной деятельности, что связано с энергетическим блокированием всеобщего регулятора активности нервных клеток – М-холинергического процесса. Восстановление нервной деятельности и нормализация большинства параметров ее активности также протекают через стадию гипоксического состояния и в основном завершаются через 10-15 минут после прекращения введения натрия тиопентала. Все этапы развития наркотического эффекта тиопентала и восстановление от наркоза связаны с единым механизмом – ограничением энергетического метаболизма мозга [7,9] и постепенностью его нормализации.

Таблиця.
зменение центральных и периферических показателей в период развития наркотического и постнаркотического эффектов натрия тиопентала

Измеряемый показатель	до введения тиопентала	действие тиопентала		постнаркотический период	
		10 – 30 с. введения тиопентала	наркотическое состояние	3 – 5 мин.	10 – 15 мин.
средний уровень спонтанной активности нейронов (имп/с)	100%	158%*	39%**	83%	121.7%
ЭМГ активность (мкВ/с)	100%	168%**	44%*	50.6%**	110%
число дыхательных движений (в минуту)	100%	113%	38%**	52%**	57%**
частота пульса	100%	99%	125%**	119.5%**	116.8%**

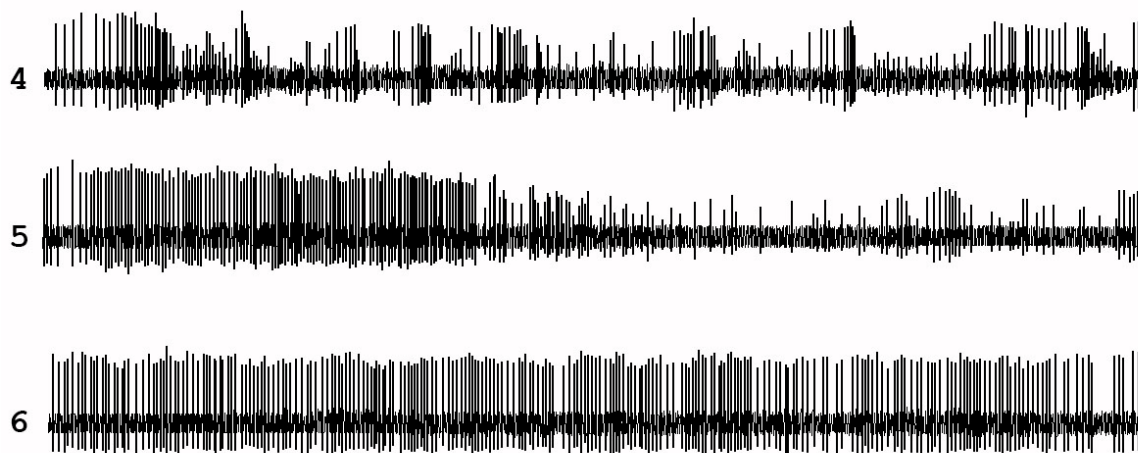
В таблице суммированы данные по всем зарегистрированным нейронам и по всем животным до, в период внутривенного введения тиопентала и в постнаркотический период. Значения всех измеренных показателей до введения

тиопентала приняты за 100%. Изменения показателей указаны по отношению к их величине до введения тиопентала. Достоверность различий определена по критерию Уилкоксона для разностей пар (** $\alpha \leq 1\%$; * $\alpha \leq 5\%$).

Развитие наркоза



Восстановление



1 с

Рис.2. Спонтанная активность нейрона сенсомоторной коры на стадии развития наркотического состояния и при выходе из него. 1-3) – импульсная активность нейрона на разных этапах введения натрия тиопентала: 1) до введения; 2) на 20-30 секунд от начала введения тиопентала; 3) при окончании введения тиопентала (50-60 с от начала инъекции). 4-6) – импульсная активность нейрона на разных этапах после окончания введения тиопентала: 4) через 3 минуты; 5) через 5 минут; 6) через 10 минут.

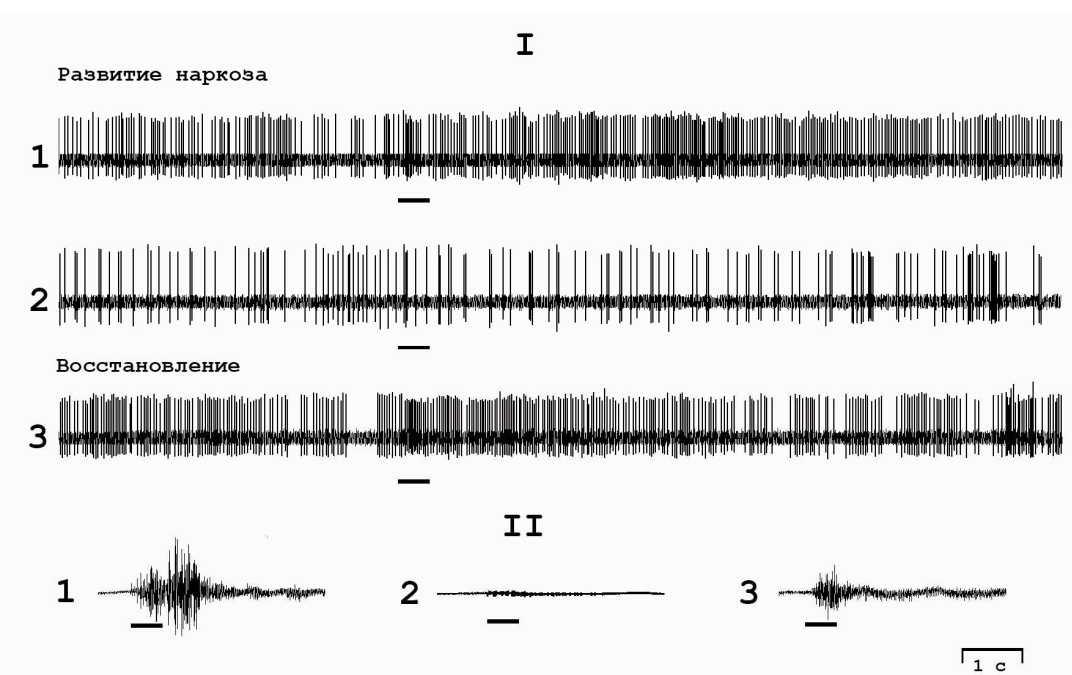


Рис.3. Влияние натрия тиопентала на вызванную активность нейрона сенсомоторной коры и на ЭМГ ответы при электрокожном раздражении контралатеральной передней конечности.

I – показатели импульсной активности нейрона: 1) активационная тоническая реакция нейрона на ЭКР конечности до введения тиопентала (по показателю максимальной текущей средней в фоне и в ответе приращение составляет 8 имп/с); 2) отсутствие импульсного ответа на ЭКР через 75 с после начала введения тиопентала; 3) импульсный ответ на ЭКР через 10 минут после окончания введения тиопентала (приращение над уровнем фона составляет 3 имп/с).
 II – показатели ЭМГ активности передней конечности: 1) ответ на ЭКР до введения тиопентала; 2) отсутствие ответа на ЭКР при развитии наркотического состояния; 3) восстановление ЭМГ ответа на ЭКР через 10 минут после окончания введения тиопентала.

Длительность действия ЭКР отмечена чертой под соответствующими записями.

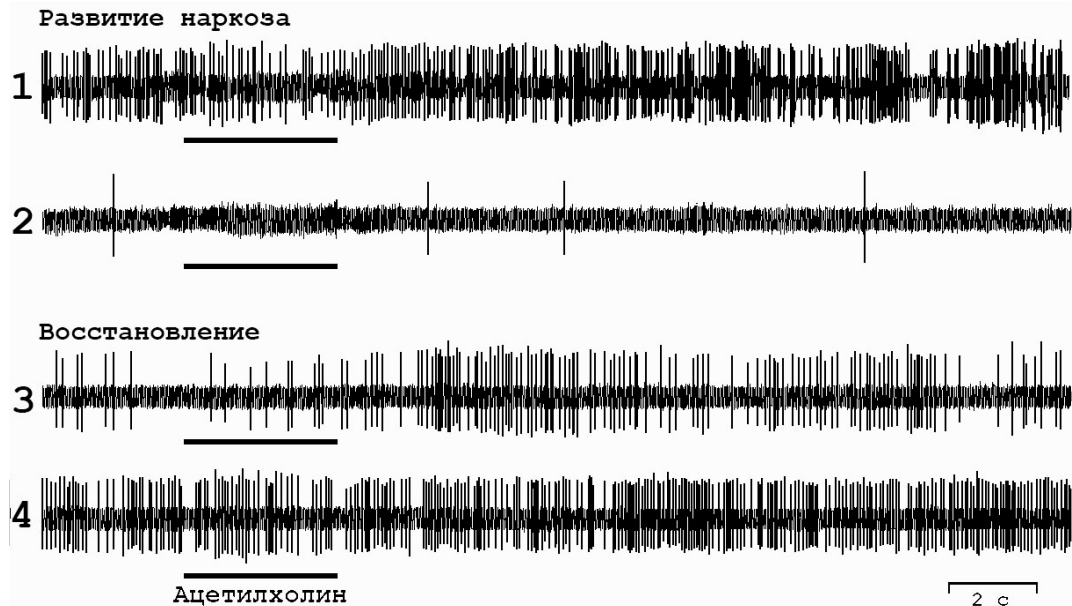


Рис.4. Влияние натрия тиопентала на фоновую активность и активность, вызванную ионофоретическим подведением ацетилхолина к нейрону сенсомоторной коры.

1) импульсная активность нейрона до введения тиопентала (по показателю максимальной текущей средней в фоне и в ответе на ацетилхолин приращение импульсации составляет 7 имп/с); 2) импульсная активность при наступлении наркотического состояния – через 130 с после начала введения тиопентала; 3) через 5 минут после окончания введения тиопентала (приращение над уровнем фона составляет 8 имп/с); через 10 минут после окончания введения тиопентала (приращение над уровнем фона составляет 6 имп/с).

Сила тока фореза ацетилхолина – 70 нА. Время действия тока фореза отмечено чертой под каждой записью активности нейрона.

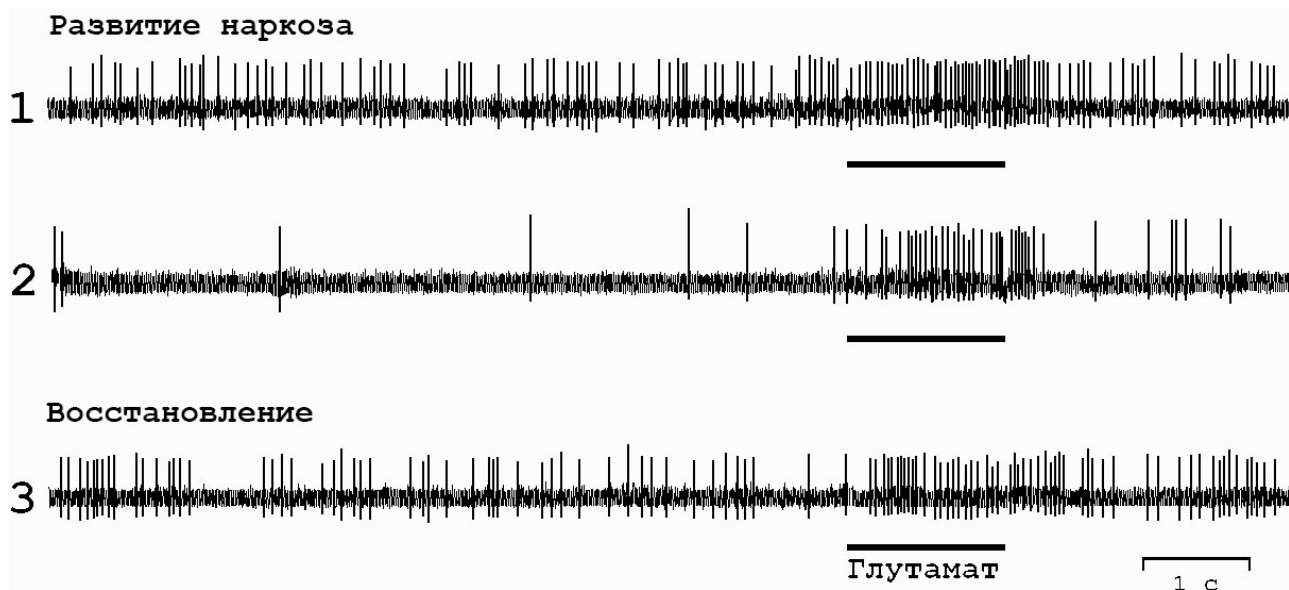


Рис.5. Влияние натрия тиопентала на фоновую активность и импульсацию, вызванную ионофоретическим подведением глутамата к нейрону сенсомоторной коры.

1) активность нейрона и активационная реакция на глутамат до введения тиопентала (по показателю максимальной текущей средней в фоне и в ответе на глутамат приращение составляет 1.4 имп/200 мс); 2) при наступлении наркотического состояния – через 160 с после начала введения тиопентала (приращение над уровнем фона составляет 3.1 имп/200 мс); 3) через 15 минут после окончания введения тиопентала (приращение над уровнем фона составляет 2 имп/с).

Сила тока фореза глутамата 25 нА. Время действия тока фореза обозначено чертой под каждой записью активности нейрона.

Литература

1. Закс Л. Статистическое оценивание. / Л. Закс. - М. : «Статистика». - 1976. - 598с.
2. Левин С.Г. Гипервозбудимость поля СА₁, вызванная кратковременными эпизодами гипоксии в срезах гиппокампа крыс разного возраста / С.Г. Левин, С.В. Калеменив, О.В. Годухин // Росс.физиол.журн. им. И.М.Сеченова. - 2004. - Т.90, №1. - С. 121-126.
3. Медникова Ю.С. Приспособительная функция мозга и проблемы гипоксии / Ю.С. Медникова, С.Н. Кожечкин, Ф.В. Копытова, О.Х. Коштоянц // Патолог.физиол. и эксперим. терапия. - 2012. - №.3 - С. 33-41.
4. Медникова Ю.С. Спонтанная активность корковых нейронов in vitro и ее регулирование под воздействием ацетилхолина / Ю.С. Медникова, Ф.В. Копытова, М.Н. Жадин // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2009. - Т.95, №8. - С. 820-829.
5. Медникова Ю.С. Холинергический процесс и функциональное состояние нейронов коры в условиях искусственного инкубирования / Ю.С. Медникова, Н.В. Пасикова, А.В. Исакова, Ф.В. Копытова // Нейрохимия. - 2008. - Т.25, №1-2. - С.132-137.
6. Мэгун Г. Бодрствующий мозг. / Г. Мэгун. - М. : ИЛ., 1961. - 128с.
7. Фокин В.Ф. Энергетическая физиология мозга. / В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева. - М. : «Антидор», 2003. - 288с.
8. Экклс Дж. Физиология синапсов. / Дж. Экклс - М. : Из-во «Мир», 1966. - 395с.
9. Blacklock J.B. Effect of barbiturate coma on glucose utilization in normal brain versus gliomas. Positron emission tomography studies / J.B. Blacklock, E.H. Oldfield, G. Di Chiro [et al.] // J. Neurosurg. - 1987. - V.67, №1., - P.71-75.
10. Brown D.A. Coupling of muscarinic acetylcholine receptors to neural ion channels: closure of K⁺ channels / D.A. Brown, N.J. Buckley, M.P. Caulfield [et al.] // Molecular mechanisms of muscarinic acetylcholine receptors function, Ed.by J.Wess. New York, Berlin, Heidelberg, 1995. - P. 165-182.
11. Godfraind J.M. Actions of dinitrophenol and some other metabolic inhibitors on cortical neurons / J.M. Godfraind, H. Kawamura, K. Krnjević, R. Pumain // J. Physiol. - 1971. - Vol.215. - №1. - P.199-222.
12. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // Physiol. Rev. - 1999. - Vol.79, N4. - P.1431-1568.
13. Mehta F.R. An update on GABA_A receptors / F.R. Mehta, M.K. Ticku // Brain Res.Rev. - 1999. - Vol.29. - P.196-217.
14. Rall W. Matching dendritic neuron models to experimental data / W. Rall, R.E. Burke, W.R. Holmes [et al.] // Physiol. Rev. - 1992. - Vol.72, N4 (Suppl.). - P. 159-186.
15. Ries C.R. Ionic mechanism of isoflurane's action on thalamocortical neurons / C.R. Ries, E. Puil // J.Neurophysiol. - 1999. - Vol.81, N4. - P. 1802-1809.
16. Tanelian D.L. The role of the GABA_A receptor/chloride channel complex in anesthesia / D.L. Tanelian, P. Kosek, L. Mody, M.B. Maciver // Anesthesiology. - 1993. - Vol.78. - P.757-776.
17. Williams S.R. Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons / S.R. Williams, G.J. Stuart // Science. - 2002. - Vol.295. - P. 1907-1910.
18. Xiang Wan Pentobarbital depressant effects are independent of GABA receptors in auditory thalamic neurons / Wan Xiang, E. Puil // J.Neurophysiol. - 2002. - Vol.88.N6. - P. 3067-3077.

References

1. Zaks L. Statisticheskoe ocenivanie. / L. Zaks. - M. : «Statistika». - 1976. - 598s.
2. Levin S.G. Gipervozbudimost' polja SA₁, vyzvannaja kratkovremennymi jepizodami gipoksii v srezah gippokampa krivs raznogo vozrasta / S.G. Levin, S.V. Kalemenev, O.V. Goduhin // Ross.fiziol.zhurn. im. I.M.Sechenova. - 2004. - T.90, №1. - S. 121-126.
3. Mednikova Ju.S. Prispobitel'naja funkcija mozga i problemy gipoksii / Ju.S. Mednikova, S.N. Kozhechkin, F.V. Kopytova, O.H. Koshtojanc // Patolog.fiziol. i jekspirim. terapija. - 2012. - №.3 - S. 33-41.
4. Mednikova Ju.S. Spontannaja aktivnost' korkovyh nejrnov in vitro i ee regulirovanie pod vozdeistviem acetilholina / Ju.S. Mednikova, F.V. Kopytova, M.N. Zhadin // Ross. fiziol. zhurn. im. I.M.Sechenova. - 2009. - T.95, №8. - S. 820-829.
5. Mednikova Ju.S. Holineraricheskij process i funkcional'noe sostojanie nejrnov kory v uslovijah iskusstvennogo inkubirovanija / Ju.S. Mednikova, N.V. Pasikova, A.V. Isakova, F.V. Kopytova // Nejrohimiija. - 2008. - T.25, №1-2. - S.132-137.
6. Miegun G. Bodrstvujushhij mozg. / G. Mjgun. - M. : IL., 1961. - 128c.
7. Fokin V.F. Jenergeticheskaja fiziologija mozga. / V.F. Fokin, N.V. Ponomareva. - M. : «Antidor», 2003. - 288c.
8. Jekklis Dzh. Fiziologija sinapsov. / Dzh. Jekklis - M. : Iz-vo «Mir», 1966. - 395c.
9. Blacklock J.B. Effect of barbiturate coma on glucose utilization in normal brain versus gliomas. Positron emission tomography studies / J.B. Blacklock, E.H. Oldfield, G. Di Chiro [et al.] // J. Neurosurg. - 1987. - V.67, №1., - P.71-75.

10. Brown D.A. Coupling of muscarinic acetylcholine receptors to neural ion channels: closure of K⁺ channels / D.A. Brown, N.J. Buckley, M.P. Caulfield [et al.] // Molecular mechanisms of muscarinic acetylcholine receptors function, Ed.by J.Wess. New York, Berlin, Heidelberg, 1995. - P. 165-182.
11. Godfraind J.M. Actions of dinitrophenol and some other metabolic inhibitors on cortical neurons / J.M. Godfraind, H. Kawamura, K. Krnjević, R. Pumain // J. Physiol. - 1971. - Vol.215. - №1. - P.199-222.
12. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons / P. Lipton // Physiol. Rev. - 1999. - Vol.79. N4. - P.1431-1568.
13. Mehta F.R. An update on GABAA receptors / F.R. Mehta, M.K. Ticku // Brain Res.Rev. - 1999. - Vol.29. - P.196-217.
14. Rall W. Matching dendritic neuron models to experimental data / W. Rall, R.E. Burke, W.R. Holmes [et al.] // Physiol. Rev. - 1992. - Vol.72, N4 (Suppl.). - P. 159-186.
15. Ries C.R. Ionic mechanism of isoflurane's action on thalamocortical neurons / C.R. Ries, E. Puil // J.Neurophysiol. - 1999. - Vol.81, N4. - P. 1802-1809.
16. Tanelian D.L. The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia / D.L. Tanelian, P. Kosek, L. Mody, M.B. Maciver // Anesthesiology. - 1993. - Vol.78. - P.757-776.
17. Williams S.R. Dependence of EPSP efficacy on synapse location in neocortical pyramidal neurons / S.R. Williams, G.J. Stuart // Science. - 2002. - Vol.295. - P. 1907-1910.
18. Xiang Wan Pentobarbital depressant effects are independent of GABA receptors in auditory thalamic neurons / Wan Xiang, E. Puil // J.Neurophysiol. - 2002. - Vol.88.N6. - P. 3067-3077.

Реферат

РОЗВИТОК НАРКОТИЧНОГО І ПОСТНАРКОТИЧНОГО ПЕРІОДІВ ДІЇ НА ТІОПЕНТАЛУ ПО СПОСТЕРЕЖЕННЮ ЗА ЦЕНТРАЛЬНИМИ І ПЕРИФЕРИЧНИМИ ПАРАМЕТРАМИ НЕРВОВОЇ АКТИВНОСТІ

Макаренко А.Н., Меднікова Ю.С., Кожечкін С.Н.

Ключові слова: На тіопентал, ЕЕГ, нейрони кори, рухова активність, вегетативні реакції.

Тіопентал при внутрішньовенному введенні кроликам, що не спали, викликав настання наркотичного стану через 1-3 хвилини після початку введення наркотичної дози препарату. Наркотичний ефект виявлявся появою повільнохвильової високоамплітудної активності на ЕЕГ, зниженням частоти дихання, ослабленням фонової і викликаної електроміографічної активності; прискоренням частоти пульсу. Початковий етап дії тіопенталу (10-30 с) характеризувався короткочасною активацією нервової системи і часто супроводжувався потужним генералізованим рухом. У цей період при реєстрації імпульсної активності нейронів сенсомоторної кори виявлені ознаки розвитку гіпоксичного стану: нетривале зростання спонтанної активності і періоди різкого зниження амплітуди спайків. Розвиток наркотичного ефекту, навпаки, супроводжувався значним зниженням частоти спонтанної активності, відновленням амплітуди спайків і зникненням активаційних тонічних реакцій нейронів на електрошкірне подразнення кінцівки і іонофоретичне підведення ацетилхоліну. В перші хвилини відновлювального періоду знову розвивався гіпоксичний ефект, зникав до 10-15 хвилин. До цього ж часу відбувалась нормалізація основних параметрів активності нервової системи

Summary

DEVELOPMENT OF NARCOTIC AND POSTNARCOTIC ACTION OF THIOPIENTAL NA EVALUATED BY CENTRAL AND PERIPHERAL PARAMETERS OF NEURAL ACTIVITY

Makarenko A.N., Mednikova Yu. S, Kozhechkin S.N.

Key words: Na thiopental, EEG, cortical neurons, motor activity, autonomic reaction.

Thiopental administered intravenously wakeful rabbits resulted in offensive narcotic state in 1-3 minutes since the drug dose injected. Narcotic effect consisted in the appearance of slow wave light amplitude activity registered by EEG, reduced respiratory rate, lowered general and stimulated electromyographic activity; accelerated heart rate. The initial phase of the action of thiopental (10-30) was characterized by short-term activation of the nervous system and was often accompanied by powerful generalized movement.

During this period, when registering the pulse activity of neurons in the sensorimotor cortex we revealed signs of hypoxic condition: short growth of periods of spontaneous activity and a sharp decline in the amplitude of the spikes. The development of narcotic effect, by contrast, was accompanied by a significant decrease in the frequency of spontaneous activity, restoration of amplitude spikes and disappearing of activation tonic responses of neurons to stimulation of the limbs and electrocutaneous iontophoretic summing acetylcholine. In the first minutes of the recovery period the newly developed hypoxic effect disappeared up to 10th -15th minutes. By this time we registered the normalization of the basic parameters of the activity of the nervous system.