

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»

На правах рукописи

ТОРКУНОВА Ольга Владимировна

ХОЛИНЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИЙ
ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ВСЛЕДСТВИЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ
НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель –
доктор медицинских наук, профессор
П.Д.Шабанов

Санкт-Петербург
2019

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| СОДЕРЖАНИЕ | 2 |
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ НА ОРГАНИЗМ (обзор литературы)..... | 12 |
| 1.1. Действие НЧАК на организм..... | 12 |
| 1.2. Влияние НЧАК на функции ЦНС и ВНС..... | 24 |
| 1.3. Роль холинергической системы в в механизмах неблагоприятного действия низкочастотных акустических колебаний | 27 |
| 1.4. Поиск фармакологических средств коррекции нарушений, вызванных действием НЧАК..... | 37 |
| Глава 2. ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 47 |
| 2.1 Характеристика экспериментальных животных и методы воздействия на них низкочастотным шумом. | 47 |
| 2.2. Характеристика фармакологических средств..... | 49 |
| 2.3. Характеристика методов исследований | 49 |
| 2.3.1. Гистохимические методы исследования. | 49 |
| 2.3.2. Хроматографический метод исследования..... | 50 |
| 2.3.3. Биохимические методы исследования. | 52 |
| 2.3.4. Исследование параметров судорог..... | 52 |
| 2.3.5. Этологические методы исследования. | 53 |
| 2.3.6. Электрофизиологические методы исследования. | 54 |
| 2.3.7. Метод исследования физической работоспособности | 55 |
| 2.3.8. Методы исследования уровня гипоксии | 55 |
| 2.3.9. Математическая обработка результатов | 56 |
| Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ОРГАНИЗМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ..... | 57 |
| 3.1. Гистохимическое исследование активности АХЭ в головном мозге крыс.. | 57 |
| 3.2. Исследование активности АХЭ в периферических холинореактивных структурах..... | 61 |
| 3.2.1. Гистохимическое исследование активности АХЭ в брыжейке крыс | 61 |
| 3.2.2. Биохимическое исследование активности ХЭ в плазме крови крыс | 63 |
| 3.3. Хроматографическое исследование взаимодействия (корреляция) холинергической системы с другими медиаторными системами. | 64 |
| Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЧАК И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ..... | 71 |

| | |
|---|-----|
| 4.1. Изменение чувствительности центральных М- и Н-холинергических механизмов вследствие патологического действия НЧАК и возможность профилактического применения холинотропных препаратов..... | 71 |
| 4.2. Оценка роли холинергической системы в нарушениях поведенческой активности животных и выявление возможности фармакологической профилактики. | 77 |
| 4.3. Исследование изменения электрической активности мозга кроликов (спектр, вызванные потенциалы) вследствие действия НЧАК и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений..... | 89 |
| 4.3.1. Исследование ЭЭГ-активности мозга кроликов. | 89 |
| 4.3.2. Исследование длиннотентных слуховых вызванных потенциалов мозга кроликов и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений. | 94 |
| 4.4. Исследование показателей физической работоспособности животных и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений. | 102 |
| 4.4.1. Исследование физической работоспособности крыс. | 102 |
| 4.4.2. Исследование уровня гипоксии организма животных. | 105 |
| Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 109 |
| 5.1. Исследование структурно-функциональных изменений центральных и периферических холинергических структурах организма при воздействии низкочастотных акустических колебаний..... | 109 |
| 5.2. Оценка роли холинергической системы в изменении функционирования жизненно важных систем организма при действии на организм низкочастотных акустических колебаний | 112 |
| ВЫВОДЫ | 117 |
| Перечень сокращений и условных обозначений | 120 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ..... | 121 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Одним из наиболее распространенных антропогенных факторов окружающей среды, влияющих на состояние здоровья населения является шум. В настоящее время шум и инфразвук превратился в один из самых санитарно опасных и вредных факторов окружающей среды. Так, свыше 30% жителей больших городов России проживают в зонах акустического дискомфорта. [29, 107]. Особое место в спектральной составляющей шума занимают низкочастотные акустические колебания (НЧАК). Прогресс в развитии современной техники, транспортных средств, сопровождающееся увеличением мощности оборудования и повышением рабочих скоростей выполнения технологических операций, создают объективные предпосылки для увеличения доли низкочастотных составляющих в спектрах шумов. Интенсивное развитие современной техники, транспортных средств, совершенствование технологических процессов и оборудования, сопровождающееся увеличением мощности и габаритов машин, привело к значительному сдвигу спектральных составляющих в сторону низкочастотных составляющих шума [122, 107, 116, 143, 234]. Этому способствуют и инженерно-технические меры борьбы с шумами, основанные на методах звукоизоляции и звукопоглощения, которые приводят к тому, что спектры шумов на рабочих местах становятся более низкочастотными, т.к. эти мероприятия эффективны на средних и высоких частотах [128, 232].

Наличие профессиональных заболеваний у людей, работающих в условиях воздействия НЧАК, в том числе и у военнослужащих в трудоспособном возрасте, определяет социальную и экономическую важность этой проблемы [29, 101, 215]. В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях показаны обусловленные воздействием НЧАК структурно-функциональные изменения во многих органах и системах организма, приводящих к острым и хроническим заболеваниям [121, 13, 170, 22, 139, 155, 36]. Тем не менее, до настоящего

времени механизмы формирования данной патологии изучены недостаточно в силу разрозненности данных, в частности, до настоящего времени остается открытым вопрос о роли отдельных хемореактивных систем и о взаимодействии различных нейромедиаторных систем при действии инфразвука на организм. Кроме того, НЧАК имеют свойство распространяться на огромные расстояния от источников его образования вследствие большой длины волны и незначительного поглощения в атмосфере [29, 112, 108, 206]. Это обуславливает неблагоприятное воздействие НЧАК на людей [196, 171, 59, 35, 52, 57, 112]. Ввиду физических особенностей распространения НЧАК в материалах защита от их неблагоприятного воздействия техническими (физическими) средствами малоэффективна и финансов затратна, что затрудняет проведение мероприятий по ослаблению звука на рабочих местах и делает еще более актуальным дальнейшее исследование механизмов воздействия НЧАК и поиск фармакологических средств коррекции возникающих патологических состояний [232, 137, 263].

Кроме того, социальная значимость данной проблемы подчеркивается заинтересованностью Министерства здравоохранения РФ в проведении регламентных исследований групп риска по соответствующим заболеваниям, включая профессиональные болезни, перечисленные Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 12 апреля 2011 года № 302Н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» и Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н "Об утверждении перечня профессиональных заболеваний", в котором инфразвук признан вредным и (или) опасным фактором труда и в перечень заболеваний, связанных с его воздействием вошли "заболевания, связанные с воздействием инфразвука (проявления:

нейросенсорная тугоухость двусторонняя, вестибулярный синдром, выраженные расстройства вегетативной (автономной) нервной системы" [191].

Основной мерой защиты является до настоящего времени гигиеническое нормирование времени пребывания человека в зоне действия низкочастотного шума (НШ) [60, 68, 179, 113, 228]. Общие подходы к обоснованию допустимых уровней шумов (с учетом особенностей эксплуатации летательных аппаратов) определяются ГОСТ 12.1.003-83 "ССБТ. Шум. Общие требования безопасности" (1983) и Санитарными нормами допустимых уровней шума на рабочих местах (СН № 3223-85) [67].

Цель настоящей работы состояла в изучении холинергической регуляции нарушений функций ЦНС в результате воздействия низкочастотных акустических колебаний и разработке способов фармакологической коррекции этих нарушений холинотропными препаратами.

Задачи исследования:

1. Оценить реакцию основных нейромедиаторных систем животных (холинергической, норадренергической, дофаминергической и серотонинергической) на действие низкочастотных акустических колебаний по показателям биохимического анализа оборота медиаторов в структурах головного мозга и крови крыс и кроликов.
2. Установить характер изменений в активности холинергической системы при действии низкочастотных акустических колебаний на организм животных в центральном и периферическом отделах нервной системы для выбора средств фармакологической коррекции развивающихся нарушений.
3. Провести фармакологический анализ пригодности холиномиметиков и холинолитиков для устранения нарушений поведения животных, развивающихся в результате воздействия низкочастотных акустических колебаний.
4. Оценить фармакологическую эффективность профилактического применения холинотропных препаратов для коррекции выявленных нарушений функционального состояния центрального и периферического отделов нервной системы при действии низкочастотных акустических колебаний.

Методология и методы исследования

Методология исследования заключалась в фармакологической коррекции нарушений функций центральной нервной системы вследствие воздействия низкочастотных акустических колебаний на организм с помощью фармакологических препаратов. Воздействие низкочастотными акустическими колебаниями проводили с использованием стендовой установки с камерой динамического давления, эффективность коррекции оценивалась с применением холинотропных препаратов (атропин, метамизил, платифиллин). Анализ проводился с использованием этологических, биохимических, гистологических, хроматографических, электрофизиологических, фармакологических методов исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Под действием низкочастотных акустических колебаний у крыс изменяется содержание норадреналина и дофамина в отдельных структурах мозга, меняется активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в головном мозге, брыжейке и плазме крови. В центральной нервной системе наблюдается снижение активности АХЭ, в периферической, напротив, возрастание активности.
2. Фармакологический анализ показывает, что М-холинореактивные системы более чувствительны к воздействию низкочастотных акустических колебаний, чем Н-холинергические. В результате воздействия НЧАК усиливаются процессы торможения в центральной нервной системе, влияющие на реализацию сложных форм поведения крыс и структуру ЭЭГ мозга кроликов.
3. Участие холинергической системы в обеспечении (утилизации и потреблении) кислорода тканями, а также уровня работоспособности животных в условиях действия НЧАК незначительно, что подтверждается анализом физиологических реакций с использованием фармакологических средств.
4. Профилактическое применение центральных М-холинолитиков позволяет корректировать патологическое изменение чувствительности центральных М- и Н-холинергических механизмов, нарушенных воздействием НЧАК, некоторые

формы поведения животных, изменяет временные характеристики ЭЭГ и ДСВП, возвращая их до уровня нормы, сокращая период восстановления нормального функционирования организма. В то же время, профилактическое применение холинолитиков не позволяет скорректировать изменения физической работоспособности и уровня потребления кислорода, возникающие вследствие воздействия НЧАК.

Научно-практическая значимость

Основным практическим результатом работы явилась разработка принципов фармакологической профилактики нарушений организма вследствие воздействия НЧАК с помощью холинотропных препаратов. Данные базируются на теоретических разработках, постулирующих определяющую роль холинергической медиаторной системы организма в его ответе на НЧАК. Конкретными доказательствами этого влияния являются экспериментальные данные, доказывающие возможность предупреждения с помощью холинотропных препаратов судорожного синдрома, нарушений обмена моноаминов (дофамина, норадреналина и серотонина) в головном мозге, а также гипоксии при интенсивных физических нагрузках у животных при воздействии НЧАК. Конкретные практические рекомендации, основанные на представленных данных, сводятся к назначению холиноблокаторов из группы атропина для профилактики судорожного синдрома и тремора (атропин, в меньшей степени ганглерон и метамизил), снижении холинолитиками выраженных нарушений обмена дофамина, норадреналина и серотонина в эмоциогенных структурах головного мозга (атропин), снижении потребления кислорода при интенсивных физических нагрузках (атропин, платифиллин, метамизил). Важным объективным подтверждением полученных результатов стало исследование ЭЭГ и слуховых вызванных потенциалов, активно меняющихся при воздействии НЧАК. В этих исследованиях наибольшую профилактическую активность выявил М-холиноблокатор метамизил, нормализовавший нарушенную ЭЭГ у кроликов, другие холинолитики были менее активны. Наконец, доказано, что холинотропные препараты при профилактическом применении препятствуют

развитию гипоксии, вызванной сочетанием НЧАК и асфиксии головного мозга у крыс. Наибольшую антигипоксическую активность при этом проявили М-холиномиметик ареколин и М-холиноблокатор платифиллин. Важно, что для проявления антигипоксического действия не имеет значения активирующее или блокирующее действие холинотропных препаратов на М- и Н-холинорецепторы.

Связь работы с планом НИР.

Основные экспериментальные данные получены в отделе нейрофармакологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», в соответствии с основными научными направлениями института, такими как фармакологическая коррекция метаболических сдвигов при экстремальных (стрессовых) воздействиях, изучение состояния нейромедиаторных систем и регуляции ими постоянства внутренней среды и вегетативного равновесия организма.

Степень достоверности и апробация материалов исследования:

Степень достоверности определяется большим количеством экспериментальных животных (283 крысы, 113 кроликов), рандомизацией и формированием групп сравнения и активного контроля, адекватными поведенческими, фармакологическими, электрофизиологическими, морфологическими и биохимическими методами исследования, длительными сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки.

Реализация результатов работы

Материалы исследования используются в лекционном курсе кафедры фармакологии и кафедры нормальной физиологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, кафедры фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, кафедры нервных болезней и психиатрии и кафедры специализированной терапии Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. Работа выполнена в соответствии с плановыми научно-исследовательскими разработками ФГБНУ «Институт экспериментальной

медицины». Материал диссертации вошел в грантовые разработки Российского фонда фундаментальных исследований РАН (проект №13-04-00186а).

Апробация результатов

Материалы, вошедшие в диссертацию, доложены на Российской научной конференции «Современные проблемы военной и экстремальной терапии», посвященная 50-летию основания кафедры военно-полевой терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург, 2005), Юбилейной научно-практической конференции «Современные медицинские технологии для клинической практики: к 200-летию создания первой терапевтической клиники России» (Санкт-Петербург, 2006), XXXIII межвузовской научно-практической конференции по проблемам биологии и медицинской паразитологии, посвященная памяти академика Е.Н. Павловского (Санкт-Петербург, 2006), 4-ой региональной конференции Международного общества психонейроэндокринологии (ISPNE; Вильнюс, 2006), Российской научной конференции «Фармакологическая нейропротекция», посвященной 90-летию Отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург, 2013), Российской научной конференции «Фармакология экстремальных состояний» (Санкт-Петербург, 2015), научных заседаниях отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины» (Санкт-Петербург, 2015, 2016, 2018).

Работа рассмотрена и одобрена комитетом по этике ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Апробация диссертации прошла на совместном заседании Отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова и Физиологического отдела им. И.П. Павлова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

Публикации

По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 3 работы в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора реализован на всех этапах работы и состоял в проработке литературы по теме диссертации, планировании экспериментов, их

непосредственном выполнении, обработке полученных результатов, обсуждении результатов, написании статей и тезисов, написании диссертации и автореферата. Участие автора в выполнении, сборе и анализе – 96%, статистической обработке – 95%, в написании статей и тезисов – 90%, написании диссертации и автореферата – 95%.

Полученные данные по особенностям холинергической нейромедиации и характере взаимодействия основных нейротрансмиттерных систем при воздействии НЧАК на организм могут быть использованы при планировании экспериментов, направленных на дальнейшее раскрытие механизмов, лежащих в основе развития неблагоприятных воздействий низкочастотных акустических колебаний на организм человека. Использование результатов проведенных исследований дает возможность разработать подходы к фармакологической профилактике и коррекции нарушений в основных функциональных системах организма, возникающих при действии низкочастотных акустических колебаний.

Результаты работы использованы при разработке проекта "Методических указаний по диагностике и профилактике неблагоприятных отдаленных последствий влияния акустических колебаний на личный состав, подвергающийся их воздействию в процессе профессиональной деятельности"; "Методических рекомендаций по организации и проведению медико-биологических исследований, унификации методов оценки комбинированного действия шума и других неблагоприятных военно-профессиональных факторов и трактовки результатов исследования" ((МБЗ) ГНИИИ ВМ МО РФ).

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В МЕХАНИЗМАХ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ДЕЙСТВИЯ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ НА ОРГАНИЗМ (обзор литературы)

1.1. Действие НЧАК на организм

Действию НЧАК на биологические объекты посвящены обширные многоплановые исследования [171, 155, 113, 172, 199, 219, 216, 239, 260]. Отмеченное рядом исследователей увеличение заболеваемости у лиц, подвергающихся профессиональному воздействию данного фактора [59, 123, 71, 75, 77, 99, 100, 162, 223], обусловлено его способностью вызывать структурно-функциональные изменения практически во всех органах и системах организма. Вариабельность проявлений этих изменений зависит от физической характеристики НЧАК, частоты, длительности действия на организм и уровня интенсивности НЧАК, индивидуальных свойств биообъекта (человека, вида животных) и многих других факторов [8, 10, 23, 28, 155, 90, 102, 106, 161, 224, 229, 258, 45].

Нарушения, вызываемые НЧАК принято делить на специфические (поражение слухового аппарата) и неспецифические (все остальные нарушения). Наличие профессиональной тугоухости (неврит слухового нерва) в сочетании с функциональными расстройствами центральной нервной, вегетативной, сердечнососудистой и других систем у работающих в условиях шума рассматривается как шумовая болезнь [171, 29, 85, 101, 100, 113, 136, 215]. Широкая вариабельность астено-невротических и вегетативных нарушений при отсутствии заметного снижения слуха и установленной причинной связи с воздействием шума на начальном этапе затрудняет диагностику данной патологии [171, 155, 59, 76, 106, 193].

Известно, что при воздействии акустических колебаний с частотой ниже 20 Гц с интенсивностью в пределах 80-120 дБ у человека и животных развивается

многофазовая ответная реакция организма [6, 11, 198, 86]. Эта реакция проходит через ряд функциональных и морфологических этапов и затрагивает многие системы организма. В отличие от средне- и высокочастотного шума, оказывающего влияние на организм человека преимущественно через слуховой анализатор, низкочастотный шум действует еще и на другие сенсорные системы (вестибулярную, проприоцептивную), а также непосредственно на клетки, ткани и органы, проникая в диапазоне до 100 Гц практически без искажения по амплитуде и спектральному составу. Шум инфразвукового и низкочастотного спектра оказывает неблагоприятное действие на центральную и периферическую нервную систему, сердечно-сосудистую, дыхательную, пищеварительную системы, железы внутренней секреции, органы зрения и слуха, и другие органы и системы организма, вызывая множество патологических состояний: нейросенсорную тугоухость, астеновегетативный синдром, астенодепрессивный синдром, нейрциркуляторную (вегетососудистую) дистонию, дисциркуляторную энцефалопатию, гипертоническую болезнь, ишемическую болезнь сердца, очаговую и диффузную эмфизему легких [171, 29, 55, 123, 76, 85, 117, 182, 215, 229]. Воздействие НЧАК на организм человека вызывает различные нарушения функции центральной нервной системы, выражающиеся развитием тревоги, сонливости, снижением работоспособности и др. [4, 12, 18, 21, 171, 35, 96, 182, 152, 153, 200] Некоторыми авторами отмечается, что при воздействии НЧАК его травмирующее влияние еще до возникновения морфологических изменений вызывает изменение функционального состояния ЦНС, анализаторов, системы кровообращения, гематологические, иммунологические, биохимические и другие сдвиги [198, 86, 160].

Анализируя показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности в условиях функциональной нагрузки Н.А.Мозжухина [163], пришла к выводу, что инфразвук 94 - 98 дБ у операторов компрессорных станций является фактором риска формирования предпатологического состояния организма. Mohr et al, [316] наблюдали у испытуемых, подвергшихся воздействию инфразвука высоких уровней, чувство крайней усталости, что может вызывать снижение

производительности труда. В закрытых помещениях, во время кратковременной экспозиции (менее 2-3 мин) уровни инфразвука 145-150 дБ могли переносить лица с хорошим физическим состоянием, хотя наблюдались некоторые вегетативные нарушения, вызывающие понижение физической работоспособности.

При обсуждении исследователями возможных механизмов действия НЧАК, среди прочих, большая роль отводится нейрогуморальному пути формирования реакций организма. Воздействие их на слуховой и вестибулярный анализаторы, а также на множество проприо- и интерорецепторов сопровождается возникновением нервной импульсации, которая поступает в различные отделы головного мозга, приводя к нарушению корково-подкорковых взаимоотношений, развитию патологических изменений в различных отделах головного мозга [91, 92, 216, 220, 222].

В ряде работ говорится о воздействии НЧАК на механорецепторы, что сопровождается возникновением нервной импульсации в отделы головного мозга, которые отвечают за возбуждение ретикулярной формации и таламуса. В ответ на такое возбуждение также возникает компенсаторная реакция торможения [133; 215]. Подтверждением нейрогуморального пути формирования реакций при действии НЧАК являются морфофункциональные нарушения в различных отделах эндокринной системы, изменения уровня катехоламинов и серотонина [246] в крови и нарушения холинергической медиации [170]. Общим и местным действием катехоламинов некоторые авторы объясняют гемодинамические реакции и микроциркуляторные нарушения в органах и тканях [29, 70]. Существуют сведения о нарушении нейромедиаторных взаимоотношений в различных структурах головного мозга, а также об истощении основных нейромедиаторных систем коры и гипоталамуса и активацией тормозной стриопалидарной системы [171, 107]. В результате гормональной перестройки в ответ на воздействие НШ в организме может происходить изменение белкового метаболизма, окислительно-восстановительных процессов.

Широкое распространение получила резонансная теория действия НШ, которая основана на учете совпадения частот НШ с собственной частотой резонансных колебаний того или иного органа, что вызывает сильное раздражение рецепторного аппарата, поэтому ведущее место в ней отводится интеро- и проприорецепции [107, 171].

В последние годы предложена денатурационная теория раздражения, согласно которой ведущее место в механизме неблагоприятного действия НШ на организм принадлежит денатурационным изменениям белков. Следствием считают повышение активности протекания процессов свободнорадикального окисления в плазме и клетках крови и снижение активности их антиоксидантной системы, изменение структуры липопротеидного комплекса мембран клеток, изменение активности мембрансвязанных ферментов [50, 61, 97].

Отдельные проявления механизма действия НЧАК предлагается рассматривать с позиций квазиинформационной теории, в соответствии с которой результатом воздействия инфразвука на организм являются вегетативные реакции, повышение артериального давления, повышение проводимости нейронов [7, 107]. Эти эффекты обычно появляются при уровнях, не превышающих 90 дБ, то есть соответствуют порогу слышимости (слуховой путь восприятия).

Как упоминалось выше, профессиональная тугоухость (неврит слухового нерва) в сочетании с функциональными расстройствами центральной нервной, вегетативной, сердечнососудистой и других систем у работающих в условиях шума рассматривается как шумовая болезнь [29, 215]. Проявления "шумовой болезни" могут быть условно разделены на специфические нарушения органа слуха и неспецифические изменения других органов и систем.

Инфразвуковые и низкочастотные акустические колебания в силу своей физической природы воздействуют не только на периферический, но и на центральные отделы слухового анализатора, вызывая специфические нарушения слуха [109].

Кроме специфических изменений слухового анализатора многими исследователями описаны и так называемые неспецифические изменения, происходящие в результате воздействия инфразвука [171, 85]. Шум инфразвукового и низкочастотного спектра оказывает неблагоприятное действие на центральную и периферическую нервную систему, сердечнососудистую, дыхательную, пищеварительную системы, железы внутренней секреции, орган зрения и другие органы и системы организма [177, 167, 72, 74, 78, 122; 115; 172, 215].

Изменения, происходящие под воздействием НЧАК ведут к нарушению трофики тканей внутренних органов, в том числе головного мозга, миокарда, печени, изменению со стороны микроциркуляции. Это подтверждают данные биохимических, гистохимических и электронно-микроскопических исследований. Нарушаются биологическое окисление и биоэнергетические процессы. Определенную роль в патогенезе изменений играют изменения иммунобиологической реактивности [20, 122, 171, 29, 53, 62, 64, 66, 113, 115; 161, 172; 215; 217; 49, 324].

Формирование патологического процесса при шумовом воздействии происходит постепенно и начинается с неспецифических вегетососудистых проявлений. В дальнейшем даже при небольшой интенсивности воздействия развиваются сдвиги астенического и невротического характера, которые укладываются в картину астеновегетативного синдрома с отчетливыми проявлениями нейроциркуляторной дистонии [171, 182, 215].

По данным некоторых авторов воздействие низкочастотного шума отрицательно влияет преимущественно на высшую нервную деятельность, что проявляется в снижении величины условного рефлекса, удлинении его скрытого периода, снижении подвижности нервных процессов в коре головного мозга [57, 153, 200]. Также по данным [55], при воздействии инфразвука функциональное состояние нервной системы нарушается в первую очередь. Возбуждение, возникшее в коре головного мозга, иррадирует и в подкорковую область, что сопровождается отклонением вегетативных функций от нормы [57, 74].

Возникновение нервно-рефлекторных и нейрогуморальных сдвигов ведет к нарушению уравновешенности и подвижности процессов внутреннего торможения в ЦНС. Об этом свидетельствуют снижение условных рефлексов (иногда до полного исчезновения), увеличение латентного периода простых и сложных зрительно- и слухомоторных реакций, достоверное увеличение количества ошибок при проведении психологических тестов и изменение биоэлектрической активности мозга.

Накоплено немало сведений о нарушениях деятельности ряда висцеральных систем (пищеварительной, дыхательной, сердечно-сосудистой и т.д.) при действии НШ [215, 217], и дополнительно некоторые авторы указывают, что начальной фазой является ответная реакция преимущественно вегетативного отдела нервной системы, а начальным звеном механизма взаимодействия акустических колебаний и организма человека и животных является прямое действие акустических колебаний на механорецепторы [215, 222, 230].

По данным реоэнцефалографии у испытуемых после облучения НЧАК имели место признаки угнетения мозговой гемодинамики в виде затруднения венозного оттока из полости черепа и появления внутричерепной гипертензии [70]. Острое нарушение мозгового кровообращения выявлено у населения промышленного центра, подвергающегося воздействию НЧАК [244].

Установлено, что НЧАК оказывают существенное влияние на врожденное и приобретенное поведение животных.

Врожденное поведение крыс при непрерывном хроническом воздействии НЧАК изменяется (у крыс более выражена агрессивность и возбуждение с постепенным переходом в торможение), развиваются вегетативные расстройства. Исследования острого влияния шума, в спектре которого преобладали низкочастотные составляющие, на приобретенное поведение крыс и кошек показали, что относительно низкоинтенсивный шум (с эквивалентным уровнем звуковой экспозиции 100-110 дБ) вызывает возбуждение ЦНС и способствует уменьшению времени выполнения навыка (эффективность оперантной деятельности животных не снижалась). Высокоинтенсивный шум (эквивалентный

уровень звуковой экспозиции свыше 150 дБ), наоборот, угнетает ЦНС, нарушает структуру деятельности, значимо увеличивает время выполнения навыка и ошибочность и, в конечном итоге, вызывает срыв адаптации и отказ от деятельности [182, 199, 200, 260].

Так, исследование влияния коммунальных шумов (в спектре преобладали низкочастотные составляющие, уровень звукового давления был не более 118 дБ) на условнорефлекторную деятельность собак показало, что импульсный шум способствует увеличению времени латентного периода простого рефлекса (сгибание лапы в ответ на раздражитель) [260, 303]. У голубей, живущих в "шумном" районе города, наблюдали нарушения в половом поведении по сравнению с животными, обитающими в "тихой" части города [302].

Врожденное поведение крыс при непрерывном хроническом воздействии НЧАК также изменяется: активизируется ориентировочное поведение, появляются вздрагивания, частая дефекация и мочеиспускание. Развиваются вегетативные расстройства. При хроническом воздействии НЧАК у крыс более выражена агрессивность и возбуждение с постепенным переходом в торможение. Условнорефлекторное поведение страдает в еще большей степени: постепенно нарушается структура выполнения навыков и происходит отказ от деятельности [224, 273, 272].

Ряд исследователей подчеркивают особое влияние инфразвука на психическую сферу человека. Согласно этому мнению действие инфразвука высоких уровней вызывает замедление реакции человека, чувство страха, крайней усталости и снижение работоспособности. Это объясняют накоплением биологически активных веществ, поддерживающих неврогенный эффект в последствии [116, 137; 161; 229]. Наибольшее количество жалоб у рабочих шумовых профессий касается нервно-психической сферы. Шумовая патология нарастает с увеличением профессионального стажа [11]. Многообразие жалоб (усталость, недомогание, нарушение сна) свидетельствует о высокой чувствительности головного мозга к воздействию инфразвука.

Одной из наиболее распространенных объективных методик для исследования состояния высшей нервной деятельности является определение латентного периода условно-двигательного рефлекса. Для сравнительной оценки функционального состояния ЦНС при комплексном влиянии шума и инфразвука различных уровней интенсивности, проводилось определение скрытого периода условно-двигательного рефлекса на сильный и слабый звуковой и световой раздражители в течение рабочего дня и недели у сборщиц на предприятии радиоэлектронной промышленности, где действуют так называемые факторы "малых" уровней интенсивности (инфразвук - 90 дБ, шум слышимого диапазона - 75 дБА), а также рабочих предприятий машиностроения, металлургии и термической обработки нерудных материалов, где отмечаются "большие" уровни интенсивности изучаемых факторов (100 дБ и более) [222, 216, 224].

В результате исследования установлено увеличение зрительно-моторной реакции в динамике рабочего дня и недели у всех вышеуказанных работников, что свидетельствует о нарушении подвижности основных нервных процессов вследствие развития утомления и усиления процессов торможения в коре головного мозга. Об этом свидетельствует и наблюдаемая тенденция изменения соотношения между силой раздражителя и ответной реакцией, то есть наличие уравнивающей и парадоксальной реакции, которые проявляются при нарушении подвижности процессов торможения и раздражения (влияние шума и инфразвука "больших" уровней интенсивности). Сдвиги величины латентного периода условно-двигательного рефлекса в динамике рабочего дня и недели у работников различных профессиональных групп и особенно у лиц со стажем работы до 3-х лет указывают на ранние изменения функционального состояния ЦНС.

В исследованиях других авторов с участием испытуемых-добровольцев также было показано, что НЧАК вызывают преобладание процессов торможения в ЦНС. При выполнении заданий операторского профиля сразу после воздействия НЧАК испытуемые предъявляли жалобы на сонливость, снижение скорости восприятия слуховой и зрительной информации, затруднение концентрации и переключения внимания, ощущение дискомфорта, вплоть до появления

необоснованного чувства страха [161, 199]. Снижалась скорость переработки информации и увеличивалось время сенсомоторных реакций [96].

Перечисленные нарушения функционального состояния ЦНС большинство исследователей склонно связывать с изменением метаболизма нейромедиаторов [6, 29, 100, 233, 164, 246].

Морфологические исследования головного мозга животных показали, что действие НЧАК уровнем интенсивности 155 - 174 дБ частотами от 7,2 до 16,7 Гц на организм кролика вызывает деструктивные изменения в сосудистой и нервной тканях головного мозга животного. Наиболее выражены они в клетках ядер и ретикулярной формации стволовой части головного мозга, ганглионарном слое коры мозжечка, клетках афферентных узлов [178]. Перераспределение крови в артериальных сосудах с диаметром от 10 до 30 мкм может явиться причиной диапедезных кровоизлияний и периваскулярных отеков головного мозга. Кровоизлияния вокруг артерий с диаметром менее 50 мкм могут вызвать дистрофические изменения в корковых отделах головного мозга крыс [188]. Среди структур головного мозга наиболее устойчивыми к воздействию инфразвука оказались клетки моторного типа [115, 86]. Изменения в изолированных органах выражены значительно сильнее, что связывают с отсутствием общих компенсаторных реакций организма.

В экспериментах на белых крысах установлено, что воздействие НЧАК вызывает нарушение микроциркуляции в мозговой оболочке головного мозга [44]. Косвенным доказательством нарушений микроциркуляции могут служить изменения водно-электролитного баланса, выражающиеся внеклеточным и в меньшей степени внутриклеточным отеком коры больших полушарий, таламуса и гипоталамуса у кроликов при воздействии шума и вибрации, а также при комбинированном воздействии шума и вибрации с укачиванием [90].

При воздействии шума с УЗД 43, 84, 90 и 100 дБ на организм возникают морфологические изменения в капиллярных структурах головного и спинного мозга, которые заключаются в уменьшении диаметра сосудов и вовлечении в процесс гемодинамики нефункционирующих капилляров [20, 44].

При исследовании ультраструктурной организации миокарда при воздействии НЧАК с УЗД 90 дБ (частотой 8 Гц) обнаружены изменения капилляров. Через 14 и особенно через 21 сут воздействия НЧАК (115 и 135 дБ) наблюдались более обширные участки дистрофически измененного миокарда: сужение просвета капилляров, обусловленного отеком, в просвете обнаруживалось скопление клеточного детрита.

В экспериментальных исследованиях при действии НЧАК выше 90 дБ в миокарде крыс выявлены структурно-функциональные и метаболические изменения, имеющие зависимость от продолжительности и УЗД [13, 196, 55, 62, 61]. Вначале воздействия обнаружено нарушение микроциркуляции (сужение просвета и отек выстилающих эндотелиальных клеток [196, 61]), в дальнейшем с увеличением длительности или уровня воздействия - образование участков ишемии и деструкции кардиомиоцитов и распространение площади повреждения миокарда.

Нейрофизиологические исследования показали, что НЧАК - потенциальный раздражитель, формирующий синдром общей адаптации к постоянно действующему стрессу. При продолжительном воздействии НЧАК нарушается динамика основных нервных процессов. Возбуждение, возникшее в коре головного мозга, иррадирует и в подкорковую область, что сопровождается отклонением вегетативных функций от нормы [239]. Возникновение нервно-рефлекторных и нейрогуморальных сдвигов ведет к нарушению уравновешенности и подвижности процессов внутреннего торможения в ЦНС. Об этом свидетельствуют снижение условных рефлексов (иногда до полного исчезновения), увеличение латентного периода простых и сложных зрительно- и слухо-моторных реакций, достоверное увеличение количества ошибок при проведении психологических тестов и изменение биоэлектрической активности мозга.

При акустическом раздражении гипоталамуса и ретикулярной формации происходит нарушение нейрогуморальной регуляции висцеральных органов (сердце, кровеносные сосуды, кишечник и т.д.) [70, 73]. Также возбуждаются

гипоталамо-гипофизарные центры, которые регулируют изменение ритмов во время сна и пробуждения, эндокринную секрецию и т.д. [74] Нарушение регуляторных функций ретикулярной формации зависит не только от уровня и продолжительности шума, но и от временных характеристик. Описанные реакции представляют собой часть общей системы реакций, которую обычно называют стрессовой [253]. Кроме того, морфологические исследования головного мозга животных показали, что действие НЧАК уровнем интенсивности 155 - 174 дБ частотами от 7,2 до 16,7 Гц на организм кролика вызывает деструктивные изменения в сосудистой и нервной тканях головного мозга животного. Наиболее выражены они в клетках ядер и ретикулярной формации стволовой части головного мозга, ганглионарном слое коры мозжечка, клетках афферентных узлов, наименее - в клетках моторного типа [178]. Изменения в изолированных органах выражены значительно сильнее, что связывают с отсутствием общих компенсаторных реакций организма [118].

В отдельных работах говорится о воздействии НЧАК не только на слуховой и вестибулярный анализаторы, но и на механорецепторы, что сопровождается возникновением нервной импульсации в отделы головного мозга, которые отвечают за возбуждение ретикулярной формации и таламуса. В ответ на такое возбуждение также возникает компенсаторная реакция торможения [133, 215].

Электрофизиологическими исследованиями показано, что звуковая нагрузка в виде акустических колебаний высокой интенсивности вызывает перестройку текущего функционального состояния ЦНС и сопровождается сдвигами во всех структурах головного мозга и других системах организма исследуемых. Фокусом этих перестроек являются стволовые структуры головного мозга, на что указывает общий генерализованный характер явлений на ЭЭГ.

Электроэнцефалографические исследования у людей, подвергшихся воздействию НЧАК в лабораторных условиях (частотой 5 и 10 Гц, уровень звукового воздействия (УЗД) 135 дБ, время воздействия - 15 мин), выявили воздействие фактора на срединные (гипоталамус) и стволовые структуры мозга,

характеризующееся пространственной синхронизацией режимов преимущественно в диапазоне α -частот (гиперсинхронизированный α - ритм) и появлением θ -волн в левой лобно-височной области. При этом, чем больше частота звуковой стимуляции, тем выше этап вовлечения в функциональную реакцию глубоких образований головного мозга. Так, в ответ на воздействие звуковых колебаний частот 18-20 кГц, несмотря на то, что они не воспринимались ухом исследуемых, на ЭЭГ наблюдается усиление дистанционной синхронизации в диапазоне α -ритма, что иногда носило рисунок билатеральных вспышек активности. Это является характерным признаком раздражения гипоталамуса, особенно преоптической его области [74, 153, 200, 247, 265].

Показано, что изменения электрических потенциалов мозга могут совпадать с вегетативными изменениями, в частности, с тенденцией к брадикардии [12]. В этих случаях характер изменений биоэлектрической активности связывают с ослаблением активирующих влияний ретикулярной формации на кору головного мозга.

Часть авторов приходит к выводу, что под влиянием инфразвука функциональные изменения, происходящие в ЦНС, напоминают признаки утомления [7]. Так, при уровнях, превышающих на 10 дБ пороги слышимости на частотах 6 и 16 Гц, у испытуемых появляются периоды синхронизированного α -ритма, выявлено угнетение α -ритма и появление θ -волн, снижение общего уровня возбудимости коры головного мозга [200], что указывает на снижение уровня бодрствования и развитие утомления [35, 56, 57]. При кратковременном «озвучивании» животных инфразвуком частотой 8-16 Гц с уровнем интенсивности 115 дБ отмечались признаки угнетения ЦНС уже через 2 часа от начала воздействия [267]. Под влиянием инфразвука частотой 10 и 20 Гц с уровнями интенсивности 135 и 140 дБ соответственно, действовавшего на протяжении 2-15 ч, наблюдалась реакция десинхронизации в ЭЭГ [161]. Отсутствие этих изменений на электроэнцефалограмме при УЗД ниже порога слышимости на 10 дБ и при УЗД 115 дБ у людей с нейросенсорной глухотой свидетельствуют о том, что развитие усталости при воздействии НЧАК связано с

умеренной монотонной стимуляцией в первую очередь слухового анализатора и последующим развитием торможения в ретикулярной формации, коре головного мозга и других отделах ЦНС.

При продолжительном и интенсивном (100 дБ и более) воздействии НЧАК нарушается динамика основных нервных процессов, подвижность и баланс процессов торможения и возбуждения [232]. В исследованиях других авторов с участием испытуемых-добровольцев также было показано, что НЧАК вызывают преобладание процессов торможения в ЦНС [229, 265,306].

1.2. Влияние НЧАК на функции ЦНС и ВНС

В раскрытии патогенетических механизмов действия акустических колебаний дозвукового диапазона частот большое значение имеет изучение нейрогуморальной регуляции функций. Практически нет таких патологических форм, в развитии и течении которых не играла бы роль ВНС. В одних случаях она является существенным фактором патогенеза, в других – возникает вторично в ответ на повреждение любых систем и тканей организма. Естественно, что в ряде случаев вегетативные нарушения доминируют в клинических проявлениях заболевания, в других они скромно представлены в объективной картине болезни. Однако и в последнем случае роль их в процессах патогенеза несомненна. Еще одна особенность вегетативной патологии заключается в том, что в качестве самостоятельных заболеваний она выступает достаточно редко. Как правило, вегетативные нарушения являются вторичными [95]. С помощью функциональных методов диагностики показано, что нарушение функций ЦНС и психики связаны с сосудистыми и нейрогуморальными изменениями. Из данных литературы известно, что в ответ на воздействие НЧАК возникала ориентировочная реакция, характеризовавшаяся проявлениями активации ЭЭГ, а также изменением частоты и ритма сердечных сокращений и дыхания [6;76, 77, 214]. При оценке вегетативного дисбаланса по ритму сердца в ответ на НЧАК наблюдали повышение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, сменяющееся фазой относительного снижения [115;198].

Одной из самых чувствительных систем организма, реагирующих на действие шума и инфразвука уже на самом раннем этапе, является сердечно-сосудистая система. При действии НЧАК, возникающих в формовочных цехах с максимумом в диапазоне частот от 31,5 до 250 Гц (УЗД: 94-113 дБ) и на частотах 8-16 Гц с УЗД 90 и 98 дБ) у формовщиков возникали боли в сердце, чувство дискомфорта, подъем АД, приступы сердцебиения [10,35]. Воздействие НЧАК повышает риск возникновения инфаркта миокарда и тональной ишемии сердца у людей, работающих в условиях их воздействия [66]. Под влиянием инфразвука частотой 5 и 10 Гц наблюдается нарушение автоматии сердечной мышцы, заключающееся в своеобразном изменении частоты сердечных сокращений. Отмечается некоторое уменьшение силы сердечных сокращений, артериальное давление в большей части случаев имело тенденцию к понижению максимального и повышению минимального давления. Подобные изменения зависят от уровня интенсивности инфразвука и его частотной характеристики [199].

По мнению ряда авторов [8, 9] первоначальные морфологические изменения в рецепторах ушного лабиринта начинаются с сосудистых расстройств (полнокровия кровеносных капилляров с проявлениями застоя крови). Симпатическая вазоконстрикция в кохlearной области при воздействии АК представляется как возможный механизм снижения слуха [109]. Сосудистые изменения при воздействии НЧАК также обнаружены почти во всех структурах органа зрения: венах, конъюнктиве, глазном яблоке, склере, радужке, хрусталике, в сетчатке и зрительном нерве. К наиболее существенным патоморфологическим изменениям относят отек, дистрофию и сосудистые расстройства [127, 128].

Выраженная реакция сердечно-сосудистой системы была выявлена у лиц, длительно подвергавшихся воздействию НЧАК при выполнении своих профессиональных обязанностей [11]: у 43,6 % в группе лиц “шумовой профессии” обнаружены признаки систоло-диастолической артериальной гипертензии, у 43 % - нарушения диастолической функции левого желудочка. С помощью кардиоинтервалографии у лиц, подвергавшихся воздействию АК, отмечено преобладание активности симпатического звена вегетативной нервной

системы. Церебральный и периферический ангиодистонический синдром, нарушения микроциркуляции, признаки артериальной гипертензии, функциональные нарушения со стороны сердца отмечаются большим количеством исследователей [241; 224; 222, 26; 51].

Одним из основных механизмов неблагоприятных последствий воздействия НЧАК на ЦНС является развитие тканевой гипоксии вследствие церебральной гипертензии из-за ликворо-гемодинамических и микроциркуляторных нарушений [171, 44, 61]. Уместно также вспомнить теорию метаболического отека мозга, когда отек приводит к гипоксии, а гипоксия мозговых клеток, в свою очередь, провоцирует возникновение ацидоза, тем самым усугубляя отек.

Некоторые исследователи указывают на важную роль холинергических структур в регуляции сосудистого тонуса, утилизации и потреблении тканями кислорода. Холинотропные вещества также влияют на утилизацию и потребление кислорода в мозговой ткани [159].

Известно, что мозг координирует и управляет работой различных органов и тканей организма, а любые нарушения в их жизнедеятельности отражаются на функционировании мозга. В этой связи представляет интерес исследование парциального давления O_2 . Исходя из теории влияния НЧАК на мембранные структуры, можно предположить, что действие данного фактора на нейроны может выразиться в изменении парциального давления кислорода в крови и, как следствие, нарушении кислотно-щелочного состояния. Парциальное давление CO_2 играет преобладающую роль в регуляции мембранной проницаемости, и, следовательно, в контроле взаимных обменов продуктами между клетками. Существование гемато-энцефалического барьера способствует изоляции нейрона от прямого действия метаболитов, в том числе и от CO_2 . Изменение содержания CO_2 в периферической крови, поступающей в мозг, вызывает центральную стимуляцию экспираторных центров [252]. Можно считать, что содержание углекислого газа в артериях регулирует парциальное давление CO_2 в альвеолах, учитывая физиологическое функционирование нервных дыхательных центров. Изменение парциального давления O_2 может приводить к разнообразным

изменениям – изменению величины кровообращения в мозге, диссоциации кислорода из оксигемоглобина, изменению кислородного давления в мозге, и, наконец, приводит к изменениям энцефалографической картины [251, 98].

При всякой мышечной работе происходят учащение и усиление сердечных сокращений, перераспределение крови, протекающей через различные органы (сужение сосудов внутренних органов и расширение сосудов работающих мышц), увеличение количества циркулирующей крови за счет выброса ее из кровяных депо, усиление и углубление дыхания, мобилизация сахара из депо и т.д. [202, 257, 37]. Все эти и многие другие адаптационные реакции, способствующие мышечной деятельности, формируются высшими отделами ЦНС, влияния которой реализуются через вегетативную нервную систему. От парасимпатической и симпатической систем зависит выраженность всех видов обмена (водного, электролитного, углеводного, белкового), а, следовательно, и состояние гомеостаза [257; 252]. Из литературных данных можно сделать вывод о большом значении холинореактивных структур различных уровней ЦНС (от спинального до коркового) в регуляции ритма сердечных сокращений и АД.

При экспериментальных и клинических исследованиях влияния НЧАК на организм выявлено снижение частоты дыхательных движений, вплоть до остановки дыхания, нарушение функции внешнего дыхания. Такое влияние связывают с воздействием НЧАК на механорецепторы (рецепторы растяжения) легких, на диэнцефальные структуры мозга, дыхательный центр и структуру продолговатого мозга, богатые холинореактивными структурами [223].

1.3. Роль холинергической системы в механизмах неблагоприятного действия низкочастотных акустических колебаний

Накопленные к настоящему времени сведения о нарушениях деятельности ряда висцеральных систем при действии НЧАК и изменениях деятельности ЦНС приводят к необходимости изучения возможных механизмов наблюдающихся феноменов, обусловленных изменением функционирования парасимпатической и

симпатической систем или, точнее, холинергической и адренергической систем в этих процессах. Кроме того, нарушения функционального состояния ЦНС большинство исследователей склонно связывать с изменением метаболизма нейромедиаторов [260].

Изменения медиации в ХС. Предполагается, что одним из возможных механизмов патологического действия НЧАК на организм является изменение функциональной активности медиаторных систем. Стрессорные факторы внешней среды, к которым можно отнести и НЧАК, оказывают разобщающий эффект на баланс основных нейромедиаторов в структурах мозга. Однако некоторые исследователи отмечают, что при этом в организме не развиваются, как при реализации стрессового ответа, последовательные изменения в их содержании ни в одной из областей мозга [11].

Неспецифичность ответа на любое внешнее воздействие холинорецепторных и холинореактивных структур организма также заставляет предполагать их участие в реакции организма на действие НЧАК. До настоящего времени остается открытым вопрос о роли отдельных холинореактивных систем в механизме нарушений, вызванных НЧАК. Так, к примеру, в доступных литературных источниках отмечены лишь отдельные и противоречивые факты о состоянии холинергической системы животных и человека, подвергающихся воздействию НЧАК и других стрессовых воздействий [6, 11,31, 104, 257, 118].

АХЭ является одним из основных компонентов холинергической системы мозга. В нейронах головного мозга АХЭ расположена на внешней поверхности постсинаптической мембраны холинергических синапсов, где регулирует временной профиль концентрации медиатора ацетилхолина в синаптической щели [337]. В работе некоторых исследователей [199] продемонстрировано снижение уровня ацетилхолина (АХ) в мозге во время стресса, снижение общей активности АХЭ в головном мозге и эритроцитах [227]. Обнаруживалось изменение активности АХЭ и при сравнении крыс с разным уровнем двигательной активности в ОП - чем выше была двигательная активность, тем выше активность фермента в коре головного мозга [226]. Существуют сведения о

нивелировании возникающего после воздействия НЧАК изменения порогов возбудимости центральной нервной системы (ЦНС) холинолитиками [6]. Однако другие исследователи обращают внимание на фазность изменений уровней АХ и АХЭ во времени от начала воздействия НЧАК. Представляет большой интерес подробное исследование [170]. По их данным, реакцией на инфразвуковое воздействие в течение 15 мин является повышение содержания в крови АХ. Резкое повышение количества АХ в первый период действия инфразвука сменяется столь же резким его падением к 30 мин действия фактора. Затем, по мере продолжения действия инфразвука, количество АХ в крови вновь возрастает, к концу 1 ч оно достигает исходных величин, а после 4-часового эксперимента превышает уровни в контрольной группе в среднем на 10%. После 4 ч экспозиции инфразвука концентрация АХ в крови крыс достоверно выше, чем в контрольной группе. Однако и здесь отмечается частотная зависимость сдвигов. Исследования активности АХЭ при действии инфразвуковых колебаний показали синхронность ее изменений с повышением содержания в крови АХ, причем эти данные позволяют сделать предположение о том, что одной из причин накопления АХ под влиянием инфразвука является снижение активности АХЭ, коррелирующей и связываемой авторами с изменением соотношения белковых фракций при действии инфразвука. Однако среди причин изменения содержания АХ в крови не следует забывать и непосредственного регулирующего влияния ХС на его обмен коры головного мозга и некоторых подкорковых образований.

Авторы для оценки ацетилхолин-ацетилхолинэстеразной медиаторной системы рассчитывали холинергический индекс — отношение активности АХЭ к содержанию АХ. Снижение индекса, по их мнению, свидетельствует о повышении холинергической активности. Холинергическая активность при действии инфразвуковых колебаний частотой 4 и 10 Гц, медленно нарастая в первые 30 мин эксперимента, значительно увеличивается при более длительном воздействии. Инфразвук частотой 7 Гц вызывает более резкие колебания холинергической активности, причем максимальное ее повышение наблюдается в первые 15 мин и к концу длительного 4-часового эксперимента.

Таким образом, при изучении действия инфразвуковых колебаний на организм установлен факт изменения холинергической медиации, которая выражается в повышении содержания АХ и снижении активности АХЭ [170]. Указанные изменения зависят от частоты колебаний и носят фазный характер. Это дает возможность авторам сделать некоторые выводы о механизме возникающей инфразвуковой патологии. Повышение холинергической активности свидетельствует о напряжении тонуса парасимпатической нервной системы и влечет за собой появление клинических симптомов соответствующего характера. Кроме того, накопление АХ в мозге в результате угнетения активности АХЭ может оказывать прямое токсическое воздействие на центральную нервную систему, вызывая нарушения высшей нервной деятельности и влияя на течение обменных процессов в организме, нормальный ход которых регулируется функциями последней [170].

Некоторыми авторами подтверждается факт изменения содержания АХ и активности АХЭ в ответ на воздействие НЧАК [232]. Показано, что при воздействии шума интенсивностью 80 и 90 дБ по 4 часа в течение 30 сут приводит к снижению активности АХЭ.

В другой работе [274] демонстрировано снижения уровня АХ в мозге во время стресса. Существуют сведения о нивелировании возникающего после воздействия НЧАК изменения порогов возбудимости центральной нервной системы (ЦНС) холинолитиками [6].

По другим данным, увеличение длительности воздействия НЧАК на животных приводило к снижению уровня АХ, в то же время зависимость от энергетических параметров НЧАК отсутствовала. Концентрация АХ была обратно связана с временным показателем приобретенного поведения крыс. Это объясняется тем, что холинергическая система мозга вносит существенный вклад в организацию условной временной связи, процессов обучения и краткосрочной памяти. Было обнаружено, что выработка и упрочение условных рефлексов крысы сопровождается выраженными изменениями активности АХЭ в различных областях мозга [14; 87, 103; 225; 312; 313]. Животные с высокой

активностью АХЭ и низкой концентрацией АХ хуже обучаются в лабиринте, чем животные с низкой активностью. В то же время, изменение показателей поведения связаны с увеличением энергетических параметров акустического воздействия. Таким образом, чем выше обученность, тем ниже уровень АХ.

При исследовании АХЭ эритроцитов животных, подвергавшихся действию НЧАК, установлено, что изменения активности фермента зависят от частоты действующего фактора и в меньшей степени от интенсивности, что, по мнению исследователей, свидетельствует о наличии резонансных явлений в изучаемых системах. АХЭ является мембранно-связанным ферментом, следовательно, изменение ее активности может зависеть как от прямого воздействия фактора, так и от изменения характера его взаимодействия со структурой клетки [212, 122].

При исследовании икроножных и камбаловидных мышц крыс было установлено, что НЧАК (10 Гц, 135 дБ, продолжительностью 3 часа) приводит к резкому падению содержания АХЭ, т.е происходит нарушение передачи нервного импульса с нерва на мышцу. В результате был сделан вывод о том, что происходит микротравматизация периферической нервной системы, НЧАК вызывает периферические нарушения и приводит к кровоизлияниям, деструктивным изменениям в сосудах [176].

Различия проявлений действия инфразвука на сердечно-сосудистую, дыхательную и другие системы организма, обнаруженные разными авторами, могут быть, по-видимому, объяснены различиями в параметрах воздействующего фактора, временем экспозиции и связанными с последними фазными изменениями холинергической медиации [171].

Взаимодействие ХС с другими нейромедиаторными системами в условиях воздействия НЧАК.

Предполагается, что одним из возможных механизмов патологического действия НЧАК является изменение функциональной активности медиаторных систем. Стрессорные факторы внешней среды, к которым можно отнести и НЧАК, оказывают разобщающий эффект на баланс основных нейромедиаторов в структурах мозга. Однако некоторые исследователи отмечают, что при этом в

организме не развиваются, как при реализации стрессового ответа, последовательные изменения в их содержании ни в одной из областей мозга [5-14]. О состоянии холинергической системы при стрессовых ситуациях имеется очень немного работ. В исследованиях [299] было зарегистрировано значительное уменьшение содержания не только норадреналина (НА), дофамина (ДА) и серотонина (СЕ), но и активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в гиппокампе у длительно (21 сутки) стрессированных крыс. В экспериментах на крысах при воздействии общей низкочастотной вибрации и шума (с УЗД 85 дБ в течение 15-120 мин) обнаружены изменения в содержании серотонина в крови и плазме животных [233, 246]. Нарушения нейромедиаторных взаимоотношений, истощение адренергической, дофаминергической и серотонинергической (в том числе за счет активации моноаминоксидазы) медиации при воздействии НЧАК на организм животных и человека способствуют ухудшению функционального состояния систем организма и формированию патологических процессов.

Показано, что при хронических воздействиях НЧАК на крыс изменения поведения связаны с активацией дофаминергической системы, нарушением соотношения норадреналин/дофамин и резким угнетением системы синтеза серотонина, что, очевидно, приводит к изменениям условнорефлекторного поведения, подкрепления, развитию тревожных, фобических состояний, формированию стереотипий и преобладанию тормозных процессов в ЦНС.

Участие холинергической системы в реализации ответа на различные стрессогенные воздействия недостаточно исследовано, не изучена и ее причастность к механизмам реализации поведения и взаимодействию с другими медиаторными системами в условиях воздействия НЧАК. Сходные с обнаруженными к настоящему времени сдвиги в концентрации нейромедиаторов отмечены и при других стрессорных воздействиях [233]. В этих работах указывается, что экстренная адаптация к действию сильных раздражителей, сопровождающаяся развитием стрессовой реакции, приводит к уменьшению содержания нейромедиаторов во многих областях головного мозга. По их мнению, при сильном стрессе утилизация медиаторов в тканях мозга превышает способность

нейронов их синтезировать. В результате этого уровень нейромедиаторов в мозге значительно снижается. Можно предположить, что в первые минуты после воздействия НЧАК высоких уровней реализуется неспецифическая реакция (адаптационная) - интенсивный выброс нейромедиаторов (из депо) и истощение синтеза адреналина. Не исключена и возможность повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и выхода аминов в кровь.

Под влиянием НЧАК ретикулярная формация продолговатого мозга активирует высшие церебральные центры и гипоталамус, действуя через него на мозговое вещество надпочечников. При этом увеличивается экскреция катехоламинов (особенно адреналина) - медиаторов стресс-реакции [311]. Стрессорное воздействие НЧАК на человека и животных отмечали и другие исследователи [330, 329, 315]. Так у женщин, живущих вблизи железной дороги и подвергающихся воздействию НЧАК стрессорное воздействие проявлялось повышенным выделением катехоламинов с мочой [287, 286]. На основании проведенных исследований авторы предлагают использовать определение содержания адреналина и норадреналина в моче людей, подвергавшихся воздействию АК, как показатель проявлений стресса [277]. В экспериментах на крысах при воздействии общей низкочастотной вибрации и шума (с УЗД 85 дБ в течение 15-120 мин) обнаружены изменения в содержании СЕ в крови и плазме животных [246].

Нарушения нейромедиаторных взаимоотношений, истощение адренергической, дофаминергической и серотонинергической (в том числе за счет активации моноаминоксидазы) медиации при воздействии НЧАК на организм животных и человека способствуют ухудшению функционального состояния систем организма и формированию патологических процессов.

Применение современных физических и физико-биохимических методов исследования биогенных аминов позволило накопить большой фактический материал по биохимии, физиологии, фармакологии, гистохимии в различных структурах головного мозга животных, подвергавшихся различным видам стресса.

Различные стрессы активизируют центральные СЕ нейрональные системы; например, психологический стресс, как сообщается [274], увеличивал метаболизм СЕ. Недавние исследования состояния беспокойства у животных и людей, показали, что центральная серотонинергическая система вовлечена в психопатологию состояния беспокойства посредством 5-НТ_{1a} агонистов, 5-НТ₂ антагонистов и ингибиторов 5-НТ поглощения [285;280]. Стресс у крыс увеличивает выброс СЕ в амигдале и префронтальной коре. Увеличенный обмен СЕ лимбических областей мог быть вовлечен в эмоциональную и/или исследовательское поведение, вызванное стрессовыми психопатологическими стимулами [318]. Интересные данные представлены Минасян С.М. [233] – ею обнаружено повышение содержания СЕ в гипоталамусе и коре при воздействии часовой вибрации на крыс. Накопление СЕ в гипоталамусе, по мнению автора, может быть объяснено также парасимпатическим эффектом продолжительных вибрационных воздействий, поскольку СЕ является одним из центральных медиаторов, осуществляющих парасимпатические реакции [233]. Кроме того, обнаруженное повышение СЕ коррелировало с возникновением медленных волн на ЭЭГ, зарегистрированной в этих структурах.

ДА действует как первичный модулятор сложных процессов оценки стимулов окружающей среды и организации направленного поведения [159].

Гипоталамус, являясь главным посредником между ЦНС и эндокринной системой, богато иннервирован катехоламинергическими волокнами и содержит относительно большое количество норадренергических, дофаминергических адреналинергических и серотонинергических волокон. Это объясняется его физиологической и компенсаторной функцией. Нейрохимическими исследованиями ряда авторов в гипоталамических структурах отмечена высокая концентрация норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина, а также ацетилхолинэстеразы, ГАМК и гормонов [159].

Несмотря на наличие убедительных фактов, доказывающих участие адренергических механизмов в деятельности РФ, в последние годы выдвинута также гипотеза о холинергической природе восходящей активирующей системы.

ЭЭГ-активация при введении АХ и антихолинэстеразных веществ на препаратах «cerveau isole» и отсутствие активации на изолированном полушарии свидетельствует о наличии холинергических механизмов в мезодиэнцефалической активирующей системе. Существует также мнение о наличии адренергического компонента в ЗГ и ростральной части среднего мозга, а холинергического — в таламической области [159]

По данным некоторых исследователей, при стрессе, вызванном звуком интенсивностью 92 дБ и частотой 2кГц, в промежуточном мозге и стриатуме выявлено увеличение содержания дофамина и усиление его обмена [294]. Однако некоторые исследователи отмечают снижение концентрации дофамина при длительном воздействии стресса на организм [326].

В экспериментах Манухина Б.Н. и соавт. после эмоционально-болевого стресса обнаружена активация синтеза НЗ —норадреналина из НЗ —тирозина в предсердиях крыс, которая через 2 часа сменялась резким его угнетением [150]. Наблюдаемую активацию синтеза НА авторы объясняют компенсаторной реакцией на усиленный выброс медиатора из адренергических нейронов. Следовательно, можно предполагать, что в опытах с вибрацией характерные для стресс-реакции изменения КА в мозговых структурах связаны с усилением их синтеза в норадренергических и дофаминергических нейронах мозга. Многими исследователями при стрессе разного генеза отмечено усиление активности нейронов синего пятна, являющегося одной из основных структур, синтезирующей НА. Не исключена и возможность повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера с выходом аминов в кровь. Это подтверждается тем, что при экстремальных воздействиях, в том числе и при вибрации, происходит снижение содержания катехоламинов в мозге за счет их выхода в кровь [233]. К 60 минуте воздействия вибрации на фоне сниженного содержания НА в гипоталамусе наблюдалось повышение уровня ДА как в этой структуре, так и в коре и гиппокампе, что свидетельствует о повышении способности к синтезу НА на фоне накопления ДА.

Отмеченные сдвиги содержания серотонина, по всей вероятности, связаны и с замедлением двигательной активности подопытных животных. В опытах в условиях 2-часовой вибрации начальное беспокойство животных постепенно сменялось малоподвижностью в виброкамере. Многими исследователями показаны ритмические суточные изменения содержания серотонина в мозге лабораторных животных, связанные с фазами их моторной активности [159].

Таким образом, практически все исследования механизмов неспецифического действия НЧАК свидетельствуют о высокой чувствительности к ним центральной и вегетативной нервных систем, и описывают преимущественно нейрогуморальный механизм действия на организм. Именно в ЦНС при воздействии разных уровней интенсивности и частоты происходят ранние функциональные изменения. Патогенетическая модель повреждающего действия НЧАК на человека представляет собой сочетание взаимосвязанных патологических процессов. Один из них обусловлен развитием общего адаптационного синдрома, а другой – альтерацией нервных образований головного мозга, органов–мишеней эндокринной системы. Описано множество феноменов, обусловленных изменением функционирования холинергической и адренергической систем в этих процессах. Установлен факт участия холинергической системы в реакции организма на действие НЧАК. Кратковременное интенсивное воздействие НЧАК на организм обуславливает высокую степень вероятности развития разбалансированного состояния сенсорно-сомато-вегетативно-висцерального сосудистого комплекса, позволяет обосновать представление о гипоталамическом синдроме (диэнцефальном кризе). Дальнейшие исследования медиаторных систем организма представляются перспективными в плане разработки подходов к фармакологической коррекции неблагоприятных эффектов НЧАК.

1.4. Поиск фармакологических средств коррекции нарушений, вызванных действием НЧАК

Одним из способов защиты в условиях воздействия низкочастотных акустических колебаний является поиск фармакологических средств, обеспечивающих профилактику или коррекцию неблагоприятных последствий воздействия. В открытой литературе имеется ограниченное число разрозненных публикаций на эту тему [4, 19, 249, 18, 250, 238, 81, 48, 47, 232, 157, 124, 208, 248, 270].

Было замечено [180], что эффект амфетамина (изменение условно-рефлекторной деятельности крыс) суммировался с действием сенсорных раздражителей (шумом). Меняя оба фактора по интенсивности, можно было создать при разных их комбинациях оптимальные условия для обучения крыс инструментальным условным рефлексам. Сверхвозбуждение, создаваемое шумом или фармакологическим воздействием или их комбинацией, вело к ухудшению деятельности.

В ответных реакциях и активации механизмов стресса участвуют многочисленные медиаторные системы: катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), биогенные амины (серотонин), ацетилхолин [252].

Из данных литературы известно, что частота выработки УРПИ у крыс при внутрибрюшинном введении блокаторов кратковременной памяти (атропин, аминостигмин) – атропин (10 мг) вызывал отклонение от контроля на 60 %, аминостигмин (0,030 мг) усиливал УРПИ на 20 %, аминостигмин (0,015 мг) – не вызывал изменений [194].

Некоторые авторы утверждают, что дефицит ацетилхолина лежит в основе когнитивных нарушений как нейродегенеративной, так и сосудистой природы [190]. Холинергические препараты в настоящее время являются основной фармакотерапевтической группой, использующейся для симптоматического лечения болезни Альцгеймера.

В последние годы усилия фармакологов по предотвращению последствий воздействия НЧАК направлены также и на коррекцию нарушенных функций

ЦНС. В методических рекомендациях указывается, что фармакологическая профилактика у людей-операторов может проводиться ограниченно. Для летного состава могут быть рекомендованы средства, не оказывающие неблагоприятного побочного действия на работоспособность. В их числе стимуляторы нервной системы, повышающие неспецифическую сопротивляемость организма (элеутерококк, китайский лимонник, женьшень и др.), витаминные комплексы (“Питаф”, “Аэровит”). Для остальных могут назначаться средства, понижающие парасимпатический тонус ЦНС (вещества холинолитического действия — атропин и его производные), снижающие возбудимость ЦНС (снотворные, антигистаминные, нейролептики), а также симптоматические средства [251].

Первые исследования в этом направлении были проведены в конце 80-х - начале 90-х годов. Частью исследователей применялись лекарственные препараты, действие которых направлено на предотвращение угнетения функций ЦНС, формирования астено-депрессивных состояний и тем самым способствующие сохранению работоспособности человека (пирацетам, пикамилон, церебрамин (ноотропы), бемитил (актопротектор), пирроксан (альфа-адреноблокатор), сиднокарб (психостимулятор), аурорикс (ингибитор МАО), этимизол (аналептик), никошпан (спазмолитик, вазодилататор), адаптоген женьшень) [4,19]. Другими исследователями применялись средства, направленные на защиту клеточных мембран и препятствующие нарушению микроциркуляции (антигипоксанты и антиоксиданты аскорбиновая кислота, триовит, унитиол, токоферол, липоевая кислота, аскорутин, викасол, феноксан, олифен, мексидол, корректоры микроциркуляции пармидин, нимодипин, гливенол и дицинон) [4, 19, 249, 18, 250, 81, 222]. Кроме того, для коррекции возникающих патологических реакций применялись анальгин, задитен, диклофенак натрия, аллопуринол, глюконат цинка, селенит натрия, мочевая кислота, этанол [238]. В части работ были применены комбинации препаратов, включающие в себя препараты разных групп [4].

Было показано, что пирацетам и пирроксан повышали субъективную самооценку самочувствия добровольцев, находившихся в камере динамического

давления при воздействии НЧАК с УЗД 150 дБ, частотой 6 Гц и временем воздействия 3 мин. Также предварительный прием пирроксана возвращал к норме показатели сердечного ритма [254]. Психофизиологическое обследование лиц, принимавших аурорикс, показало, что препарат оказывал положительное влияние на функциональное состояние ЦНС (возвращение уровня тревожности к норме, эффективности переработки информации, особенностей внимания и памяти) [4].

Актопротектор бемитил исследовали при оценке состояния физической работоспособности и спонтанной двигательной активности крыс, подвергавшихся воздействию НЧАК (УЗД 150 дБ). Установлено, что профилактическое введение животным бемитила обеспечивало сохранение физической работоспособности и стимулировало поведенческую активность подопытных крыс в "открытом поле".

В связи с тем, что НЧАК вызывали выраженное торможение в ЦНС была изучена эффективность средств, относящихся к психостимуляторам: этимизола, сиднокарба и бемитила [119, 97, 230, 266]. Однако однократное введение симптоматических средств в исследованных дозах не оказало положительного влияния на поведенческие реакции крыс через 30 минут после воздействия НЧАК высоких уровней и не предотвращало развитие торможения. Известно, что данные фармакологические средства стимулируют выброс нейромедиаторов из депо и тем самым повышают умственную и физическую работоспособность. В то же время показано, что в результате воздействия НЧАК происходит истощение основных нейромедиаторных систем, и у психостимуляторов просто отсутствует субстрат (депо биогенных аминов), с помощью которого они бы стимулировали деятельность. Неэффективность психостимуляторов косвенно подтверждает установленные нейрохимические патофизиологические закономерности неблагоприятного действия НЧАК на ЦНС.

Отдельно была изучена профилактическая эффективность ноотропов (пирацетам и пикамилон). Результаты исследования показали, что однократное применение пикамилона оказало положительное влияние на врожденное поведение и лишь частично сохраняло условнорефлекторную деятельность крыс после воздействия НЧАК. Этот факт, очевидно, связан с тем, что, с одной

стороны, однократное введение ноотропов недостаточно для эффективной экстренной профилактики состояний, возникающих после воздействия НЧАК, так как требуется накопление данных препаратов в нейронах. С другой стороны, ноотропные средства влияют на накопление макроэргов и улучшают тканевое дыхание, однако оптимизация метаболизма клетки (нейрона) хотя и является положительным, но недостаточным средством для профилактики нарушений трудоспособности.

Данные об усилении внутриклеточных процессов свободнорадикального окисления, изменении активности моноаминоксидазы и ацетилхолинэстеразы в гомогенатах головного мозга крыс и кошек, изменении концентрации биогенных аминов в различных мозговых структурах подопытных животных после воздействия НЧАК побудили изучить эффективность антиоксидантов и ингибиторов моноаминоксидазы, влияющих на основные звенья патогенеза [50, 52].

Также эффективен оказался и антидепрессант аурорикс (моклобемид) - ингибитор МАО. Посредством применения аурорикса показано, что при снижении активности катаболизма норадреналина, и прежде всего, серотонина возможна нормализация протекания интегративных психических процессов, профилактика торможения в ЦНС [164, 269]. Это подтверждает наличие опосредующего механизма, реализующего поведенческие эффекты - истощение основных нейромедиаторных систем в результате воздействия НЧАК. Таким образом, исследование эффективности профилактического действия фармакологических препаратов разных групп на изменение некоторых функций ЦНС, возникающее в результате воздействия импульсных НЧАК, показало, что лишь фармакологические средства, воздействующие на основные звенья патогенеза и не имеющие побочных седативных эффектов, предотвращали угнетение поведенческих реакций.

Поскольку доказано, что под влиянием шума в тканях организма наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, обуславливающая повреждение биомембран и высвобождение факторов

свертывания крови, некоторыми исследователями были предприняты попытки коррекции отклонений гемостаза по воздействию шума ноотропами и антиоксидантами [250]. Профилактическое введение животным церебрамина, гливенола, унитиола, аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола при однократном и хроническом воздействии шума приводило к восстановлению противосвертывающей активности крови.

При изучении эффективности аскорбиновой кислоты было обнаружено уменьшение количества кровоизлияний в легких крыс после воздействия НЧАК [29, 238].

Антиоксидант феноксан восстанавливал активность супероксиддисмутазы, уменьшал возросшее кровенаполнение сосудов, приводил к нормализации обмена гистамина в легочной ткани и норадреналина в гипоталамусе у крыс. Близкой активностью по указанным показателям обладал задитен. Анальгин предупреждал развитие кровоизлияний в легких [232].

Из фармакологических средств, предотвращающих развитие основных механизмов патогенеза, было исследовано протективное действие антигипоксанта и мембраностабилизирующего средства - олифена, получившего признание при лечении ряда патологических состояний [142, 97, 166]. Предполагалось, что положительный мембранопротективный эффект непременно скажется на повышении эффективности оперантной деятельности и спонтанной двигательной активности крыс. Олифен способствовал снижению содержания воды и крови в легких, уровня гистамина в тканях легких и уменьшению содержания норадреналина и серотонина в гипоталамусе. В экспериментах на крысах при воздействии НЧАК обнаружено, что введение олифена предупреждало снижение физической работоспособности крыс, оцениваемой по методике "плавание в водном бассейне". В то же время олифен крайне негативно влиял на эффективность оперантной деятельности экспериментальных животных и на врожденное и приобретенное поведение в целом [19]. Известно, что олифен, являясь антигипоксантом, улучшает микроциркуляцию и метаболизм клетки, а данные механизмы не являются первичными и доминирующими в формировании

признаков острого нарушения функций ЦНС в ранние сроки после воздействия НЧАК. Поэтому авторами сделан вывод, что, возможно, олифен обладает и побочным седативным эффектом, что также препятствует использованию данного препарата как средства профилактики снижения трудоспособности при воздействии НЧАК.

Для профилактики снижения физической работоспособности у животных, подвергшихся воздействию низкочастотного шума, использовали антигипоксанта мексидол [48]. Показано, что длительность плавания (методика "плавание до утопления") экспериментальных животных, получавших мексидол, была значительно больше, чем у экспериментальных животных, получавших физиологический раствор.

Применение пармидина, бемитила, анальгина обеспечивало сохранение физической работоспособности крыс, оцениваемой по методике "плавание в водном бассейне" [232].

Также была изучена эффективность комплекса: олифен (антигипоксанта, обладающий также антирадикальной активностью), феноксан (антиоксидант) и задитен (антиаллергический препарат, основное действие которого проявляется в торможении выброса биогенных аминов из тучных клеток). Проведенные эксперименты показали, что исследованные медикаментозные средства в большинстве случаев оказывали сдерживающее влияние на развитие неблагоприятных последствий влияния механоакустических колебаний на головной мозг и легкие крыс [232].

Доказано положительное профилактическое и лечебное влияние дицинона и диклофенака натрия в условиях инфразвукового воздействия [127].

Показано, что сбалансированный комплекс антиоксидантов и блокаторов кальциевых каналов (унитиол, аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат, аллопуринол, нимодипин, глюконат цинка, селенит натрия, мочевая кислота, этанол) предотвращал развитие торможения в ЦНС и способствовал сохранению дееспособности после воздействия НЧАК. Следовательно, механизм защиты нейрона от свободных радикалов при непосредственном влиянии акустического

фактора на клетку, является одним из ведущих способов предупреждения развития торможения в ЦНС [1, 232, 144].

В большинстве исследований, посвященных действию холинотропных препаратов на структуру ЭЭГ, отмечают возникновение ЭЭГ-синхронизации в ответ на применение подобных средств. Так, Буреш и соавт. [40] отмечают, что некоторые холинотропные препараты (например, атропин, скополамин) вызывают синхронизацию ЭЭГ, которая не сопровождается сном. Типичное «ЭЭГ-пробуждение», характеризующее отчетливой θ -активностью в гиппокампе, вызывают холинергические стимуляторы (физостигмин, ареколин). Возможность возникновения различных типов ЭЭГ-активности под влиянием препаратов дает способ исследования причинных взаимоотношений между специфическими паттернами ЭЭГ и поведением. Г.Лабори [138] при исследовании центрального действия атропина и скополамина установил, что в случае внутривенного введения эти вещества устраняют акцию десинхронизации потенциалов коры мозга при раздражении электрическим током низкой частоты подбугорной области, медиального таламического и хвостатого ядер. Спазмолитин, апрофен, амизил способны блокировать реакцию десинхронизации, возникающую при раздражении блуждающего нерва. Г.Лабори при применении антихолинэстеразных веществ отмечал появление θ -ритма, медленных волн, и, наконец, уплощение линий регистрации во всех отведениях. В среднем через 10 минут после такой инъекции зарегистрированные у контрольного животного медленные волны (3 Гц) исчезают. В то же время, если автор регистрировал ЭЭГ на уровне каудального ядра и сенсомоторной коры, в мезэнцефалической ретикулярной формации, гиппокампе и в таламических ядрах дополнительно выявляются синхронные низкоамплитудные волны, на которых возникают быстрые колебания небольшой амплитуды.

Денисенко П.П. [84] указывает, что холинергические нейроны различных образований являются одним из основных каналов в проведении афферентных импульсов, причем М-холинергическим нейронам принадлежит ведущая роль. Спазмолитин и амзил могут блокировать проведение афферентных импульсов,

поступающих в ЦНС не только по соматическим, но и вегетативным нервам.

Известно, что ЭЭГ-активация обуславливается адренергической, холинергической и серотонинергической чувствительностью хемореактивных структур РФ [110]. По данным Ильюченко Р.Ю., Гилинского М.А. [111], среднемозговой уровень ретикулярной активирующей системы является доминирующим звеном в холинорецептивной системе мозга. Ацетилхолин и его производные, а также ряд антихолинэстеразных веществ вызывают такую же десинхронизацию ЭЭГ, как и любое другое афферентное раздражение (148).

Известно, что физическая работоспособность является производной состояний практически всех органов и систем организма, но в первую очередь она обуславливается функционированием ЦНС. К сожалению, в современной литературе практически не содержится данных о влиянии холинотропных препаратов на физическую работоспособность. Данные литературы указывают на важную роль холинергических структур в регуляции сосудистого тонуса, утилизации и потреблении тканями кислорода. В исследованиях Бекетова А.Н. и соавт. (1978) изучено влияние холинергических веществ на утилизацию и потребление кислорода в мозговой ткани. Известно, что действие НЧАК негативно влияет на параметры физической работоспособности животных [18, 35, 232-248]. Попытки использовать фармакологическую коррекцию выявленных нарушений исходя из представлений патогенетического действия НЧАК включали в себя использование, в основном, анигипоксантов, антиоксидантов, психостимуляторов и ноотропов [232].

Результаты представленных исследований свидетельствуют о возможности профилактики и коррекции неблагоприятных эффектов воздействия НЧАК. Однако применение данных препаратов - лишь первые попытки использовать фармакологическую коррекцию функционального состояния и эффективности деятельности при воздействии НЧАК. Малочисленность данных, невысокая эффективность представленных препаратов в коррекции нарушений оперантной и операторской деятельности при воздействии НЧАК, недостаточная изученность патогенетических механизмов

неблагоприятного действия низкочастотных акустических колебаний предполагает дальнейший поиск более эффективных и адекватных препаратов как для профилактики и коррекции функционального состояния, так и для более глубокого изучения патофизиологических механизмов нарушений функций различных органов, систем и холинергической системы, в частности.

Таким образом, анализ литературы показывает, что поиск фармакологических средств для предотвращения негативных эффектов НЧАК проводится по двум основным направлениям: поиск препаратов, влияющих на основные звенья патогенеза и поиск симптоматических средств, позволяющих откорректировать основные неблагоприятные эффекты НЧАК. Препараты применяются как профилактически, так и для устранения (либо ослабления) патологических состояний в разных по длительности (острое или хроническое) воздействия НЧАК условиях, исследовательские работы проводятся с разными целями (гигиеническими или экспериментальными), что затрудняет обобщение информации по данному вопросу.

Представленные исследования свидетельствуют о возможности профилактики и коррекции неблагоприятных эффектов воздействия НЧАК. Результаты экспериментальных работ на мембранном, клеточном, тканевом и органном уровне показали, что ряд фармакологических препаратов при введении экспериментальным животным устраняют либо ослабляют патологические реакции и функциональные расстройства, обусловленные воздействием НЧАК. Обнаружена неэффективность психостимуляторов для восстановления работоспособности операторов, что подтверждает теорию о вызываемом НЧАК повышенном расходе нейромедиаторов. Отдельно указывается на положительный эффект длительного применения ноотропов и антидепрессантов (не имеющих побочных седативных эффектов) для восстановлении уровня физической и умственной работоспособности. Применение антиоксидантов положительно сказывается на общей физической работоспособности и нивелирует отдельные неблагоприятные эффекты НЧАК (восстанавливает нормальную свертываемость крови и нарушенную микроциркуляцию в тканях, приводит к нормализации

баланса некоторых нейромедиаторов в гипоталамусе и предотвращает развитие торможения в ЦНС).

Таким образом, исследование эффективности действия фармакологических препаратов разных групп на изменение функционирования организма, возникающее в результате воздействия импульсных НЧАК, показывает, что наиболее перспективны для дальнейшего исследования фармакологические средства, воздействующие на основные звенья патогенеза.

Глава 2. ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕМ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1 Характеристика экспериментальных животных и методы воздействия на них низкочастотным шумом

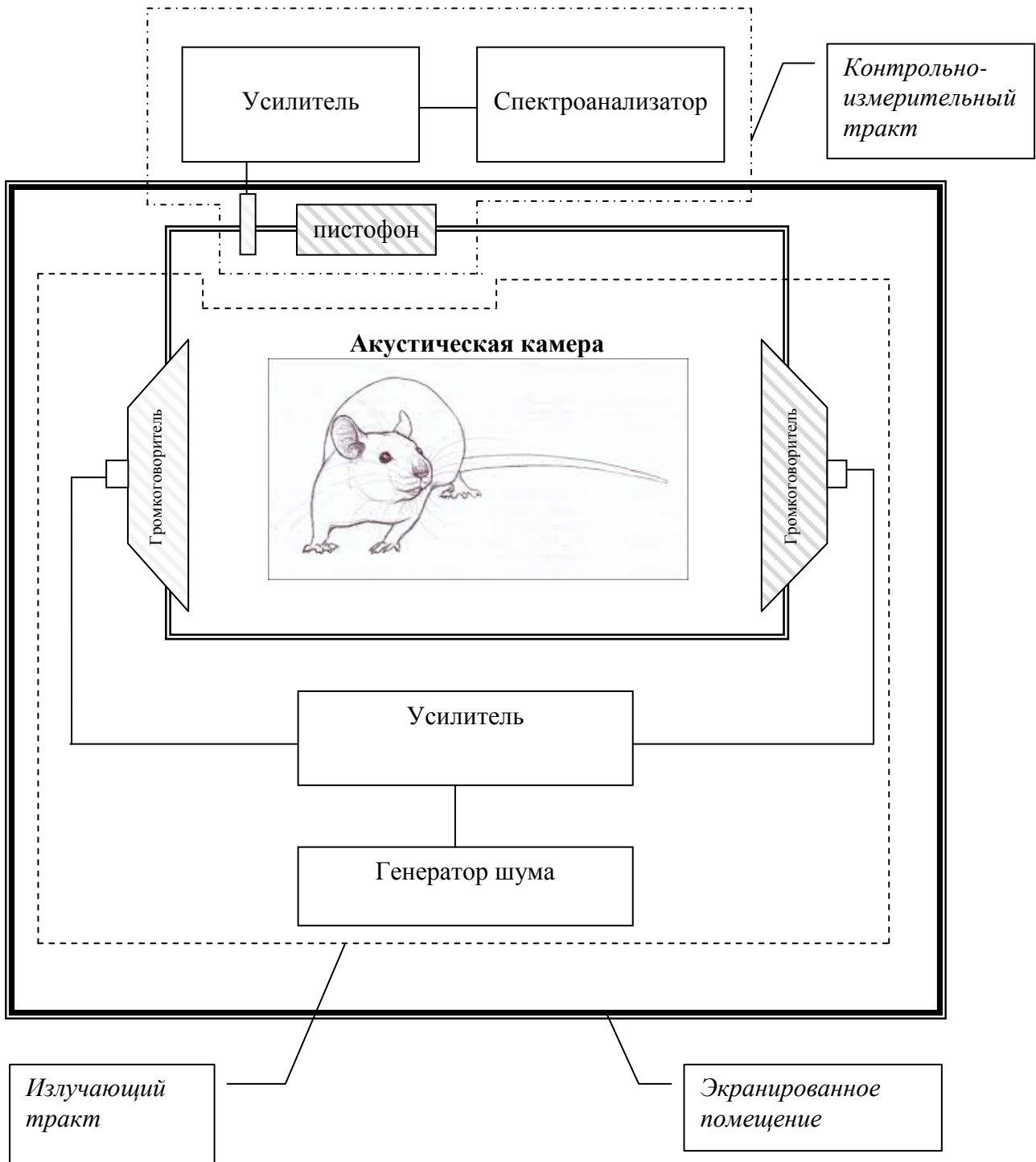
Эксперименты выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 160-240 г, самцах крыс линии Вистар массой 150-200 г. и на кроликах-самцах массой 2300-2800 г, полученных из питомника “Рапполово”. Животные содержались в условиях вивария на стандартном пищевом рационе. Перед проведением опытов животные находились под наблюдением в течение 7-10 сут. Забой животных осуществляли путем декапитации либо путем введения ардуана, в зависимости от требований эксперимента.

Облучение НЧАК проводили с использованием стендовой установки с камерой динамического давления (рис.1). Экспериментальный стенд предназначен для моделирования акустического поля переменного давления. В его состав входит акустическая камера, контрольно-измерительный и излучающий тракты.

Акустическая камера представляет собой конструкцию прямоугольной формы, склеенную из многослойной фанеры (длиной 100 мм, шириной 44 мм, высотой 74 см). Для наблюдения за исследуемыми объектами предусмотрены четыре круглых отверстия диаметром 150 мм. В камере имелась специальная дверь, герметично закрывающаяся при помощи прижимных болтов. На торцевых стенках камеры размещались громкоговорители, при помощи которых в рабочем объеме создавалось переменное давление уровнем до 138 дБ.

Излучающий тракт состоял из генератора шума типа 1027 фирмы «Briel & Kjaer» (Дания), представляющий собой прецизионный генератор синусоидального сигнала, белого, розового и узкополосного шума в октавных полосах частот с центральными частотами: 3,16 Гц, 10 Гц, 31,6 Гц, 100 Гц и 316 Гц, и усилителя мощности «Корвет 100У-06ВС» (Россия).

Рисунок 1. Камера динамического давления.



Усилитель подключался к двум громкоговорителям типа «15В-01» (Россия) мощностью 200 Вт.

Контрольно-измерительный тракт состоял из микрофона типа 4147 микрофонной системы типа 2631, спектроанализатора типа 2031, измерительный усилитель типа 2610 и пистонфон типа 4220 (фирмы «Bruel & Kjaer» (Дания)).

Животных подвергали однократному воздействию импульсных НЧАК (с пиковым УЗД 130 дБ, 10 гЦ) в течение 1 часа.

2.2. Характеристика фармакологических средств

Для исследования состояния холинергической системы при воздействии на организм НЧАК применяли холинотропные средства, влияющие преимущественно на центральную нервную систему и на периферические медиаторные процессы. Исследуемые препараты при необходимости растворяли в физиологическом растворе. Для оценки эффективности профилактического действия препараты вводили однократно внутривентриально за 30 мин до воздействия НЧАК. Комбинации препаратов применяли за 20-40 мин до воздействия НЧАК, препараты смешивали непосредственно перед введением. Исследовано влияние следующих веществ: центральный Н-холиномиметик никотин (20 мг/кг), центральный М-холиномиметик ареколин (12 мг/кг), центральный М-холиномиметик галантамин (1 мг/кг), центральный Н-холинолитик ганглерон (5 мг/кг), М-холинолитик преимущественно центрального действия атропин (5 мг/кг), периферический холинолитик платифилин (2 мг/кг) и холиномиметик преимущественно периферического действия пилокарпин (0,2 мг/кг), М-холинолитик метамизил (1 мг/кг), все препараты производства Sigma(США).

2.3. Характеристика методов исследований

2.3.1. Гистохимические методы исследования

Гистохимическое определение активности АХЭ в мозге. Для оценки изменения активности АХЭ измеряли оптическую плотность окрашенных на АХЭ подкорковых ядер на срезах мозга крыс. Взятие мозга осуществляли через 3

часа после воздействия, после чего мозг замораживался жидким азотом. Срезы мозга (на уровне AP=-1 мм) толщиной 10 микрон окрашивали по методу Гоморри. Оптическую плотность подкорковых ядер измеряли с помощью системы анализа изображений "Видеотест-4.0" с использованием 10-кратного увеличения.

При гистохимическом изучении активности АХЭ в мозге крыс исследовали интенсивность специфической окраски срезов. Для оценки равномерности распределения фермента в разных структурах мозга исследовали процент содержания областей с высокой, средней и низкой оптической плотностью.

Гистохимическое определение активности АХЭ в брыжейке. Состояние периферических образований парасимпатической нервной системы оценивали по изменению активности АХЭ в них на модели с использованием (в качестве периферической структуры) брыжейки. Взятие брыжейки осуществляли через 3 часа после воздействия НЧАК, далее производилась заморозка препарата. Готовые препараты окрашивали по методу Гомори. Для оценки активности АХЭ измеряли оптическую плотность всех окрашенных на АХЭ участков эфферентной иннервации капилляров (бляшек). Известно, что эта иннервация осуществляется благодаря свободной диффузии медиаторов по направлению к стенкам сосудов. Для подсчета выделяли капилляры толщиной 15-22 мкм, оценивали участок капилляра, располагающихся в лишенных жировой клетчатки "окнах" брыжейки. При подсчете была сделана попытка визуально оценить функциональное состояние микроциркуляторного русла. Оптическую плотность измеряли с помощью системы анализа изображений "Видеотест-4.0" с использованием 40-кратного увеличения. Также при гистохимическом изучении активности АХЭ в брыжейке крыс исследовали процент содержания окрашенных областей на исследуемом препарате для оценки общего состояния холинергической медиации.

2.3.2. Хроматографический метод исследования

Для оценки возможной связи состояния основных нехолинергических нейротрансмиттерных систем, обуславливающих изменения поведенческих и

приспособительных реакций организма, с холинергической медиаторной системой исследовали содержание в гипоталамусе и гиппокампе крыс норадреналина (НА), 3-метокси4-гидроксифенилгликола (МГФГ), дофамина (ДА), дигидроксифинилуксусной кислоты (ДОФУК), серотонина (СЕ), 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), а также вычисляли коэффициент турновера (отношение концентрации метаболита к его медиатору). Крыс подвергали однократному воздействию импульсных НЧАК в условиях стендовых экспериментов на импульсной камере НИИЦ (МБЗ). Введение атропина (10 мг/кг) осуществляли за 30 мин до воздействия НЧАК. Взятие мозга производили через 1 час после воздействия путем декапитации, мозг немедленно замораживали азотом. В исследованиях были использованы структуры гипоталамуса и гиппокампа, которые были выделены при -20°C и хранились в жидком азоте до хроматографического анализа.

Концентрацию НА, ДА, СЕ и их метаболитов - МГФГ, ДОФУК, 5-ГИУК - в структурах мозга определяли методом ВЭЖХ на "Beckman System Gold" с электрохимическим детектором LC-4С. Ткани мозга гомогенизировали в охлажденной 0,1 Н хлорной кислоте, центрифугировали при 14000 g в течение 7 минут при 4°C . Слой супернатанта был фильтрован через 0.20-мм Millipore фильтр. Часть супернатанта была введена в систему HPLC-ED. Разделение пиков проходило в хроматографической колонке SperoClone 5 μ ODS 2 (250x4,60 mm) с предколонкой SecurityGuard (ODS 4mm L x 3,0mm ID) производства "Phenomenex". Аналитическое время пробега пробы в хроматографической колонке составляло 18 минут при изократической скорости 1.0 мл/мин. В состав подвижной фазы входила фосфат-цитратный буфер, SOS и ацетонитрила, при pH=3,5.

Идентификацию и чистоту хроматографических пиков, а также их количественную оценку осуществляли по отношению к пикам, полученным от внешних стандартов. Для оценки оборота НА, ДА, СЕ были рассчитаны отношения ДОФУК/ДА, МГФГ/НА и 5-ГИУК/СЕ от измеренных величин этих нейрхимических веществ.

2.3.3. Биохимические методы исследования

Крыс подвергали воздействию НЧАК в условиях стендовых экспериментов. Исследованию подвергали плазму крови крыс. Взятие крови осуществляли путем декапитации через 3 часа после воздействия, стабилизировали цитратом натрия и центрифугировали при 3000 об./мин. Оценка активности холинэстеразы в плазме крови лабораторных животных производилась спектрофотометрическим методом с помощью наборов производства "Lachema" (Чехия).

2.3.4. Исследование параметров судорог

Для оценки участия холинергической системы в качестве скрининговой использовали модель судорожного синдрома как наиболее демонстративный экстрапирамидный симптом, возникающих у лабораторных животных при однократном введении препаратов с прямым холинопозитивным действием, поскольку одним из самых выраженных эффектов НЧАК являются судороги и тремор. Судорожный синдром оценивали по изменению времени начала и длительности тремора и судорог, которые вызывали подкожным введением центрального М-холиномиметика ареколина (12 мг/кг), либо центрального Н-холиномиметика никотина (20 мг/кг). Торможение холинореактивных структур осуществляли предварительным (за 30 мин до воздействия НЧАК) внутрибрюшинным введением М-холинолитика атропина (50 мкг/кг).

Крыс подвергали однократному воздействию НЧАК с уровнем звукового давления 130 дБ. В первой серии экспериментов («ареколиновой») животные были распределены по 4 группам (n=6). Животным 1-й группы вводили ареколин, вызывая тремор и оценивая его временные параметры - время начала и продолжительность судорог. Животным 2-й группы предварительно вводили атропин, после чего вызывали у крыс ареколиновый тремор. Животных 3-й группы подвергали воздействию НЧАК, затем через 5 мин вызывали тремор введением ареколина. Животным 4-й группы вводили атропин, через 30 мин животных подвергали действию НЧАК, через 5 мин вводили ареколин.

Во второй серии («никотиновой») группы животных были сформированы аналогично, судороги вызывали введением никотина.

В третьей серии экспериментов одна группа животных была подвергнута действию НЧАК непосредственно после начала тремора, вызванного ареколином. У животных второй группы этой серии вызывали ареколиновый тремор без воздействия НЧАК.

2.3.5. Этологические методы исследования

Для оценки состояния функционального состояния нервной системы после действия НЧАК, степени задействованности ХС в реализации негативных эффектов и возможности фармакологической коррекции было проведено этологическое исследование. Крыс подвергали однократному воздействию импульсных НЧАК (с пиковым УЗД 130 дБ) в условиях стендовых экспериментов на импульсной камере НИИЦ (МБЗ). Животным группы А за 1 час до тестирования вводили внутривенно атропин (10 мг/кг). При комбинированном действии факторов животным группы НЧАК+А производилась премедикация атропином за 30 мин до воздействия НЧАК.

Функциональное состояние ЦНС у контрольных и подопытных животных оценивали по их ориентировочной локомоторно-исследовательской активности у крыс использовали «открытое поле» (ОП), которое рассматривается как удобная обстановка для оценки поведенческих тенденций в минимально - структурированной среде. Установка «открытое поле», представляет собой прямоугольную платформу 100x100 см со стенками высотой 40 см, разделенную на квадраты со сторонами 10 см с отверстиями («норками») в углах квадратов. В настоящем исследовании для оценки врожденного поведения крыс на периферии и в центре ОП регистрировали количественные и временные параметры актов: обнюхивания, стойки с упором и без упора, пересечения квадратов с обнюхиванием, повороты, обнюхивания норок, груминг, сидения, дефекации. Пятиминутное тестирование животных в ОП осуществлялось в условиях естественной освещенности и при комнатной температуре. Исследование

врожденных реакций крыс в ОП проводили по модернизированной методике электронной фиксации "On line 300" количественных и временных параметров поведения животных в режиме реального времени. Модифицированная методика разработана в НИИЦ (МБЗ) Жаровой Л.Т. и Грибановым В.Г.

Статистическую обработку данных осуществляли общепринятыми методами, оценку различий - с применением непараметрического критерия Манн-Уитни.

2.3.6. Электрофизиологические методы исследования

Исследовали общую ЭЭГ-активность мозга кроликов и длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы для выявления электрофизиологических изменений в ЦНС после воздействия НЧАК и возможности фармакологической корректировки. Эти методы были выбраны как наиболее распространенные и специфичные методы оценки состояния функционального состояния нервной системы при данном воздействии.

Исследование проводили на кроликах-самцах массой 2500-3500 г. Животных распределили на три группы – контрольную (n=3), подопытную (n=5) и группу животных, получившим за 30 мин до воздействия НЧАК внутривенно атропин (5 мг/кг). Кроликов обеих подопытной группы подвергали однократному воздействию НЧАК с уровнем звукового давления 130 дБ, регистрацию ЭЭГ-активности проводили на 1 сут через 1 час после воздействия. Для регистрации и автоматизированного анализа ЭЭГ использовали 8-канальный компьютерный комплекс "Нейрон-Спектр". Регистрацию ЭЭГ проводили по биполярной схеме на компьютерной энцефалографической приставке "Телепат" конструкции АО Элфиз Института мозга человека РАН и ПЭВМ IBM PC/AT. Применяли вариант монополярного отведения с помощью накожных электродов, референтный электрод располагали на мочке ипсилатерального уха. Запись производилась в условиях фиксирования животного в специальной клетке с фиксацией головы. В данной работе использован полуколичественный способ оценки ЭЭГ, применяемый в клинической электроэнцефалографии (с учетом видовых особенностей ЭЭГ-

активности у кроликов). Влияние НЧАК на электрические процессы оценивали по общим изменениям ЭЭГ, а также по изменению показателей, полученных при использовании автоматизированного анализа ЭЭГ - амплитуды, доминирующей частоты, мощности и индексов ритмов. ДСВП регистрировались во всех отведениях при предъявлении звукового стимула длительностью 0,1 мс с частотой 1 Гц и интенсивностью 60-80 дБ. ДСВП регистрировали в течение 400 мс, количество математических наложений ДСВП для анализа - 120. Влияние НЧАК на электрические процессы оценивали по изменению латентных периодов возникновения пиков позитивных (Р) и негативных (N) колебаний вызванных потенциалов, межпиковых интервалов, амплитуды и суммарной площади пиков (подсчитанной с помощью программы VideoTest 5.0).

2.3.7. Метод исследования физической работоспособности

Оценку выносливости крыс проводили по времени плавания с отягощением [65]. Данный метод позволяет оценить возможность выполнения кратковременных максимальных нагрузок у мелких животных и является общепринятым для физиологических, фармакологических и других исследований, требующих оценки анаэробных и смешанно-анаэробных процессов. Крыс подвергали однократному воздействию импульсных НЧАК (с пиковым УЗД 130 дБ) в условиях стендовых экспериментов на импульсной камере НИИЦ (МБЗ). Исследование проводили в круглом бассейне диаметром 70 см. Высота водного столба составляла 60 см, температура воды была 19-20 °С, груз отягощения - 7-8 % от массы тела. Фиксировали время от начала плавания до момента невозможности всплытия в течение 30 с., после чего животное извлекали из воды.

2.3.8. Методы исследования уровня гипоксии

Оценка уровня стандартного обмена крыс. В качестве физиологических показателей интенсивности обменных процессов и состояния кислородтранспортной системы, использованы парциальное давление кислорода в

артериальной крови и уровень стандартного обмена животных полярографическим методом с помощью транскутанного монитора ТСМ "Radiometer".

Оценка уровня гипоксии головного мозга крыс. Для определения антиишемической активности препаратов использовали декапитационную модель полной ишемии головного мозга [292, 297]. С этой целью после декапитации на уровне 1 шейного позвонка определяли продолжительность и частоту агонального дыхания (гаспинга). Данный метод дает возможность оценить уровень гипоксии головного мозга животных.

2.3.9. Математическая обработка результатов

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с использованием пакета прикладных программ Microsoft® Excel 97. Значимость различий оценивали по критерию t Стьюдента для независимых выборок, оценку различий осуществляли с применением непараметрического критерия Манн-Уитни.

Глава 3. ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ СТРУКТУР ОРГАНИЗМА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НИЗКОЧАСТОТНЫХ АКУСТИЧЕСКИХ КОЛЕБАНИЙ

В данной главе представлены результаты исследования активности центральной (кора головного мозга, базальные ядра) и периферической холинергической медиаторной системы с помощью гистохимических, биохимических и хроматографических методов.

3.1. Гистохимическое исследование активности АХЭ в головном мозге крыс

При гистохимическом изучении активности АХЭ в головном мозге крыс исследовали среднюю интенсивность специфической окраски срезов. Для оценки равномерности распределения фермента считали процент площади среза, содержащей области с высокой, средней и низкой оптической плотностью.

В результате исследования срезов подкорковых ядер мозга крыс, окрашенных на АХЭ, обнаружено, что средняя оптическая плотность срезов у контрольных групп составила $0,283 \pm 0,003D$, в подопытной группе – $0,173 \pm 0,006 D$, что на 39% меньше оптической плотности по сравнению с контрольной группой.

Исследования срезов коры головного мозга крыс, окрашенных на АХЭ, показало, что средняя оптическая плотность срезов у контрольных групп составила $0.210 \pm 0.009D$, в подопытной группе – $0.185 \pm 0.008D$, что на 11,9% меньше оптической плотности по сравнению с контрольной группой. (табл.1).

Таблица 1. Средняя оптическая плотность срезов подкорковых ядер и коры головного мозга крыс, окраска на АХЭ

| Группы животных | Средняя плотность, D | | Изменение по сравнению с контрольной группой, % | |
|---|----------------------|--------------|---|-------|
| | Базальные ядра | Кора | Базальные ядра | Кора |
| контроль | 0,283±0,003 | 0.210±0.009 | | |
| опыт | 0,173±0,006 * | 0.185±0.008* | -39 | -11,9 |
| Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$ | | | | |

Процент площади среза, содержащей области подкорковых ядер с низкой оптической плотностью снижался у подопытной группы достоверно на 27%. В коре же головного мозга наблюдались противоположные по направленности изменения. Было обнаружено, что в подопытной группе изменения по сравнению с контрольной группой достигли 39,9 % (табл.2).

Таблица 2. Содержание областей низкой плотности, % от общей площади

| Группы животных | Содержание областей низкой опт.плотности (0,14-0,19 D), % | | Изменение по сравнению с контрольной группой, % | |
|---|---|--------------|---|------|
| | Базальные ядра | Кора | Базальные ядра | Кора |
| контроль | 88,15±7,03 | 48,76±5,16 | | |
| НЧАК | 64,24±0,46 * | 68,23±1,19 * | -27 | 39,9 |
| Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$ | | | | |

В подопытной группе воздействие НЧАК приводило к довольно выраженному увеличению содержания более густо окрашенных областей в базальных ядрах - это увеличение составило 225 %. (табл.3).

В контрольной группе содержание областей со средней оптической плотностью в коре головного мозга животных было выше, чем в базальных ядрах.

Однако направленность изменений в коре была противоположной направленности изменений в подкорковых ядрах. В подопытной группе содержание средне окрашенных областей понизилось на 38,7 % (табл.3).

Таблица 3. Содержание областей средней плотности, % от общей площади

| Группы животных | Содержание областей средней опт.плотности (0,19-0,23 D), % | | Изменение по сравнению с контрольной группой, % | |
|-----------------|--|--------------|---|-------|
| | Базальные ядра | Кора | Базальные ядра | Кора |
| контроль | 9,50±1,89 | 33,98±1,02 | | |
| НЧАК | 30,78±1,81 * | 20,82±1,62 * | 225 | -38,7 |

Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$

Исследование содержания областей высокой плотности показало, что в базальных ядрах этот показатель значительно повышался (табл.4). Так, в подопытной группе показатель увеличивался в 7,3 раза.

В коре головного мозга животных достоверного изменения содержания областей с высокой оптической плотностью не наблюдалось.

Таблица 4. Содержание областей высокой плотности, % от общей площади

| Группы животных | Содержание областей высокой опт.плотности (0,23-0,27 D), % | | Изменение по сравнению с контрольной группой, % | |
|-----------------|--|------------|---|-------|
| | Базальные ядра | Кора | Базальные ядра | Кора |
| контроль | 0,19±0,06 | 17,27±5,56 | | |
| НЧАК | 1,40±0,54 * | 11,77±2,36 | 636 | -31,9 |

Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$

Графически вышеперечисленные изменения представлены в рисунке 2.

Рисунок 2. Перераспределение активности АХЭ в подкорковых структурах мозга крыс.

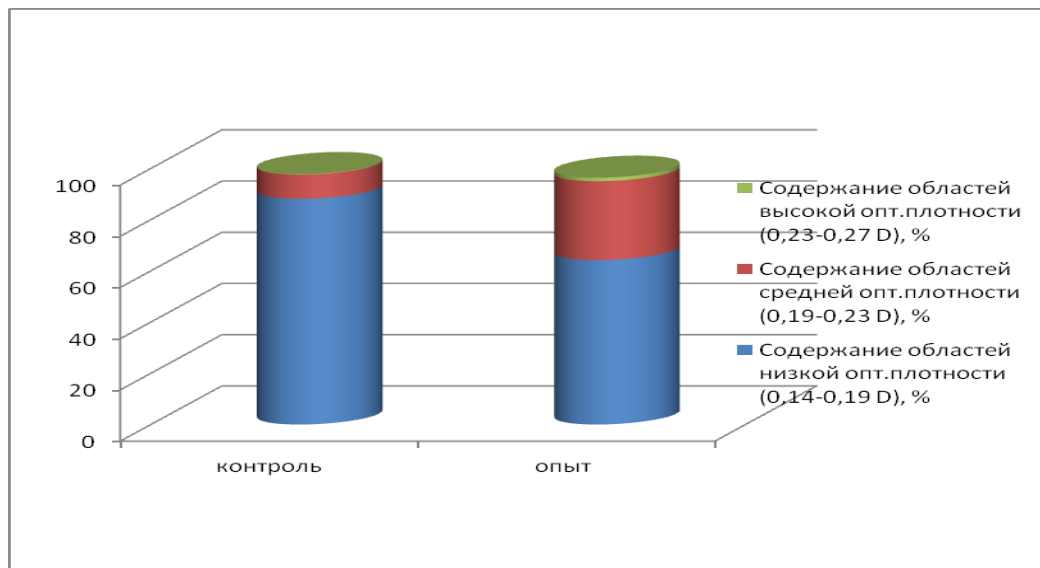
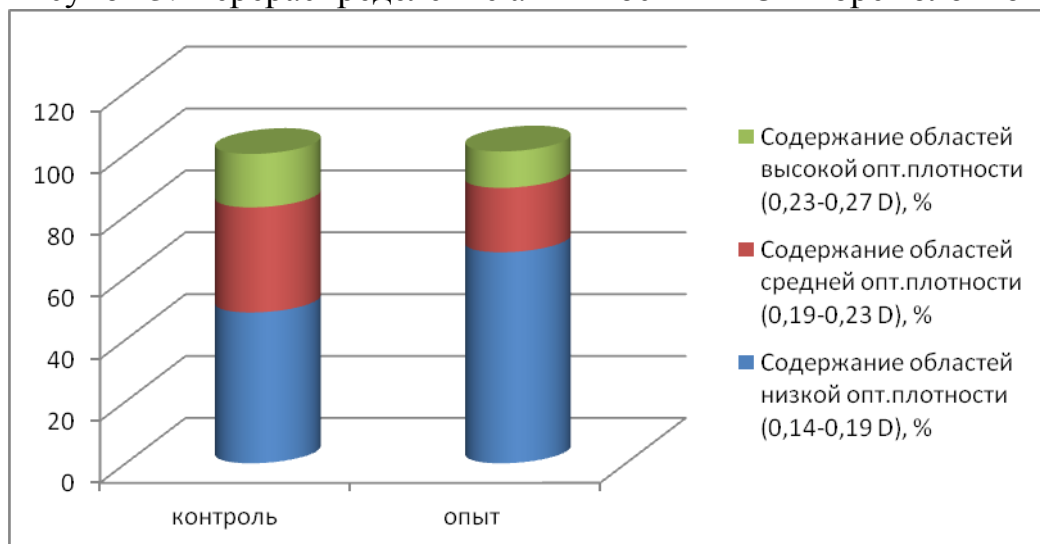


Рисунок 3. Перераспределение активности АХЭ в коре головного мозга



Таким образом, была рассмотрена связь между активностью АХЭ в различных холинореактивных структурах мозга и воздействием НЧАК на организм животных. Изучение активности АХЭ на основании измерения средней интенсивности окраски срезов головного мозга крыс показало снижение активности исследуемого фермента в коре и в подкорковых образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Однако при исследовании срезов мозга крыс было обнаружено выраженное изменение равномерности активного фермента на данных препаратах. Неравномерность распределения АХЭ в подкорковых ядрах выразилась в появлении после воздействия НЧАК большого количества точечных

очагов повышенной активности фермента на поверхности среза базальных ядер, площадь густо окрашенных участков сильно возросла. При общем снижении активности фермента такое перераспределение его в подкорковых областях через 3 часа после воздействия может свидетельствовать о том, что у животных возникает реакция, в которую холинергические процессы в изученных структурах мозга включаются в разной степени. В коре головного мозга подопытных животных не происходило такого выраженного изменения распределения фермента. При общем падении активности АХЭ в коре была увеличена доля слабо окрашенных участков и снижена доля областей со средней оптической плотностью. Полученные результаты показывают, что в реализации эффектов НЧАК участвуют все исследованные холинореактивные структуры мозга животных, причем изменения активности АХЭ происходят аналогичные изменениям при развивающемся стрессе [227].

3.2. Исследование активности АХЭ в периферических холинореактивных структурах

3.2.1. Гистохимическое исследование активности АХЭ в брыжейке крыс

При гистохимическом изучении активности АХЭ в брыжейке крыс исследовали среднюю интенсивность специфической окраски областей иннервации капилляров брыжейки, окрашенных на АХЭ по методу Гомори. Также визуально оценивали общее состояние микроциркуляторного русла.

В результате исследования препаратов брыжейки крыс, окрашенных на АХЭ, обнаружено значительное повышение плотности окраски областей иннервации капилляров животных подопытной группы. Средняя оптическая плотность у контрольной группы составила 0.038 ± 0.010 , в подопытной группе – 0.100 ± 0.011 D, что на 161 % больше оптической плотности по сравнению с контрольной группой. (табл.5).

Таблица 5– Средняя оптическая плотность препаратов брыжейки, окрашенных на АХЭ

| Группы животных | Средняя плотность, D | Изменение по сравнению с контрольной группой, % |
|---|----------------------|---|
| Контроль | 0.038±0.010 | |
| НЧАК | 0.100±0.011* | 161 |
| Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$ | | |

Результаты исследования процентного содержания окрашенных на АХЭ областей представлены в таблице 6. Было установлено, что в подопытной группе этот показатель значительно повышался. В контрольной группе животных он составил 0.117 ± 0.047 % от общей площади препарата. В подопытной группе показатель увеличивался на 186 % (0.333 ± 0.030 %).

Таблица 6 – Содержание окрашенных на АХЭ областей на препарате брыжейки, % от общей площади

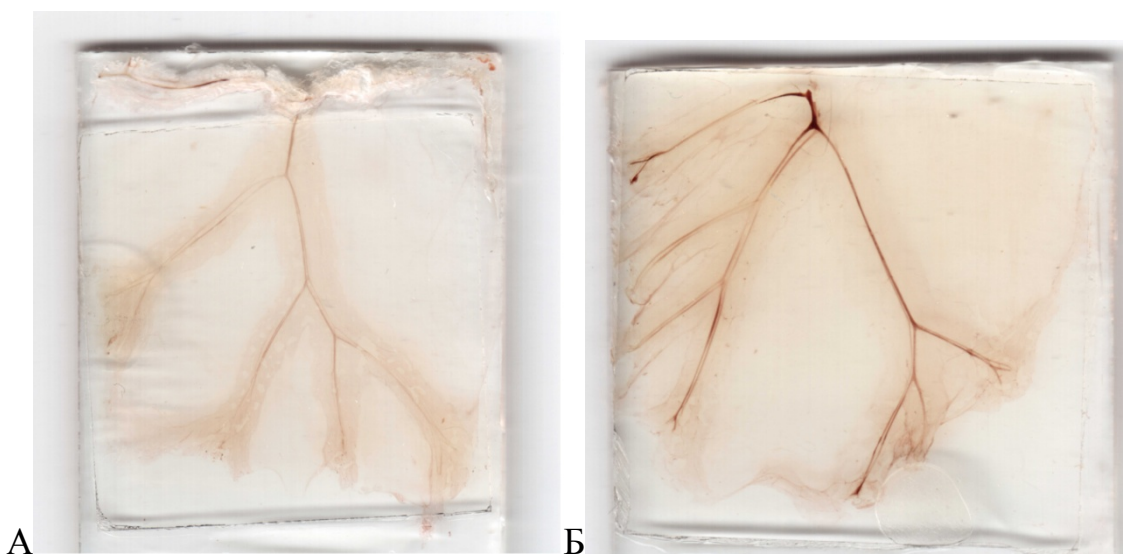
| Группы животных | Содержание окрашенных областей на препарате, % от общей площади | Изменение по сравнению с контрольной группой, % |
|---|---|---|
| Контроль | 0.117±0.047 | |
| НЧАК | 0.333±0.030* | 186 |
| Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$ | | |

Таким образом, изучение активности АХЭ на основании измерения средней интенсивности окраски препаратов брыжейки крыс показало значительное повышение активности АХЭ в синаптических образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Количество окрашенных областей брыжейки животных, подвергнутых воздействию НЧАК также возрастает.

Необходимо заметить, что одновременно в микроциркуляторном русле происходили изменения сосудистого тонуса. Через 3 часа после воздействия в брыжейке отмечались существенные нарушения микроциркуляции крови. Вены

были расширены, местами полнокровны, артериолы несколько спазмированы. Кровь оказалась перераспределена и депонирована в резко расширенных, полнокровных капиллярах и венулах (рис. 4). Помимо изменения сосудистого тонуса, имели место изменения эритроцитов, которые в сосудах нередко оказывались деформированы и агрегированы, имели вид «монетных столбиков».

Рисунок 4. А - брыжейка интактного животного; Б - Брыжейка животного, подвергнутого воздействию НЧАК.



3.2.2. Биохимическое исследование активности ХЭ в плазме крови крыс

С помощью наборов фирмы “Лахема” спектрофотометрическим методом проводили биохимическое определение активности холинэстеразы как показателя состояния холинергической системы организма лабораторных животных, в плазме крови крыс, подвергнутых воздействию НЧАК.

Было обнаружено, что активность холинэстеразы (ХЭ) у животных, подвергшихся действию НЧАК, по сравнению с контрольной группой была повышена. Так, в контрольной группе активность ХЭ составляла $17,25 \pm 1,50$ мккат/л, в группе животных, подвергшихся воздействию НЧАК она увеличивалась на 25,2 % и составила $21,60 \pm 1,77$ мккат/л.

Таблица 7 - Влияние НЧАК различных параметров на активность ХЭ в плазме крови крыс, n=6

| Группы животных | Активность ХЭ, мккат/л | Изменение по сравнению с контрольной группой, % |
|---|---------------------------|--|
| Контроль | 17,25 ± 1,50 | |
| НЧАК | 21,60 ± 1,77 * | 25,2 |
| Примечание: * - отличия достоверны при $p < 0,05$ | | |

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что воздействие НЧАК приводит к существенным изменениям активности общей ХЭ у подопытных животных через 3 часа после воздействия. Повышение активности ХЭ может быть связано: 1) со снижением активности парасимпатической системы вследствие воздействия НЧАК; 2) с мембранотропным действием НЧАК, поскольку ХЭ является мембраносвязанным ферментом.

3.3. Хроматографическое исследование взаимодействия (корреляция) холинергической системы с другими медиаторными системами

Для оценки возможной связи состояния основных нехолинергических нейротрансмиттерных систем, обуславливающих изменения поведенческих и приспособительных реакций организма, с холинергической медиаторной системой исследовали содержание в гипоталамусе и гиппокампе крыс НА, МГФГ, ДА, ДОФУК, СЕ, 5-ГИУК, а также вычисляли коэффициент турновера.

Исследование медиаторного статуса головного мозга показало, что воздействие НЧАК вызывает дисбаланс содержания нейромедиаторов и их метаболитов в исследуемых структурах (таблица 8). Так, было установлено, что содержание НА в гипоталамусе контрольных животных составило 3.15 ± 0.28 , а в группе, подвергнутой воздействию НЧАК, произошло снижение – на 18 %. Той же направленности, но более значительные изменения наблюдались как в группе,

получившей атропин, так и в группе, подвергнутой одновременному воздействию атропина и НЧАК (группа НЧАК+атропин), и составили 83 % и 34 % соответственно. Содержание МГФГ и коэффициент турновера ни в одной из групп не менялось.

Содержание ДА (таблица 8) под воздействием НЧАК повысилось на 50 %, одновременно повышалось и содержание его метаболита на 63 %, а атропин вызывал обратный эффект – количество медиатора снизилось на 21 %, количество же его метаболита не менялось. Важно отметить, что сочетанное воздействие на организм животных возвращало содержание ДА к контрольному уровню, хотя наблюдалось увеличение содержания ДОФУК и турновера.

Концентрация СЕ в гипоталамусе крыс, подвергшихся действию НЧАК существенно не менялась (таблица 8), хотя обнаруживалась тенденция к снижению его уровня при одновременном повышении содержания метаболита, турновер был значительно повышен относительно не только контрольной, но и всех остальных групп. Применение атропина приводило к снижению содержания как самого медиатора (на 45 %, $p < 0,05$), так и его метаболита (на 28 %, $p < 0,05$). Аналогичная картина наблюдалась и в группе сочетанного воздействия. В этой группе наблюдалось снижение СЕ на 34 %, а 5-ГИУК – на 31 %. Коэффициент турновера в группах, получивших атропин, был повышен по сравнению с таковым у контрольной группы.

Анализ содержания нейромедиаторов в гиппокампе продемонстрировал менее выраженные изменения в мозге подопытных животных. Так, уровень НА достоверно снижался только у одной из представленных групп – группе сочетанного действия (на 88 %). В остальных группах наблюдалась лишь тенденция к снижению. Турновер, в результате неизменного во всех группах уровня МГФГ, повышался во всех подопытных группах, достигая максимального значения в группе сочетанного действия.

Уровень ДА в гиппокампе в сравнении с контрольными значениями был повышен у крыс группы НЧАК и НЧАК+атропин. Это изменение достигало 37 % и 44 % соответственно. В то же самое время количество ДОФУК у животных этих

группах также возрастало. В группе НЧАК уровень метаболита повысился на 47 %, а в группе НЧАК+атропин – на 41 %. Таким образом, турновер всех подопытных групп сохранялся.

Отмечалось значимое снижение концентрации СЕ у животных группы НЧАК+атропин на 17 %. У крыс остальных подопытных групп наблюдалась только тенденция к аналогичному изменению. Количество метаболита данного медиатора в гиппокампе животных всех групп оставалось одинаковым. Турновер был повышен в группах НЧАК и группе, получившей атропин.

Таблица 8 - Содержание основных медиаторов в головном мозге крыс, подвергавшихся воздействию НЧАК

| Содержание медиатора, нг/мг | Группы животных | | | |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|
| | Контроль | НЧАК | Атропин | НЧАК+атропин |
| гипоталамус | | | | |
| НА | 3.15±0.28 | 2.59±0.24 * | 1.76±0.09 * | 2.08±0.16 * |
| МГФГ | 0.05±0.02 | 0.05±0.01 | 0.03±0.01 | 0.04±0.01 |
| ДА | 0.34±0.01 | 0.51±0.09 * | 0.27±0.04* | 0.30±0.03 |
| ДОФУК | 0.11±0.01 | 0.18±0.05 * | 0.11±0.03 | 0.15±0.01 * |
| СЕ | 2.00±0.18 | 1.87±0.19 | 1.10±0.15 * | 1.33±0.10 * |
| 5-ГИУК | 0.96±0.08 | 1.20±0.19 | 0.69±0.07* | 0.66±0.20 * |
| гиппокамп | | | | |
| НА | 0.08±0.05 | 0.04±0.02 | 0.03±0.02 | 0.01±0.01 * |
| МГФГ | 0.01±0.00 | 0.01±0.00 | 0.01±0.00 | 0.01±0.00 |
| ДА | 4.54±0.50 | 6.21±0.64 * | 4.52±0.99 | 6.52±0.75* |
| ДОФУК | 4.69±0.15 | 1.07±0.15 * | 0.82±0.12 | 1.03±0.17 * |
| СЕ | 0.72±0.05 | 0.68±0.11 | 0.50±0.20 | 0.60±0.05 * |
| 5-ГИУК | 0.76±0.03 | 0.76±0.11 | 0.69±0.04 | 0.70±0.04 |

Примечание: НА - норадреналин, ДА - дофамин, СЕ- серотонин, МГФГ - 3-метокси4-гидроксифенилгликол, ДОФУК - дигидроксифинилуксусная кислота, 5-ГИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота
* - отличия достоверны при $p < 0,05$

Таким образом, воздействие НЧАК приводило к уменьшению концентрации в гипоталамусе норадреналина, некоторому снижению уровня серотонина и повышению концентрации дофамина. Все эти изменения могут приводить к развитию торможения в ЦНС, увеличению времени реализации поведенческих реакций у крыс и нарушению структуры поведения в ОП в целом.

Применение атропина до воздействия НЧАК позволяло нормализовать уровень дофамина в гипоталамусе крыс и снижало степень изменений уровня норадреналина и серотонина.

В гиппокампе крыс, подвергавшихся действию НЧАК, наблюдалось резкое повышение содержания дофамина. Применение атропина не позволяло нормализовать этот показатель, вызывая дополнительно снижение концентрации норадреналина и серотонина.

Сходные сдвиги в концентрации нейромедиаторов отмечены и при других стрессорных воздействиях [233]. В этих работах указывается, что экстренная адаптация к действию сильных раздражителей, сопровождающаяся развитием стрессовой реакции, приводит к уменьшению содержания нейромедиаторов во многих областях головного мозга. По их мнению, при сильном стрессе утилизация медиаторов в тканях мозга превышает способность нейронов их синтезировать. В результате этого уровень нейромедиаторов в мозге значительно снижается. Можно предположить, что в первые минуты после воздействия НЧАК высоких уровней реализуется неспецифическая реакция (адаптационная) - интенсивный выброс нейромедиаторов (из депо) и истощение синтеза адреналина. Не исключена и возможность повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера и выхода аминов в кровь.

Различные стрессы активизируют центральные СЕ нейрональные системы;

например, психологический стресс, как сообщали, увеличивал метаболизм СЕ [282]. Недавние исследования состояния беспокойства у животных и людей, показали, что центральная серотонинергическая система вовлечена в психопатологию состояния беспокойства посредством 5-НТ_{1a} агонистов, 5-НТ₂ антагонистов и ингибиторов 5-НТ поглощения [293]. Стресс у крыс увеличивает выброс СЕ в амигдале и префронтальной коре. Увеличенный обмен СЕ лимбических областей мог быть вовлечен в эмоциональную и/или исследовательское поведение, вызванное стрессовыми психопатологическими стимулами [291]. Отмеченные сдвиги содержания серотонина, по всей вероятности, связаны и с ослаблением двигательной активности подопытных животных.

Заключение

Исследование структурно-функциональных изменений центральных и периферических холинергических структур организма при воздействии низкочастотных акустических колебаний показало существенные изменения центральной и периферической холинергической медиации. Изучение активности АХЭ в головном мозге крыс на основании измерения средней интенсивности окраски срезов головного мозга крыс выявило снижение активности фермента в коре и подкорковых образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Также было обнаружено изменение равномерности распределения активного фермента в разных структурах мозга. Неравномерность распределения АХЭ в подкорковых ядрах выразилась в появлении после воздействия НЧАК точечных очагов активности фермента на поверхности среза, в коре же головного мозга не происходило такого выраженного изменения. При общем снижении активности фермента такое перераспределение его в подкорковых областях через 3 часа после воздействия может свидетельствовать о том, что у животных возникает реакция, в которую холинергические процессы в изученных структурах мозга включаются в разной степени. В коре головного мозга подопытных животных не происходило такого выраженного изменения распределения фермента. При общем падении активности АХЭ в коре была увеличена доля слабо окрашенных участков и

снижена доля областей со средней оптической плотностью. Полученные результаты показывают, что в реализации эффектов НЧАК участвуют все исследованные холинореактивные структуры мозга животных, причем изменения активности АХЭ происходят аналогичные изменениям при развивающемся стрессе [227].

Изучение активности АХЭ за пределами ЦНС на основании измерения средней интенсивности окраски препаратов брыжейки крыс показало значительное повышение активности фермента в синаптических образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Изменение активности фермента происходило на фоне резкого снижения сосудистого тонуса микроциркуляторного русла. В плазме крови крыс активность ХЭ претерпевала аналогичные изменения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что воздействие НЧАК приводит к существенным изменениям активности АХЭ у подопытных животных. Разнонаправленность сдвигов активности АХЭ в центральных и периферических структурах может объясняться разной их подверженностью неблагоприятному влиянию НЧАК, либо разной скоростью их реакции на предъявляемый стимул. В центральных структурах снижение активности АХЭ достигается, вероятно, в результате большего повреждающего эффекта НЧАК на ЦНС и истощения резервов центральных холинергических структур. В отличие от ЦНС, в периферических холинергических структурах организма наблюдается повышение активности ХЭ. Такой эффект может быть связан как со снижением активности парасимпатической системы вследствие воздействия НЧАК, так и с мембранотропным действием НЧАК, поскольку ХЭ является мембраносвязанным ферментом.

Действие НЧАК приводило к уменьшению концентрации в гипоталамусе норадреналина, некоторому снижению уровня серотонина и повышению концентрации дофамина. Все эти изменения могут приводить к развитию торможения в ЦНС, увеличению времени реализации поведенческих реакций у крыс и нарушению структуры поведения в ОП в целом. Применение атропина до

воздействия НЧАК позволяло нормализовать уровень дофамина в гипоталамусе крыс и снижало степень изменений уровня норадреналина и серотонина, но не позволяло нормализовать повышенный уровень дофамина в гиппокампе крыс, подвергавшихся действию НЧАК, вызывая дополнительно снижение концентрации норадреналина и серотонина.

Глава 4. ИССЛЕДОВАНИЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ НЧАК И ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ХОЛИНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

В многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях показаны обусловленные воздействием НЧАК изменения состояния нейромедиаторных систем. Посредством холинотропных препаратов было исследовано функциональное состояние холинергической системы при действии НЧАК на организм, а также роль выявленных изменений в регуляции некоторых физиологических функций лабораторных животных. Исследованию подвергали поведенческую активность, ЭЭГ-активность, физическую работоспособность, (сердечно-сосудистую и дыхательную системы). Для изучения возможности фармакологической коррекции возникших патологических состояний использовались холинотропные препараты.

4.1. Изменение чувствительности центральных М- и Н-холинергических механизмов вследствие патологического действия НЧАК и возможность профилактического применения холинотропных препаратов

Для оценки изменения чувствительности центральных М- и Н-холинергических механизмов вследствие действия НЧАК использовали модель судорожного синдрома. Оценивали изменение времени начала и длительности тремора и судорог, которые вызывали подкожным введением центрального М-холиномиметика ареколина (12 мг/кг), либо центрального Н-холиномиметика никотина (20 мг/кг). Для изучения возможности применения фармакологической коррекции осуществляли предварительное (за 30 мин до воздействия НЧАК) внутрибрюшинное введение М-холинолитика атропина (5

мг/кг), галантамина (1мг/кг), ганглерона (5мг/кг), платифиллина (2 мг/кг), пилокарпина (0,2 мг/кг), метамизила (0,1 мг/кг).

Крыс подвергали однократному воздействию НЧАК с уровнем звукового давления 150 дБ. В первой серии экспериментов («ареколиновой») животные были распределены по группам (n=6). Животным 1-й группы вводили ареколин, вызывая тремор и оценивая его временные параметры - время начала и продолжительность судорог. Животным 2-й группы предварительно вводили атропин, после чего вызывали у крыс ареколиновый тремор. Животных 3-й группы подвергали воздействию НЧАК, затем через 5 мин вызывали тремор введением ареколина. Животным 4, 5, 6, 7 и 8-й групп вводили соответственно атропин, ганглерон, платифиллин, пилокарпин, метамизил, через 30 мин животных подвергали действию НЧАК, через 5 мин вводили ареколин.

Во второй серии («никотиновой») группы животных были сформированы аналогично, судороги вызывали введением никотина.

В третьей серии экспериментов одна группа животных была подвергнута действию НЧАК непосредственно после начала тремора, вызванного ареколином. У животных второй группы этой серии вызывали ареколиновый тремор без воздействия НЧАК.

Установлено, ареколиновый тремор у животных 1-й группы (получившей только ареколин) начинался после введения ареколина в среднем через $184,9 \pm 39,2$ с и продолжался $672,0 \pm 51,1$ с (табл.9). Тремор у 2-й группы крыс (атропин+ареколин) не отличался достоверно по своим временным параметрам от тремора у животных 1-й группы, получивших один ареколин. Таким образом, атропин не привел к ожидаемому выраженному снижению холиномиметического эффекта ареколина, хотя такая тенденция наблюдалась. Воздействие НЧАК приводило к сокращению времени наступления тремора до $81,9 \pm 9,2$ с у животных 3-й группы (НЧАК+ареколин) и увеличивало его продолжительность по сравнению с 1-й группой (получившей ареколин) до $952,5 \pm 203,4$ с. Полученные данные позволяют сделать вывод об однонаправленном действии М-холиномиметика и НЧАК на изменение временных характеристик судорожного

синдрома. Введение атропина животным 4-й группы (НЧАК+атропин+ареколин) достоверно уменьшало длительность тремора до $557,5 \pm 41,6$ с, а время наступления судорог увеличивало до $105,0 \pm 4,9$ с по отношению к таковому показателю у животных 3-й группы (НЧАК+ареколин), нивелируя таким образом эффект воздействия НЧАК и приближая временные параметры судорог к исходному уровню. Профилактическое использование ганглерона и метамизила приводило к достоверному сокращению длительности тремора (относительно животных 3-й группы), однако на время наступления не влияло. Профилактическое введение пилокарпина и платифиллина не изменяли временных характеристик ареколинового тремора на фоне НЧАК.

Таблица 9 - Временные характеристики ареколинового тремора крыс, подвергшихся воздействию акустических колебаний, n=6

| Группы животных | Значения временных параметров ($\bar{X} \pm m * t_{0,95}$) | |
|---|--|-------------------------|
| | Время наступления тремора, с | Длительность тремора, с |
| 1 - ареколин | $184,9 \pm 39,2$ | $672,0 \pm 51,1$ |
| 2 - атропин+ ареколин | $210,0 \pm 20,8$ | $616,7 \pm 76,6$ |
| 3 - НЧАК+ ареколин | $81,9 \pm 9,2$ * | $952,5 \pm 203,4$ * |
| 4 - НЧАК+атропин+ ареколин | $105,0 \pm 4,9$ * ** *** | $557,5 \pm 41,6$ *** |
| 5 - НЧАК+ганглерон+ ареколин | $121,9 \pm 34,2$ | $652,6 \pm 61,9$ *** |
| 6 - НЧАК+платифиллин+ ареколин | $93,1 \pm 11,8$ | $867,8 \pm 78,5$ |
| 7 - НЧАК+пилокарпин+ ареколин | $71,7 \pm 10,3$ | $882,1 \pm 68,3$ |
| 8 - НЧАК+метамизил+ ареколин | $130,3 \pm 14,1$ | $599,6 \pm 48,3$ *** |
| Примечание : *-достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к 1 группе ** - достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению ко 2 группе *** - достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к 3 группе | | |

Сопоставление временных параметров тремора во второй серии эксперимента («никотиновой») показало, что время наступления и длительность никотиновых судорог у 2-й группы животных (атропин+никотин) увеличивалось по сравнению с 1-й группой, получившей один никотин (табл.10). У крыс 1-й группы эти показатели составили $67,5 \pm 4,5$ с (время наступления судорог) и $93,5 \pm 17,3$ с (длительность судорог), а у 2-й – $87,0 \pm 7,3$ и $174,6 \pm 27,3$ с соответственно. У животных 3-й группы (НЧАК+никотин) время наступления судорог уменьшалось ($48,8 \pm 7,8$ с), а длительность их увеличивалась ($147,0 \pm 13,4$ с) по отношению к 1-й группе крыс, которым вводили никотин.

Этот эффект сходен с полученным в 1-й серии, и дает возможность сделать вывод об однонаправленном действии М- и Н-холиномиметиков и НЧАК. Механизмы такого однонаправленного действия могут быть различными, поскольку холиномиметик усиливает возбуждение синапса прямым действием, имитируя эффект ацетилхолина, а воздействие НЧАК, судя по данным литературы [170,171], может приводить к угнетению активности мембраносвязанного фермента ацетилхолинэстеразы. 4-я группа (НЧАК+атропин+никотин) практически не отличалась по времени наступления судорог от 1-й группы (никотин), но значение этого показателя увеличивалось по отношению к 3-й группе (НЧАК+никотин) и уменьшалось по отношению ко 2-й группе (атропин+никотин). Длительность же судорог у 4-й группы (НЧАК+атропин+никотин) была большей только по сравнению с 1-й группой (никотин).

Временные характеристики никотиновых судорог у животных, получивших ганглерон, платифиллин, пилокрапин и метамизил перед воздействием НЧАК по сравнению с 3-й группой животных, подвергшихся только действию НЧАК, достоверно не менялись. Достоверные изменения в 5-8 группах наблюдались только относительно длительности тремора в 1-й группе животных).

Таблица 10 - Временные характеристики судорог крыс, вызванных никотином, подвергшихся воздействию акустических колебаний

| Группы животных | Значения временных параметров ($\bar{X} \pm m \cdot t_{0,95}$) | |
|---|--|-------------------------|
| | Время наступления судорог, с | Длительность судорог, с |
| 1 - никотин | 67,5±4,5 | 93,5±17,3 |
| 2 - атропин+ никотин | 87,0±7,3 * | 174,6±27,3 * |
| 3 - НЧАК+ никотин | 48,8±7,8 * | 147,0±13,4 * |
| 4 - НЧАК+атропин+ никотин | 62,8±9,3 ** *** | 143,1±14,8 * |
| 5 - НЧАК+ганглерон+ никотин | 55,5±8,3 | 137,8±11,7 * |
| 6 - НЧАК+платифиллин+ никотин | 68,1±10,2 | 154,6±16,6 * |
| 7 - НЧАК+пилокарпин+ никотин | 52,3±8,9 | 161,2±16,7 * |
| 8 - НЧАК+метамизол+ ареколин | 62,8±9,3 | 151,6±12,9 * |
| Примечание : *-достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к 1 группе ** - достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению ко 2 группе *** - достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к 3 группе | | |

В третьей серии экспериментов показано (табл.11), что у животных первой группы после введения ареколина тремор наступал в среднем через 208,6±82,5 с и длился 620±185,5 с, а у животных второй группы, подвергнутых действию НЧАК непосредственно после введения ареколина, наблюдалась тенденция к более

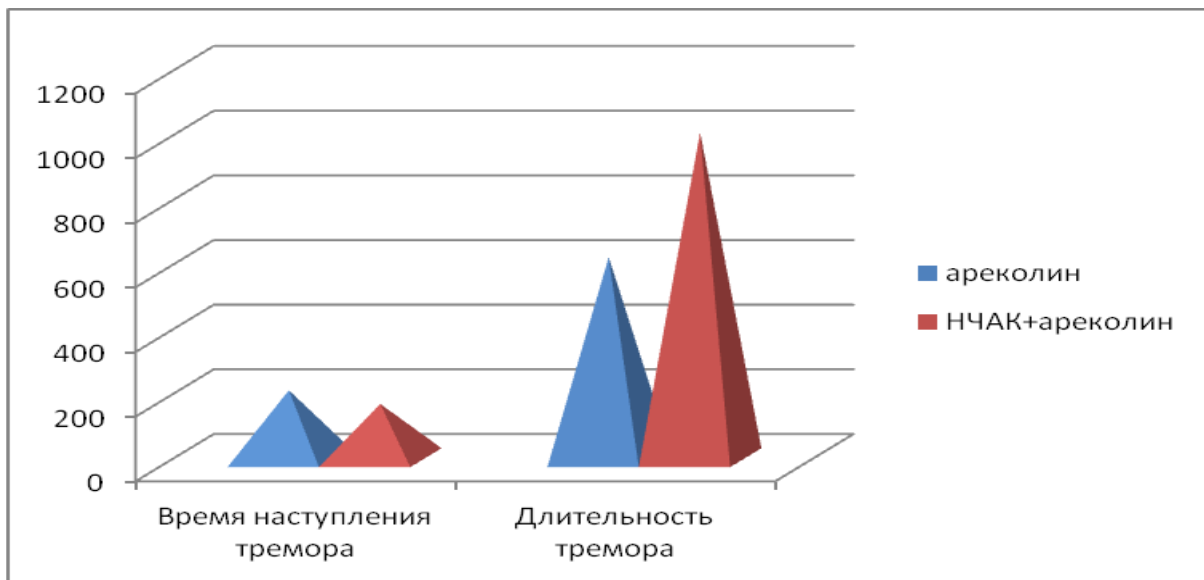
раннему развитию тремора, длительность его была большей ($1005,6 \pm 209,9$ с), чем у животных первой группы, не подвергавшихся воздействию. Наглядно результат продемонстрирован на рис.5.

Таблица 11 - Временные характеристики ареколинового тремора крыс в условиях воздействия акустических колебаний, n=6

| Группы животных | Значения временных параметров ($\bar{X} \pm m * t_{0,95}$) | |
|-------------------|--|-------------------------|
| | Время наступления тремора, с | Длительность тремора, с |
| ареколин | $208,6 \pm 82,5$ | $620 \pm 185,5$ |
| НЧАК+ареколи н | $166,3 \pm 6,9$ | $1005,6 \pm 209,9$ * |

Примечание : *-достоверно при $p \leq 0,05$ по отношению к контрольной группе

Рисунок 5. Временные характеристики ареколинового тремора в условиях одновременного воздействия НЧАК



Результаты исследований позволяют сделать вывод о способности НЧАК существенно модулировать проявление судорожного эффекта центральных холиномиметиков у лабораторных животных. Полученные данные свидетельствует об активации центральных М- и Н-холинорецепторных систем

вследствие воздействия этого физического фактора. Применение холинолитика атропина позволяет нивелировать действие НЧАК на судорожный эффект центральных холиномиметиков.

При одновременном начале воздействия НЧАК и холинотропного препарата потенцирующее действие НЧАК на судорожный эффект холиномиметика ареколина является значительно более выраженным, чем при последовательном, что, по-видимому, свидетельствует о немедленной реакции холинергической системы на воздействие НЧАК. Известно, что ацетилхолин и его производные, а также ряд антихолинэстеразных веществ производят такой же эффект в ЦНС, как и любое другое афферентное раздражение [6]. Возможно, столь значительное изменение временных характеристик ареколинового тремора возникает в результате сочетанного - одновременного и однонаправленного действия холиномиметика и НЧАК на ЦНС лабораторных животных.

4.2. Оценка роли холинергической системы в нарушениях поведенческой активности животных и выявление возможности фармакологической профилактики

Функциональное состояние центральной нервной системы после воздействия НЧАК оценивали по поведенческой активности животных в ситуации новизны обстановки (метод "открытое поле"). С целью выявления возможности коррекции поведенческих нарушений, вызванных НЧАК, однократно профилактически были применены атропин, ганглерон, платифиллин, пилокарпин, метамизил.

Таблица 12 - Изменение параметров поведения крыс через 1 час после воздействия НЧАК, n=6

| Параметры актов | Группы животных | | | | | | | |
|-----------------|-----------------|-------------|-------------|---------------|-----------------|-------------------|------------------|-----------------|
| | Контроль | НЧАК | Атропин | НЧАК+ атропин | НЧАК+ ганглерон | НЧАК+ платифиллин | НЧАК+ пилокарпин | НЧАК+ метамизил |
| N Обн | 131,4±37,0 | 89,2±61,6 | 84,9±54,3 | 68,4±35,6 * | 65,3±28,6 * | 58,4±45,1 * | 75,6±45,5 * | 83,1±39,7 * |
| T Обн | 0,6±0,1 | 0,6±0,0 | 0,6±0,1 | 0,5±0,1 * | 0,5±0,1 * | 0,6±0,1 | 0,6±0,1 | 0,5±0,1 * |
| T Обн макс | 2,8±0,8 | 1,6±0,3 ** | 2,0±0,3 | 1,7±0,5 * | 1,8±0,4 * | 1,7±0,3 * | 1,9±0,7 * | 1,8±0,6 * |
| T Обн макс1 | 125,4±50,6 | 78,6±67,6 | 97,3±60,0 | 69,6±58,5 * | 87,3±56,4 * | 67,1±49,9 * | 74,2±61,1 * | 96,4±52,5 * |
| N Обн П | 130,7±36,9 | 89,2±61,6 | 84,9±54,3 | 68,4±35,6 * | 78,1±41,2 * | 62,8±30,2 * | 79,1±55,6 * | 68,4±35,7 * |
| T Обн П | 78,3±21,6 | 48,5±33,0 * | 41,4±24,0 * | 32,6±15,8 ** | 36,8±17,3 * | 42,5±35,8 * | 52,6±27,1 | 40,5±55,7 ** |
| N Квд | 2,8±1,6 | 0,5±0,7 * | 0,4±0,9 * | 0,2±0,4 ** | 0,3±0,4 ** | 0,4±0,5 * | 0,5±0,4 * | 0,3±0,7 ** |
| T Квд | 0,4±0,2 | 0,2±0,2 | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,2±0,1 * | 0,2±0,1 * | 0,0±0,1 ** |
| T Квд мин | 0,2±0,1 | 0,1±0,2 | 0,0±0,0 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,1±0,1 ** | 0,0±0,0 ** |
| T_Кв Д мин1 | 35,8±42,1 | 45,8±68,1 | 11,6±26,3 * | 29,2±66,0 * | 34,1±36,2 * | 39,1±50,8 * | 41,3±57,3 * | 30,8±51,4 * |
| T Квд макс | 0,7±0,4 | 0,3±0,3 | 0,1±0,2 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** | 0,0±0,1 ** |
| T Квд макс1 | 24,8±31,0 | 45,9±68,1 | 11,7±26,4 * | 29,2±67,7 * | 33,8±57,4 * | 34,8±49,5 * | 48,9±77,3 * | 40,4±60,5 * |

| | | | | | | | | |
|-----------------------------|------------|------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| N КВД П | 2,8±1,6 | 0,5±0,7 * | 0,4±0,9 * | 0,2±0,4 ** | 0,3±0,5 ** | 0,4±0,4 ** | 0,4±0,4 ** | 0,2±0,5 ** |
| T КВД П | 1,5±1,0 | 0,3±0,4 * | 0,2±0,5 * | 0,1±0,1 ** | 0,1±0,2 ** | 0,2±0,2 ** | 0,3±0,5 ** | 0,2±0,3 ** |
| N СтУ | 2,1±0,5 | 2,0±1,5 | 2,0±1,4 | 1,4±0,4 * | 1,8±0,5 * | 2,0±0,4 | 2,0±1,8 | 1,6±0,5 * |
| T СтУ | 1,1±0,3 | 0,9±0,1 | 0,9±0,2 | 0,7±0,2 * | 0,8±0,2 | 0,9±0,2 | 0,8±0,2 | 0,7±0,2 * |
| T СтУ _{ми} н | 0,9±0,3 | 0,8±0,2 | 0,8±0,2 | 0,6±0,2 * | 0,6±0,2 * | 0,8±0,2 | 0,7±0,3 | 0,7±0,2 |
| T СтУ макс | 1,3±0,3 | 1,1±0,3 | 1,0±0,3 | 0,8±0,3 * | 0,9±0,4 | 1,1±0,4 * | 1,0±0,3 | 0,8±0,5 |
| T СтУ макс1 | 115,2±81,9 | 54,8±70,7 * | 25,2±30, 9 | 49,9±56,5 | 56,9±60,7 | 39,0±71, 2 | 43,8±52, 4 | 46,2±51, 1 |
| N СтУ П | 2,1±0,5 | 2,0±1,5 | 2,0±1,4 | 1,4±0,4 * | 1,8±0,8 | 2,4±1,6 | 2,0±1,8 | 1,6±0,4 * |
| T СтУ П | 2,2±0,6 | 1,9±1,5 | 1,8±1,4 | 1,0±0,4 ** | 1,0±0,4 * | 1,3±0,4 * | 1,6±1,0 * | 1,2±0,9 * |
| N СтК | 1,1±0,5 | 1,1±1,5 | 0,9±1,2 | 0,4±0,4 * | 0,6±0,5 | 1,0±1,4 * | 1,2±1,1 | 0,6±0,5 * |
| T СтК | 0,9±0,4 | 0,5±0,5 | 0,4±0,4 | 0,3±0,3 * | 0,3±0,3 * | 0,8±0,3 | 0,5±0,4 | 0,5±0,5 |
| T СтК макс | 1,1±0,6 | 0,7±0,7 | 0,4±0,5 | 0,3±0,3 * | 0,3±0,2 * | 0,5±0,3 | 0,5±0,5 | 0,4±0,3 * |
| N СтК П | 1,1±0,5 | 1,1±1,5 | 0,9±1,2 | 0,4±0,4 * | 0,4±0,7 | 0,7±0,8 | 0,8±0,4 | 0,3±0,4 * |
| T СтК П | 1,3±0,8 | 1,2±1,6 | 1,0±1,3 | 0,3±0,3 * | 0,6±1,3 | 1,3±1,2 | 0,9±0,5 | 0,8±0,9 |
| T Сид | 4,6±1,3 | 10,9±4,1 ** | 11,4±7,0 ** | 10,9±4,7 ** | 11,8±3,9 ** | 9,9±4,7 ** | 13,9±4,1 ** | 10,1±6,8 ** |
| T Сид макс | 14,1±5,4 | 41,6±17,2 ** | 44,0±28, 3 | 47,8±24,5 * | 48,9±24,8 * | 45,1±29, 2 | 48,5±22, 2 * | 46,5±21, 7 * |
| N Сид П | 13,9±4,5 | 12,9±1,5 | 9,2±3,1 * | 11,0±2,9 | 10,1±4,10 | 13,1±5,2 | 16,1±6,8 | 12,0±2,4 |
| T Сид П | 68,4±28,7 | 140,0±51, 4 * | 98,9±46, 3 | 115,9±43, 3 | 106,1±53, 2 | 121,0±47, 1 | 135,5±4 6,6 | 109,7±41 ,8 |

| | | | | | | | | |
|---------------------------|------------|------------|---------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Н Пов | 7,6±2,8 | 3,0±1,7 * | 3,8±2,0 * | 5,8±4,9 | 4,8±3,10 | 5,9±2,11 | 4,7±4,6 | 6,8±4,13 |
| Т Пов мин | 0,5±0,1 | 1,3±0,7 * | 0,7±0,4 | 1,2±1,4 | 1,0±1,2 * | 1,0±1,0 * | 0,8±1,1 * | 0,7±1,5 |
| Т Пов _{ми} н1 | 159,6±79,2 | 155,9±76,4 | 66,7±46,5 * | 109,9±66,8 | 129,2±68,1 | 136,9±70,3 * | 131,0±59,4 * | 121,5±51,8 |
| Н Пов П | 7,6±2,8 | 3,0±1,7 * | 3,8±2,0 * | 5,4±4,9 | 3,4±2,8 * | 4,0±3,8 * | 3,6±3,0 * | 3,8±6,3 * |
| Т Пов П | 10,3±4,2 | 4,0±1,7 * | 6,3±3,4 | 9,9±8,5 | 4,5±3,1 * | 5,2±3,7 * | 6,1±4,8 * | 7,9±5,3 * |
| Н Бол | 4,0±2,8 | 4,0±1,6 | 9,1±4,1 * | 5,1±3,3 | 5,2±4,1 | 4,1±3,5 | 8,3±5,6 * | 5,8±3,7 |
| Н Нор | 10,0±4,2 | 5,7±3,5 | 7,6±5,5 | 4,3±2,8 * | 5,8±2,9 * | 6,6±3,1 * | 6,0±3,9 * | 4,6±2,9 * |
| Н Нор П | 9,9±4,2 | 5,7±3,5 | 7,4±5,6 | 4,2±2,7 * | 4,8±3,1 * | 7,1±6,5 | 6,9±5,1 | 4,4±2,4 * |
| Н КВО | 20,0±5,0 | 16,8±4,0 | 19,8±4,0 | 24,5±6,3 | 21,3±5,2 | 22,4±5,5 | 20,5±6,7 | 23,1±6,0 |
| Т КВО | 1,3±0,2 | 1,1±0,1 * | 2,0±0,3 * | 2,0±0,35* | 1,8±0,30* | 2,2±0,36 ** | 1,8±0,25 ** | 2,2±0,38 ** |
| Т КВО макс | 3,7±1,3 | 3,5±1,8 | 6,8±1,7 * | 8,7±3,5 ** | 7,7±2,8 ** | 8,3±3,7 ** | 6,9±3,5 ** | 7,8±2,1 ** |
| Т КВО П | 27,0±6,6 | 19,1±6,9 | 38,5±9,1 * | 48,1±12,3 ** | 39,1±10,5 ** | 38,5±10,0 ** | 49,6±15,8 ** | 41,1±12,8 ** |
| Н Лок | 19,9±4,0 | 15,50±14,1 | 18,6±3,9 | 22,0±6,3 | 20,3±5,7 | 16,0±7,3 | 17,5±6,1 | 21,2±6,7 |
| Т Лок | 49,7±13,1 | 103,5±46,2 | 91,8±43,3 | 122,7±36,2 * | 112,3±41,2 * | 106,4±46,3 * | 99,7±54,8 * | 113,6±37,7 * |
| Обн – Сид | 2,1±1,0 | 1,7±1,4 | 0,4±0,5* * | 0,7±0,7* | 0,8±0,6* | 0,5±0,7* | 1,1±0,9* | 0,7±0,7* |
| Обн – Гр | 0,9±0,5 | 0,9±0,9 | 0,9±1,2 | 0,2±0,3* | 0,3±0,3* | 0,4±0,6* | 0,8±1,0* | 0,3±0,2* |
| Обн – Пов | 3,0±2,0 | 0,8±1,0* | 0,4±0,5* * | 0,9±1,0* | 0,8±1,0* | 0,7±1,0* | 1,1±1,0* | 0,8±1,0* |
| Обн – Нор | 4,4±3,2 | 3,0±2,2 | 2,0±1,8* | 0,8±1,0** | 0,5±1,0** | 1,8±1,1* * | 1,5±1,1* * | 0,8±0,6* * |

| | | | | | | | | |
|-----------|---------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Квд – Обн | 0,9±0,7 | 0,3±0,4 | 0,1±0,2 | 0,10±0,2* | 0,15±0,2* | 0,12±0,3* | 0,18±0,8* | 0,11±0,5* |
| Сид – Квд | 0,7±0,3 | 0,1±0,2* | 0** | 0** | 0,1±0,1* | 0,1±0,2* | 0,1±0,2* | 0** |
| Гр – Обн | 1,2±0,6 | 1,2±1,4 | 1,5±1,5 | 0,4±0,5* | 0,6±0,5* | 0,7±0,6* | 0,9±0,3* | 0,4±0,4* |
| Пов – Обн | 3,5±2,2 | 1,0±1,1* | 1,0±0,7* | 1,4±1,1 | 1,1±1,2* | 0,9±0,7* | 1,0±1,4* | 1,4±1,5 |
| Бол – КвО | 0,8±0,6 | 1,0±0,7 | 2,7±1,3* | 2,6±2,2 | 2,0±0,8 | 1,6±2,4 | 2,5±2,0 | 2,3±1,6 |
| Нор – Обн | 4,2±3,4 | 2,7±2,1 | 1,3±1,3* | 1,1±1,4* | 1,4±1,8* | 2,1±1,6* | 1,9±1,4* | 1,2±1,5* |

Примечание: обозначения параметров актов поведения: Т – время (с), N – количество (раз), Ц - в центре ОП, периф.- на периферии ОП, Бол. – болюсы, Гр.- грумминг, Нор. - обнюхивание норки, Пов.- повороты, Сид. - сидение, Ст. - стойки, СтУ-стойки с упором, КвО - пересечение квадрата с обнюхиванием, Обн. - обнюхивание, Лок – блоки локомоций, макс-, мин–обозначает максимальное и минимальное значение параметров актов поведения, соответственно, макс1 и мин1 – расположение на оси 5-минутного тестирования в ОП максимального и минимального значения параметра акта.
* - различия с контролем достоверны ($p \leq 0,05$), ** - различия с контролем достоверны ($p \leq 0,01$).

Исследовательская активность крыс через 1 час после воздействия НЧАК (группа НЧАК) характеризовалась незначимым снижением как количественных, так и временных показателей актов обнюхивания пола и норок (табл.12). Горизонтальная локомоторно-исследовательская активность (ЛИА) также претерпела незначительное снижение на 16 %. Ослабление функции горизонтального исследования - локомоции по параметру времени реализации одиночного акта составило 43% ($p < 0,05$). Вертикальная локомоторно-исследовательская активность (СтУ и Ст) количественно изменялась, но только на уровне тенденции. Длительность одиночного акта стоек с упором оставалась без изменений, а длительность акта стоек без упора имела тенденцию к снижению на 39 %. Горизонтальная локомоторная (Квд) активность крыс группы НЧАК характеризовалась значимым снижением на 80 %. Информативным показателем активного поведения оказалась суммарная длительность всех актов пересечения

квадратов без обнюхивания на периферии открытого поля (снижение на 77%). Ориентировочная составляющая ЛИА в ОП имела значимое снижение в числе и времени реализации всех актов поворотов на 61 %. Число актов пассивного поведения (Сид.) имело значимое снижение. В то же самое время суммарная длительность всех актов сидения достоверно увеличивалась на 105 %. Подобный факт свидетельствует об увеличении доли пассивного поведения и, соответственно, о торможении функции активного исследования. Эмоциональный компонент поведения животных, оцениваемый по числу актов дефекации, не претерпел значимых изменений.

Как известно, ЛИА в ОП представляет собой континуум определенной последовательности актов в блоках локомоции. Изменения в порядке следования актов в этих блоках свидетельствует о перестройке поведенческой активности вследствие воздействия. Для удобства анализа последовательные акты в каждом из блоков локомоции разбивались на пары, которые обозначались как связанные акты поведения. Количественное изменение этих связанных пар актов и является доказательством перестройки поведенческой активности после воздействия. Достоверное уменьшение числа связанных пар обнюхивание-поворот на 74 % указывает на ослабление реализации как функции исследования, так и функции ориентации в пространстве. О снижении уровня локомоторной активности животных в ОП свидетельствует и уменьшение числа пар СИД-КВД на 84 % ($p < 0,05$). Изменение числа остальных пар актов, представленных в таблице, только подтверждает выявленную тенденцию. Таким образом, воздействие НЧАК инициировало ослабление функций исследования-локомоции-ориентации и превалирование доли пассивного поведения в континууме поведенческих актов подопытных крыс.

Крысы, получившие однократно атропин, демонстрировали незначительное снижение уровня исследовательской функции. Уровень реализации горизонтальной ЛИА животных группы А оставался неизменным. Применение препарата не оказывало влияния на воспроизведение вертикальной ЛИА как по числу стоек с упором, так и стоек без упора. Горизонтальная

локомоторная активность крыс, представленная актами пересечения квадратов без обнюхивания, имела достоверное количественное снижение на 86 %, при значительном сокращении на 87 % длительности одиночного акта. Снижение (на 50 %) числа актов поворотов у крыс данной группы, оказалось не столь значительным, как у особей группы НЧАК, но значимым. Время реализации всех актов поворотов также снизилось на 39 %. Как следует из таблицы 12, время реализации всех актов ориентировочного поведения крысами группы А, оказалось сниженным в меньшей степени, чем у крыс в группе НЧАК (изменение достигало 61%). Снижение числа сидений на 34 % сопровождалось увеличением общей длительности актов сидения на 44 %. Следует отметить не столь высокий уровень увеличения этого показателя по сравнению с таковым в группе НЧАК. Увеличение числа болюсов на 127 % ($p < 0,05$) в контексте настоящего исследования не следует объяснять действием препарата на тонус вегетативной нервной системы. Спектр значимо измененных пар связанных актов поведения крыс в группе А обнаружен значительно более широким, чем у особей группы НЧАК, а изменения в числе пар были однонаправленными. Число пар обнюхивание-сидение уменьшилось на 81 % ($p < 0,01$), обнюхивание-повороты - на 87 % ($p < 0,01$), обнюхивание-норки на 55 %, норки-обнюхивание - на 69 %, КВД-обнюхивание - на 89 %. Применение препарата спровоцировало исчезновение в континууме поведения крыс пар СИД-КВД. Следует подчеркнуть, что снижение количества пар перечисленных актов оказалось не столь выраженным, как у крыс группы акустики. Общим свойством поведения крыс двух рассмотренных групп явилось увеличение числа пар БОЛ-КВО, однако в группе А это увеличение составило 237 % ($p < 0,05$). Таким образом, характеризуя поведение крыс после введения препарата, можно констатировать его преимущественное влияние на тонус вегетативной нервной системы на фоне незначительного ослабления функции исследования-локомоции.

Воздействие НЧАК на фоне преварительного введения крысам холинотропных препаратов провоцировало выраженные изменения в широком спектре параметров активного поведения крыс. Так, в группе НЧАК+атропин

наблюдалось снижение числа обнюхиваний пола на 48 % ($p < 0,05$), в группе НЧАК+ганглерон - на 50%, в группе НЧАК+платифиллин снижение было более выраженным - на 55%, в группах животных НЧАК+пилокарпин и НЧАК+метамизил - менее выраженным, 42% и 36% соответственно. В группе НЧАК+атропин наблюдалось снижение числа обнюхиваний норок на 57 % ($p < 0,05$). Наряду с численным снижением обнюхиваний выявлено значимое укорочение времени реализации данного акта на 17 %, такие же изменения выявлены в группах животных, получивших профилактически ганглерон и метамизил. Соответственно, оказалось наиболее выраженным и снижение времени реализации всех актов обнюхиваний крыс групп, получивших холинотропные препараты по сравнению с реакциями крыс остальных подопытных групп. Горизонтальная ЛИА характеризовалась тенденцией к усилению в среднем на 22,5%. Количество стоек как с упором, так и без упора, наоборот, достоверно снизилось в группе НЧАК+атропин на 33 % и на 63 %, соответственно. В группах НЧАК+ганглерон и НЧАК+метамизил наблюдались аналогичные, но менее выраженные изменения. В отличие от характеристик вертикальных поведенческих актов животных других групп, особи группы НЧАК+атропин демонстрировали наименьшую длительность как акта стоек с упором, так и без упора, та же тенденция наблюдалась и в группах НЧАК+ганглерон и НЧАК+метамизил. Соответственно, обнаружена сниженной и общая длительность реализации всех стоек с упором в среднем на 53 % ($p < 0,01$). Та же закономерность выявлена и для длительности акта стоек без упора: общая длительность всех стоек снизилась на 78 %. В группах НЧАК+платифиллин и НЧАК+пилокарпин наблюдалась тенденция к сходным изменениям. Количество локомоторных актов (КВД) снизилось во всех группах на 75 % при сокращении времени реализации одиночного акта на 93 %. Общая длительность всех реализованных актов локомоции сократилась на 96 %. Количество и длительность локомоторных актов без обнюхивания находятся в отрицательной обратной связи с уровнем мотивации страха. Выявленное значительное снижение как числа реализации, так и временных параметров локомоции может свидетельствовать о

более значительном растормаживающем эффекте сочетанного влияния НЧАК и двух препаратов - атропина и метамизила.

В группе НЧАК+атропин снижение числа актов поворотов только на 24 % представляет собой относительное восстановление уровня ориентировочной активности по сравнению с данными крыс других подопытных групп. Минимальная длительность одиночного акта поворота после применения комбинированного воздействия НЧАК+атропин имела тенденцию к увеличению на 150 %. Животные всех подопытных групп демонстрировали увеличение минимальной длительности одиночного акта поворота. При этом наибольшее увеличение наблюдалось у животных группы НЧАК, а наименьшее - у крыс группы НЧАК+атропин. Таким образом, исходя из данного факта, эффективность примененных воздействий для этой функции поведения выстраивается в ряду по убыванию: НЧАК → НЧАК+платифиллин → НЧАК+пилокарпин → НЧАК+ганглерон → НЧАК+метамизил → НЧАК+атропин. Иная картина складывается в отношении длительности всех реализаций актов поворотов. Если уменьшение времени реализации всех актов поворотов на периферии ОП в группе НЧАК+атропин составило 4 %, то в группах НЧАК, НЧАК+платифиллин, НЧАК+пилокарпин, НЧАК+ганглерон, НЧАК+метамизил - 39 %, 45%, 61 %, 56%, 38% соответственно. Таким образом, по параметру ориентировочного поведения прослеживается более эффективное растормаживающее влияние воздействия НЧАК+атропин.

Пассивная форма поведения претерпела изменение вследствие действия НЧАК в виде увеличения длительности одиночного акта сидения на 137 %. В то же время количество актов имело тенденцию к снижению на 21 %, общее время реализации всех актов сидения увеличилось на 70 %. В ряду эффективности факторов воздействия на реализацию данной функции наблюдается следующий порядок: наибольшее тормозящее влияние оказывает НЧАК, а наименьший - действие атропина. Таким образом, выявляется растормаживающий эффект атропина на реализацию пассивной формы поведения. Вследствие применения

комбинированного воздействия НЧАК+пилокарпин выявлено увеличение актов дефекации на 28 %.

Воздействие НЧАК на фоне применения всех использовавшихся препаратов отражалось как на временных реализациях (увеличение), так и на количественных показателях (тенденция к увеличению) блоков локомоций.

Анализ количества пар связанных поведенческих актов в целом показал достоверное снижение по всем параметрам активного поведения у всех групп с комбинированным воздействием НЧАК и препарата. Увеличение же показателя пар БОЛ-КВО в группе НЧАК+атропин на 225 % подтверждает предположение о превалирующем эффекте атропина на вегетативную нервную систему при комбинированном воздействии. Остальные холинотропные препараты имели тенденцию к аналогичному эффекту.

Таким образом, воздействие НЧАК на фоне предварительного введения атропина провоцировало разнонаправленные изменения в поведенческом континууме крыс. Собственно исследовательская функция оказалась наиболее значительно ослабленной, а реализация горизонтальной локомоторно-исследовательской активности – усиленной. Растормаживающий эффект атропина при комбинированном воздействии на ЛИА проявляется через снижение мотивации страха и напряжения у крыс. Метамизил также позволял несколько нивелировать воздействие НЧАК в отношении некоторых показателей горизонтальной локомоторно-исследовательской активности. Остальные препараты оказали менее выраженные и статистически недостоверные изменения по большинству показателей ОП в данном исследовании.

Для экспресс-оценки состояния памятных следов о пространстве ОП проводили повторное тестирование поведения животных через 1 сут после воздействий НЧАК и атропина как препарата, имевшего наиболее выраженный эффект в предыдущем тестировании (табл.13).

Таблица 13 - Изменение параметров поведения крыс через 1 сутки после воздействия НЧАК, n=6

| Параметры актов | Группы животных | | | |
|-----------------------|-----------------|------------|--------------|--------------|
| | Контроль | НЧАК | Атропин | НЧАК+атропин |
| Н Сид | 13,2±2,1 | 8,4±2,2 ** | 10,4±3,1 | 9,5±4,1 * |
| Т Сид _{мин} | 0,9±0,1 | 1,3±0,2 ** | 1,2±0,2 ** | 1,0±0,2 |
| Н Сид П | 11,9±2,2 | 6,5±2,0 ** | 9,6±3,0 | 9,0±4,1 |
| Н Гр | 1,0±1,6 | 0,8±0,7 | 3,1±2,3 * | 1,0±1,1 |
| Т Гр | 0,3±0,3 | 0,5±0,4 | 0,9±0,4 * | 0,6±0,8 |
| Т Гр _{макс} | 0,3±0,4 | 0,5±0,4 | 1,6±1,3 * | 0,8±1,0 |
| Н_ Гр П | 1,0±1,6 | 0,8±0,7 | 3,0±2,1 * | 1,0±1,1 |
| Т Гр П | 0,9±1,4 | 0,6±0,6 | 3,9±3,6 * | 1,3±1,3 |
| Т Пов _{мин1} | 51,3±40,1 | 99,6±62,6 | 149,1±67,1 * | 105,3±70,2 |
| Т КвО | 2,1 ±0,4 | 1,7±0,4 | 1,9±0,7 * | 2,1±0,3 |
| Н Лок | 14,3±3,7 | 11,5±5,6 | 22,3±6,4 * | 17,3±8,4 |
| Сид – КвО | 5,0±1,5 | 2,8±1,6* | 4,2±2,1 | 4,0±2,4 |
| КвО – Обн | 3,7±2,0 | 5,1±3,0 | 9,0±4,2* | 6,9±4,8 |
| КвО – Сид | 6,9±1,9 | 2,2±1,5** | 5,0±0,5 | 4,8±2,3 |
| КвО – Нор | 0,9±0,5 | 1,0±1,2 | 2,7±1,3* | 1,2±1,0 |

Примечание: обозначения параметров актов поведения: Т – время (с), N – количество (раз), Ц - в центре ОП, периф.- на периферии ОП, Бол. – болюсы, Гр.- груминг, Нор. - обнюхивание норки, Пов.- повороты, Сид. - сидение, Ст. - стойки, СтУ-стойки с упором, КвО - пересечение квадрата с обнюхиванием, Обн. - обнюхивание, Лок – блоки локомоций, макс-, мин– обозначает максимальное и минимальное значение параметров актов поведения, соответственно, макс1 и мин1 – расположение на оси 5- минутного тестирования в ОП максимального и минимального значения параметра акта.

* - различия с контролем достоверны ($p \leq 0,05$), ** - различия с контролем достоверны ($p \leq 0,01$).

Анализ полученных данных выявил сужение спектра измененных показателей у подопытных крыс по всем группам. Значимые отличия в

активности крыс группы НЧАК обнаружены только в параметрах пассивного поведения, при этом количество актов сидения значительно снизилось на 36 % ($p < 0,01$). Таким образом, можно заключить, что функции исследовательского, ориентировочного и локомоторно-исследовательского поведения через сутки после применения воздействия НЧАК практически восстановились до исходного уровня.

Значимое снижение числа пар связанных актов выявлено только в отношении актов, характеризующих переходы от пассивного к локомоторному поведению (СИД-КВО) и наоборот (КВО-СИД). Так, число пар СИД-КВО значительно снизилось на 45 %, а КВО-СИД - на 68 %.

Остаточный эффект воздействия препарата на поведение крыс группы А в ОП весьма показательно демонстрируется достаточно широким спектром измененных показателей. Вместе с тем, выраженность эффекта воздействия препарата сохранилась на реализации пассивного поведения, эмоционально-тревожного и, до некоторой степени, локомоторного. Число актов сидений зарегистрировано меньшим на 21 %, а длительность реализации акта значительно увеличилась на 38 %. Количество актов эмоционально-тревожного поведения (ГР) оказалось увеличенным значительно на 210 %. При этом время реализации одиночного акта груминга увеличилось на 203 %. Длительность всех актов груминга, зафиксированных на периферии ОП, достоверно возросла на 324 %. Усиление тревожно-эмоциональной компоненты поведения сопровождалось увеличением числа блоков локомоции на 56 %. Этот несколько противоречивый факт в контексте изменения значений всех параметров поведения крыс данной группы может быть объяснен только лишь укорочением цепи актов, составляющих одиночный блок локомоции. Через сутки после применения препарата выявлено увеличение числа пар, характеризующих переходы с локомоторно-исследовательского на исследовательское поведение. Так, количество КВО-ОБН увеличилось на 143 % ($p < 0,05$), а количество пар КВО-НОР - на 200 %, что может свидетельствовать о восстановлении исследовательского поведения.

Поведение крыс в группе НЧАК+А через 1 сут после воздействия не имело значимых отличий от показателей крыс группы контроля. Исключение составили значения параметра акта пассивного поведения. Так, количество актов сидения оставалось значимо сниженным на 28 % и через сутки после воздействия. Количество блоков локомоции при тестировании через сутки после воздействия имело не только тенденцию к восстановлению, но и к превышению контрольных значений на 21 %. Уровень эмоционально-тревожного состояния крыс в ходе тестирования в ОП через сутки можно считать восстановленным до нормы ($p>0,05$). Незначимое увеличение времени реализации одиночного акта груминга на 124 % характеризует его как показатель комфортности нахождения в ОП. Через сутки после комбинированного воздействия не выявлено значимых отличий в числе пар связанных актов. Вместе с тем необходимо отметить, что отсутствие значимых отличий, в основном, является следствием высокой индивидуальной чувствительности подопытных животных к комбинации факторов воздействия.

Таким образом, применение воздействие НЧАК на фоне предварительного введения атропина провоцировало разнонаправленные изменения в поведенческом континууме крыс. Собственно исследовательская функция оказалась наиболее значительно ослабленной, а реализация горизонтальной локомоторно-исследовательской активности – усиленной. Растормаживающий эффект атропина при комбинированном воздействии на ЛИА проявляется через снижение мотивации страха и напряжения у крыс.

4.3. Исследование изменения электрической активности мозга кроликов (спектр, вызванные потенциалы) вследствие действия НЧАК и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений

4.3.1. Исследование ЭЭГ-активности мозга кроликов

В фоновой записи подопытной группы (после воздействия НЧАК) и групп, профилактически получивших холинотропные препараты, практически у всех животных наблюдалась синхронизированная ЭЭГ-активность на протяжении

всего периода записи спонтанной ЭЭГ, в отличие от контрольной группы, где синхронизация ритмов не происходила в течение периода исследования.

В фоновой записи животных контрольной группы над обоими полушариями регистрируется замедленный α -ритм со средней амплитудой в контрольной группе 20,13 мкВ, 15,25 – у животных, подвергнутых действию НЧАК (табл.14). У животных, получивших профилактически перед воздействием НЧАК атропин, метамизил и ганглерон, амплитуда α -ритма значимо не менялась, однако уровня показателей контрольной не достигла. Средняя амплитуда α -ритма у животных, профилактически получивших платифиллин и пилокарпин достоверно снизилась относительно контрольной группы и составила 15,12 и 14,88 мкВ соответственно. Мощность α -ритма составила в контрольной группе 14,33 мкВ*мкВ/с*с, в подопытной – 3,92, упав, таким образом, на 73%, в «атропиновой» этот показатель также достоверно снижался и составил 8,58 мкВ*мкВ/с*с (табл.15). В группах, получившей перед воздействием НЧАК ганглерон, платифиллин, пилокарпин и метамизил мощность ритма составила 4,83, 7,13, 7,95, 5,66 мкВ*мкВ/с*с, значимо снизившись во всех группах. Индекс α -ритма после воздействия НЧАК у всех подопытных групп практически не изменялся. Наблюдалась небольшая межполушарная асимметрия α -ритма по амплитуде и частоте в подопытной группе, однако доминирующая частота α -ритма во всех группах оставалась практически одинаковой.

θ -ритм в группе контрольных животных был представлен не у всех животных, и амплитуда его в этой группе также была меньше (64,0 мкВ), чем у животных, подвергшихся действию НЧАК - 86,5 мкВ (табл.14). У животных, получивших атропин, несмотря на большой разброс данных, не наблюдалось достоверных по отношению к контрольной группе изменений. У них этот показатель составил 74,3 мкВ. В остальных группах, наблюдалась аналогичная тенденция, однако изменения не были значимыми. Мощность спектра θ -диапазона у всех групп животных находилась на одном уровне, однако необходимо отметить, что в группах животных, получивших холинотропные

препараты, имелась тенденция к снижению этого показателя (табл.15). Анализ индекса θ -ритма продемонстрировал сходные изменения.

Воздействие НЧАК приводило к значительному увеличению амплитуды δ -ритма. У кроликов контрольной группы этот показатель составил 57,88 мкВ, а в подопытной – 113,88 мкВ. В группах животных, получавших холинотропные препараты перед воздействием НЧАК, это увеличение было не столь значительным, однако значимым (табл.14). Медленные волны δ -диапазона наблюдались у животных группы НЧАК над обоими полушариями, чаще в передне-лобных, центральных, височных отведениях, либо во всех отведениях. Аналогичные волны регистрировались у животных, получивших атропин, ганглерон и метамизил, они также наблюдались над обоими полушариями, чаще во всех отведениях. Существенно изменялась (на 120%) мощность δ -ритма у животных группы НЧАК по сравнению с контрольными – с 31,6 до 69,6 мкВ*мкВ/с*с. Аналогичные изменения наблюдались и при вычислении индекса δ -ритма – он увеличивался с 23,3% в контрольной группе животных до 49,9% в подопытной. В ЭЭГ-активности кроликов, получивших холинотропные препараты перед воздействием НЧАК, были обнаружены изменения, аналогичные изменениям ЭЭГ животных группы НЧАК, однако менее выраженные, и, вероятно, из-за большого разброса данных, недостоверные.

Локальных патологических изменений биопотенциалов у кроликов всех подопытных групп, подвергшихся воздействию НЧАК, не обнаружено.

Таблица 14 – Изменение амплитуд различных ритмов и доминирующей частоты альфа-ритма головного мозга кроликов, n=6

| Группа | Амплитуда α -ритма, мкВ | Доминирующая частота α -ритма, мкВ | Амплитуда δ -ритма, мкВ | Амплитуда θ -ритма, мкВ |
|--------------|--------------------------------|---|--------------------------------|--------------------------------|
| Контроль | 20,13±3,26 | 8,78±0,06 | 57,88±3,89 | 64,00±7,07 |
| НЧАК | 15,25±1,95* | 9,01±0,31 | 113,88±21,68 * | 86.5±13,17 * |
| НЧАК+атропин | 16,22±3,01 | 8,59±0,51 | 90,85±18,9 * | 74,31±15,10 |

| | | | | |
|---|-------------|-----------|---------------|--------------|
| НЧАК+ганглерон | 17,10±2,94 | 8,61±0,44 | 82,73±20,1 * | 76,87±13,10* |
| НЧАК+платифиллин | 15,12±2,54* | 8,99±0,62 | 78,13±15,9 * | 78,12±10,03* |
| НЧАК+пилокарпин | 14,88±2,56* | 9,00±0,47 | 97,55±19,0* | 82,37±16,70* |
| НЧАК+метамизил | 16,47±3,54 | 8,63±0,61 | 108,56±19,8 * | 83,78±16,10* |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | | | |

Таблица 15 - Изменение мощности и индексов различных ритмов головного мозга кроликов, n=6

| Группа | δ-ритм | | θ-ритм | | α-ритм | |
|---|-----------------|--------------|------------|------------|-------------|-----------|
| | S средн | Индекс | S средн | Индекс | S средн | Индекс |
| Контроль | 31,63±1,39 | 23,33±5,47 | 22,17±4,60 | 21,79±5,74 | 14,33±2,43 | 5,22±0,73 |
| НЧАК | 69,60±4,38 * | 49,88±8,82 * | 24,10±4,31 | 22,38±5,90 | 3,92±1,05 * | 4,43±0,61 |
| НЧАК+атропин | 54,51±4,22 * | 35,54±8,74 | 16,38±3,55 | 32,12±6,11 | 8,58±1,18* | 5,63±0,61 |
| НЧАК+ганглерон | 59,78±5,23 * | 44,45±7,15* | 17,17±3,22 | 30,13±7,01 | 4,83±0,84* | 5,44±0,87 |
| НЧАК+платифиллин | 61,12±6,77 * | 41,85±6,46* | 15,98±3,16 | 29,18±5,96 | 7,13±1,01* | 5,43±0,63 |
| НЧАК+пилокарпин | 67,53±4,56 * | 39,35±6,52* | 16,63±3,88 | 31,78±6,34 | 7,95±2,54* | 4,98±0,59 |
| НЧАК+метамизил | 56,89±3,65 * | 36,13±5,87 | 18,19±3,66 | 33,85±7,12 | 5,66±0,89* | 5,57±0,58 |
| S-мощность спектра, мкВ*мкВ/с*с | | | | | | |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | | | | | |

Таким образом, изучение фоновой ЭЭГ позволило выявить следующее: для фоновой ЭЭГ подопытной группы характерно разрушение структуры основной для бодрствующего мозга активности. Эти нарушения выразились в увеличении средней мощности волн низкочастотного спектра и уменьшении мощности высокочастотной составляющей ЭЭГ, одновременным увеличением амплитуды

низкочастотного спектра, что является признаком гиперактивации подкорково-стволовых структур. Эти изменения особенно выражены в передних отделах мозга, что является признаком значительного утомления. Различия по α -ритму между контрольной и группой, подвергшейся действию НЧАК, выразились в уменьшении его амплитуды и мощности; δ -ритм, напротив, под действием НЧАК увеличивал свою амплитуду и мощность; θ -ритм также под действием НЧАК увеличивался по амплитуде.

Наличие синхронизации ритмов на протяжении времени регистрации ЭЭГ является признаком нарушения взаимодействия синхронизирующей и активизирующей (десинхронизирующей) систем, приводящим к избыточной активности синхронизирующих систем мозга, к которым относятся передний гипоталамус и стволые структуры мозга [116].

Предварительное введение атропина позволяло частично компенсировать явления гиперактивации подкорковых структур, вызванные воздействием НЧАК. Эта компенсация выразилась в относительной нормализации амплитуды α -ритма и θ -ритма до уровня контрольной группы. Профилактическое использование ганглерона также позволило вернуть амплитуду α -ритма к уровню контроля, однако к значимым изменениям остальных показателей не приводило. Введение метамизила перед воздействием НЧАК приводило к нормализации амплитуды α -ритма, а также индекса мощности δ -ритма.

В целом, регистрация высокоамплитудных медленных волн в состоянии бодрствования может определяться как патологическая активность в области стволых структур мозга, так как именно она сопровождается появлением билатерально-синхронных вспышек θ - и δ -волн вследствие двусторонних симметричных связей срединных структур с корой больших полушарий. Генерализованный характер этих изменений свидетельствует о наличии диффузного поражения мозга [98;237].

4.3.2. Исследование длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов мозга кроликов и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений

Вторичные ответы ДСВП были зарегистрированы у контрольных и опытных животных на всех 8 отведениях, то есть носили генерализованный характер (табл.16). Установлено, что латентный период (ЛП) первого позитивного колебания (P1) в опытной группе увеличивался на 18,8 % по сравнению с ЛП пика P1 у контрольной группы. Увеличивался этот показатель в группах животных получивших ганглерон, платифиллин и пилокарпин на 16,9%, 12,5% и 24,7% соответственно. У животных групп, получивших метамизил ЛП пика P1 и N1 достоверно не отличался от ЛП пика P1 и N1 контрольных животных, т.е. происходило возвращение к контрольным показателям. В "атропиновой" группе наблюдались аналогичные результаты и, кроме того, возвращался к уровню контроля ЛП пика P2.

ЛП последующих пиков ВП - первого негативного (N1), второго позитивного (P2), второго негативного (N2) и третьего позитивного (P3) увеличивались в подопытной группе по сравнению с контролем на 17,2%, 20,7%, 62,0% и 58,9% (табл.16). В "атропиновой" группе изменения наблюдались в ЛП пика N2 и пика P3 - на 30,9 % и 50,0% соответственно. В группе животных, получивших метамизил, выявлено увеличение ЛП пиков P2, N2 и P3 на 22,3%, 32,9% и 47,3% соответственно. В остальных группах животных ЛП пиков, следующих за P1 значимо повышалось по отношению к показателям у животных контрольной группы. Так, у животных, получивших ганглерон, ЛП пиков N1, P2, N2 и P3, изменился на 16,3%, 18,2%, 32,5% и 59,6% соответственно. В группе животных, получивших платифиллин, ЛП пиков N1, P2, N2 и P3, изменился на 19,8%, 23,8%, 46,1% и 57,3% соответственно. Аналогичные изменения наблюдались и в группе животных, получивших пилокарпин, увеличение составило 17,0%, 29,7%, 50,1% и 66,6%.

Таблица 16 – Исследование латентных периодов ДСВП, n=6

| Группа животных | Латентные периоды пиков длиннолатентных вызванных потенциалов, мс | | | | | | | | | |
|------------------|---|------|------------|------|-------------|------|-------------|------|-------------|------|
| | P1 | % | N1 | % | P2 | % | N2 | % | P3 | % |
| контроль | 53,3±2,7 | | 81,3±7,9 | | 115,3±11,6 | | 137,0±14,4 | | 189,7±33,3 | |
| НЧАК | 65,6±4,7* | 18,8 | 98,2±4,7* | 17,2 | 145,4±18,1* | 20,7 | 222,0±58,2* | 62,0 | 301,6±48,3* | 58,9 |
| НЧАК+атропин | 61,1±5,2 | 12,7 | 92,9±8,5 | 12,5 | 138,6±14,1 | 16,8 | 179,4±21,1* | 30,9 | 284,6±47,3* | 50,0 |
| НЧАК+ганглерон | 64,6±3,1* | 16,9 | 99,3±5,7* | 16,3 | 141,1±12,2* | 18,2 | 181,5±30,0* | 32,5 | 302,8±50,6* | 59,6 |
| НЧАК+платифиллин | 60,9±8,8* | 12,5 | 101,4±7,7* | 19,8 | 151,4±16,8* | 23,8 | 200,2±42,8* | 46,1 | 298,4±45,1* | 57,3 |
| НЧАК+пилокарпин | 70,8±6,5* | 24,7 | 98,0±7,2* | 17,0 | 164,1±20,3* | 29,7 | 205,6±51,7* | 50,1 | 316,1±55,2* | 66,6 |
| НЧАК+метамизил | 62,0±5,8 | 14,0 | 94,4±8,1 | 13,9 | 148,5±16,4* | 22,3 | 182,1±34,4* | 32,9 | 279,4±39,8* | 47,3 |

Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$

Нарастание удлинения ЛП пиков от первого колебания к последнему в опытной группе объясняется и увеличением межпиковых интервалов ВП в ответ на воздействие НЧАК. Результаты исследования межпиковых интервалов ДСВП представлены в табл.17 Из таблицы видно, что межпиковый интервал P1-N1 в группе животных, подвергшихся воздействию НЧАК, увеличивался на 53,2% по сравнению с контрольной, N1-P2 – на 84,2%, P2-N2 – на 71,1%. Межпиковый интервал N2-P3 имел тенденцию к увеличению в указанной группе, однако из-за большого разброса данных не был значимым (табл.17). Анализ этих же показателей в группе, получившей атропин, продемонстрировал увеличение интервалов N1-P2 и P2-N2 относительно контроля на 54,9 и 60,7 %, остальные интервалы, несмотря на тенденцию к увеличению и большой разброс данных, не отличались от интервалов у контрольной группы.

В группе животных, получивших ганглерон, все исследованные интервалы значимо увеличивались: N1-P2 на 48,7%, P2-N2 на 103%, интервал N2-P3 имел тенденцию к увеличению, но достоверно не менялся.

Аналогично менялись межпиковые интервалы и в группах животных, получивших перед воздействием НЧАК платифиллин и пилокарпин: отмечалось значимое увеличение интервалов N1-P2 (на 53,5% и 62,3% соответственно), P2-N2 (на 79,3 и 107%), интервал N2-P3 ввиду большого разброса данных не менялся.

В группе животных, получивших профилактически метамизил, достоверно увеличивались интервалы N1-P2 (на 77,4%) и P2-N2 (на 66,9%). Интервал N1-P2 в результате введения метамизила возвращался практически к уровню контроля (имелась тенденция к увеличению на 26,6%), интервал N2-P3 имел тенденцию к значительному увеличению, но также не имел достоверного изменения.

Таблица 17 – Исследование межпиковых интервалов ДСВП, n=6

| Группа животных | Межпиковые интервалы длиннолатентных вызванных потенциалов, мс | | | | | | | |
|------------------|--|------|--------------|------|---------------|------|-------------|------|
| | P1-N1 | % | N1-P2 | % | P2-N2 | % | N2-P3 | % |
| контроль | 25,33±4,27 | | 33,00±10,41 | | 33,67±10,71 | | 55,00±29,64 | |
| НЧАК | 38,80±8,45* | 53,2 | 60,80±10,76* | 84,2 | 57,80±13,74* | 71,7 | 79,60±10,69 | 44,7 |
| НЧАК+атропин | 31,56±8,34 | 24,6 | 51,11±10,71 | 54,9 | 54,13±8,85 * | 60,7 | 66,64±18,95 | 21,1 |
| НЧАК+ганглерон | 37,67±9,04* | 48,7 | 62,24±13,17* | 88,6 | 68,41±10,58 * | 103 | 81,35±15,72 | 47,9 |
| НЧАК+платифиллин | 38,89±8,75* | 53,5 | 59,17±12,44* | 79,3 | 53,21±12,61 * | 58,0 | 74,11±16,59 | 34,7 |
| НЧАК+пилокарпин | 41,12±7,23* | 62,3 | 68,31±8,66* | 107 | 65,18±14,09 * | 93,6 | 80,37±17,41 | 46,1 |
| НЧАК+метамизил | 32,08±7,65 | 26,6 | 58,55±9,96* | 77,4 | 56,21±9,47 * | 66,9 | 68,31±18,28 | 24,2 |

Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$

Амплитуда пиков ДСВП под воздействием НЧАК менялась незначительно, и была выражена у животных подопытной группы только в первом позитивном (P1) и втором негативном (N1) колебании, составив $3,5 \pm 1,1$ и $1,8 \pm 0,5$ мкВ соответственно, в отличие от контрольной группы, где этот показатель составил $9,7 \pm 1,9$ мкВ (табл.18). В группе животных, получавших атропин, по большинству показателей наблюдались изменения, сходные с таковыми у животных группы, подвергнутой воздействию НЧАК. Однако амплитуда пиков P1 и N2 значительно увеличивалась, достигая контрольных значений.

Группа животных, получивших профилактически ганглерон, по амплитуде ДСВП имела достоверное отличие от контроля только во втором негативном колебании (N2) и составила $3,2 \pm 2,4$ мкВ.

Амплитуда пиков ДСВП под воздействием НЧАК и платифиллина значительно менялась в колебании P1 и N2 ($-5,3 \pm 1,3$ и $4,7 \pm 2,0$ мкВ). Аналогичные изменения в этих же показателях происходили у животных, получивших профилактически пилокарпин и метамизил.

Несмотря на отсутствие достоверных изменений в большинстве амплитуд пиков, визуально картина ДСВП менялась довольно сильно (рис. 6 и 7), поэтому был использован еще один показатель – суммарная площадь пиков, выраженная в процентах от общей площади поверхности записи. Так, в контрольной группе животных этот показатель составил $9,99 \pm 0,25$ %, в подопытной группе он снизился до $8,95 \pm 0,43$ %. Профилактическое введение всех холинотропных препаратов также приводило к значимому снижению суммарной площади пиков (табл.18).

Таблица 18 – Исследование амплитуды пиков ДСВП, n=6

| Группа животных | Амплитуда пиков длиннолатентных слуховых вызванных потенциалов, мкВ | | | | | Суммарная площадь пиков, % от общей площади |
|---|---|---------|----------|----------|----------|---|
| | P1 | N1 | P2 | N2 | P3 | |
| контроль | -9,7±1,9 | 2,3±1,1 | -2,0±0,8 | 7,3±3,7 | -7,3±4,7 | 9,99±0,25 |
| НЧАК | -3,5±1,1 * | 3,8±1,6 | -1,8±0,4 | 1,8±0,5* | -2,5±0,4 | 8,95±0,43 * |
| НЧАК+атропин | -8,9±2,0 | 3,9±0,9 | -2,1±0,4 | 5,2±1,5 | -2,8±0,8 | 9,02±0,53 * |
| НЧАК+ганглерон | -7,8±1,8 | 3,7±1,8 | -2,0±0,6 | 3,2±2,4* | -2,9±0,7 | 9,00±0,29 * |
| НЧАК+платифиллин | -5,3±1,3* | 3,8±1,9 | -1,9±0,7 | 4,7±2,0* | -3,0±0,9 | 8,78±0,89 * |
| НЧАК+пилокарпин | -3,6±1,3* | 3,9±1,4 | -1,7±0,8 | 3,1±1,1* | -2,5±0,8 | 8,02±0,64 * |
| НЧАК+метамизил | -6,4±1,0* | 3,5±0,9 | -2,0±0,4 | 4,2±1,0* | -2,6±1,0 | 8,98±0,33 * |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | | | | | |

Это свидетельствует о том, что существенно меняется активность возбуждающих процессов в коре головного мозга, тормозные процессы приобретают генерализованный характер в ответ на неблагоприятное воздействие НЧАК. Предварительное введение атропина несколько меняет картину, по некоторым показателям, характеризующим временные параметры ЭЭГ – практически до уровня контроля. Аналогичным образом, но по меньшему количеству временных показателей, влияет введение ганглерона и метамизила.

Таким образом, изучение электрической активности мозга кроликов разных групп позволило отметить следующее:

1. Для фоновой ЭЭГ группы животных, подвергшихся воздействию НЧАК характерно разрушение структуры основной для бодрствующего мозга активности. Эти изменения особенно выражены в передних отделах мозга, что является признаком значительного утомления. Наличие синхронизации ритмов на протяжении времени регистрации ЭЭГ является признаком нарушения взаимодействия синхронизирующей и активизирующей (десинхронизирующей) систем, приводящим к избыточной активности синхронизирующих систем мозга,

к которым относятся передний гипоталамус и стволые структуры мозга. Регистрация высокоамплитудных медленных волн в состоянии бодрствования может определяться как патологическая активность в области стволых структур мозга. Генерализованный характер этих изменений свидетельствует о наличии диффузного поражения мозга.

2. Изменения параметров вторичных ответов ДСВП в ответ на действие НЧАК были зарегистрированы у животных, подвергнутых действию НЧАК на всех 8 отведениях, то есть носили генерализованный характер. Параметры ДСВП менялись таким образом, что это свидетельствует о существенном изменении интенсивности возбуждающих процессов в коре головного мозга, когда тормозные процессы приобретают генерализованный характер в ответ на неблагоприятное воздействие НЧАК.

3. Предварительное введение атропина, ганглерона и метамизила позволяло несколько компенсировать явления гиперактивации подкорковых структур, вызванные воздействием НЧАК. Также атропин позволял изменить большинство временных параметров ЭЭГ в сторону нормы, оставляя мощность ритмов на уровне показателей группы, подвергшейся воздействию НЧАК. Использование платифиллина, пилокарпина не позволяло значимо компенсировать развившиеся в результате действия НЧАК изменения.

Рисунок 6 - Длиннолатентный слуховой вызванный потенциал кролика в норме

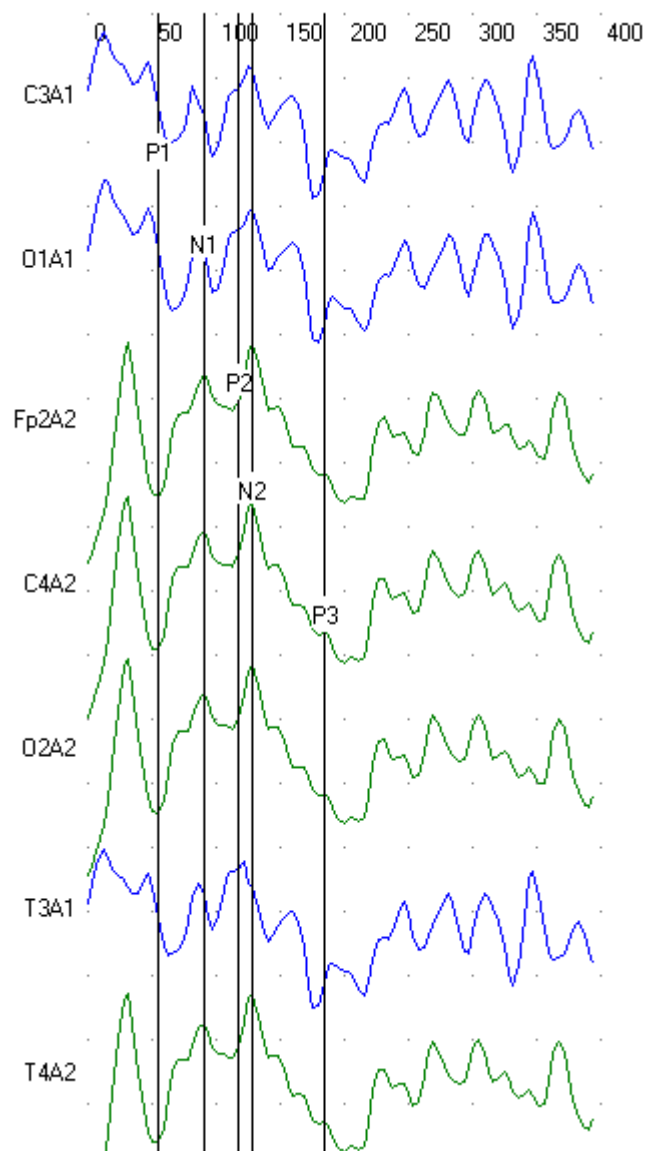
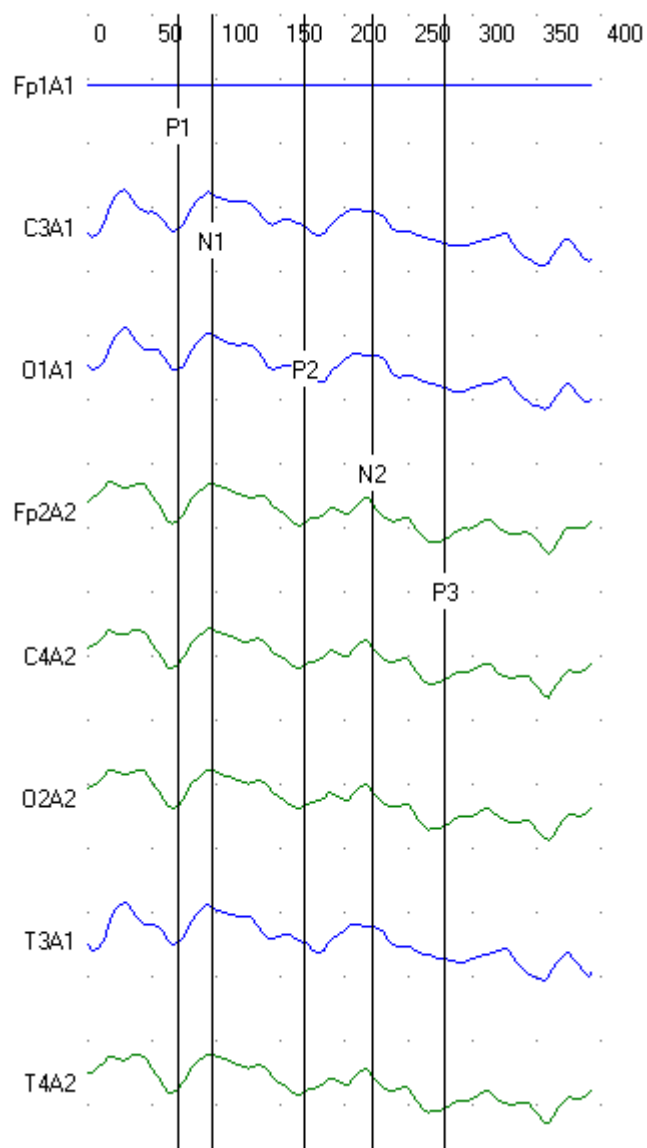


Рисунок 7 - Длиннолатентный слуховой вызванный потенциал кролика, подвергнутого воздействию НЧАК.



4.4. Исследование показателей физической работоспособности животных и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений

4.4.1. Исследование физической работоспособности крыс

Крыс подвергали однократному воздействию НЧАК (УЗД 130 дБ) в условиях стендовых экспериментов на базе НИИЦ (МБЗ). Введение препаратов осуществляли за 30 мин до воздействия. Тестирование проводили через 1 час после воздействия

В первой серии экспериментов (серия 1, табл.19) формировали 4 группы животных (n=6). Первая группа являлась контрольной, вторая подвергалась воздействию НЧАК. Третьей группе внутривенно вводили атропин (0,5 мг/кг) после воздействия НЧАК. Четвертую подвергали воздействию НЧАК на фоне платифиллина, введенного за 30 мин до воздействия.

Таблица 19 - Изменения времени плавания крыс в серии 1, n=6

| Группа животных | Время плавания, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 270 ± 25 | |
| НЧАК | 215 ± 20* | -20,4 |
| НЧАК+атропин(0,5 мг/кг) | 241 ± 28 | -10,9 |
| НЧАК+платифиллин | 173 ± 30* | -35,9 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Во второй серии экспериментов изучалось влияние атропина в дозах 10 и 20 мг/кг и пилокарпина на время плавания животных, подвергнутых воздействию НЧАК.

Таблица 20 - Изменения времени плавания крыс после воздействия в серии 2, n=6

| Группа животных | Время плавания, с | Степень изменения показателя по |
|-----------------|-------------------|---------------------------------|
|-----------------|-------------------|---------------------------------|

| | | отношению к контролю, % |
|---|------------|-------------------------|
| контроль | 187 ± 4 | |
| НЧАК | 146 ± 23 * | -21,88 |
| НЧАК+атропин (10 мг/кг) | 215 ± 32 | 24,4 |
| НЧАК+атропин (20 мг/кг) | 183 ± 24 | 25,1 |
| НЧАК+пилокарпин | 142 ± 17 * | -17 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

В серии 3 (табл.21) изучали влияние галантамина, в серии 4 - ганглерона на время плавания животных, подвергнутых действию НЧАК.

Таблица 21 - Изменения времени плавания крыс после воздействия в серии 3, n=6

| Группа животных | Время плавания, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 185,8 ± 47,2 | |
| НЧАК | 139,2 ± 26,8 | -25,1 |
| НЧАК+галантамин | 110,0 ± 31,9* | -40,8 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Таблица 22 - Изменения времени плавания крыс после воздействия в серии 4, n=6

| Группа животных | Время плавания, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 213,8 ± 39,6 | |
| НЧАК | 194,2 ± 50,7 | -9,2 |
| НЧАК+ ганглерон | 149,3 ± 16,7* | -30,2 |
| НЧАК+метамизил | 152,2 ± 12,3* | -28,8 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Воздействие НЧАК в разных сериях приводило к снижению физической работоспособности или к тенденции снижения.

Введение атропина в дозах 0,5, 10 и 20 мг/кг мг/кг в сочетании же с воздействием НЧАК вызывает физиологические изменения, ведущие к возвращению показателя к уровню контроля.

Однако при введении платифиллина в сочетании с воздействием НЧАК у подопытных животных наблюдалось снижение показателя времени плавания. Это изменение было максимальным среди всех исследованных групп (на 36 % ниже уровня контроля).

В группах животных, получивших пилокарпин при сочетании с воздействием НЧАК, наблюдалось значимое снижение физической работоспособности (на 17%).

Введение в опыте 3 центрального холиномиметика галантамина в сочетании с действием НЧАК приводило к существенному снижению показателя работоспособности по сравнению с контролем (на 40 %).

Введение ганглерона животным, подвергнутых воздействию НЧАК, приводило к снижению работоспособности крыс (на 30%). Аналогичным образом менялся этот показатель и при профилактическом применении метамизила (на 29%)

Таким образом установлено, что воздействие НЧАК может приводить к снижению физической работоспособности, сочетание действия НЧАК и холинотропных препаратов приводит к разнонаправленным сдвигам. Введение животным холинолитика преимущественно центрального действия атропина в дозах 0,5, 10 и 20 мг/кг в сочетании с НЧАК приводило к нормализации показателя времени плавания. Введение профилактически галантамина и пилокарпина усугубляло снижение времени плавания крыс. В результате проведенного изучения сочетанного действия НЧАК и холинотропных препаратов на физическую работоспособность можно сделать вывод об усугублении

неблагоприятного влияния НЧАК на физическую работоспособность центральными холиномиметиками и возможности фармакологической коррекции выявленных нарушений центральным холинолитиком атропином.

4.4.2. Исследование уровня гипоксии организма животных

Известно, что холинергические структуры играют важную роль не только в регуляции электрической активности мозга [84; 111], они принимают участие также в регуляции сосудистого тонуса, утилизации и потреблении тканями кислорода, что было показано в исследованиях по влиянию холинергических веществ на утилизацию и потребление кислорода [39, 158, 190, 207].

Оценка уровня стандартного обмена крыс

Из представленных в таблице 23 данных видно, что воздействие НЧАК приводило к снижению потребления кислорода на 22 %.

Предварительное (перед воздействием на организм подопытных животных НЧАК) введение всех холинотропных препаратов возвращало данный показатель к норме.

Таблица 23 - Изменения уровня стандартного обмена крыс после воздействия ($\bar{X} \pm m \cdot t_{0,95}$), n=6

| Группа животных | Потребление O ₂ , мл/час/кг | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|--|---|--|
| Контроль | 5804 ± 505 | |
| НЧАК | 4529 ± 352* | -22,0 |
| НЧАК+атропин | 5912 ± 490 | 1,8 |
| НЧАК+ганглерон | 5756 ± 474 | -0,8 |
| НЧАК+платифиллин | 5851 ± 621 | 0,8 |
| НЧАК+пилокарпин | 4958 ± 498 | -14,6 |
| НЧАК+метамизил | 5878 ± 512 | 1,3 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю При p < 0,05 | | |

Оценка уровня гипоксии головного мозга крыс

Крыс подвергали однократному воздействию НЧАК (УЗД 130 дБ) в условиях стендовых экспериментов на базе НИИЦ (МБЗ). Введение препаратов осуществляли за 30 мин до воздействия. Тестирование проводили через 1 час после воздействия.

Таблица 24 - Изменение времени гаспинга в результате действия НЧАК и атропина, ганглерона, метамизила, с

| Группа животных | Время гаспинга, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 30,00±4,90 | |
| НЧАК | 21,33±2,58* | -28,89 |
| НЧАК+ атропин | 23,60±3,78 | -21,33 |
| НЧАК+ганглерон | 24,98±3,05 | -16,73 |
| НЧАК+метамизил | 24,02±3,24 | -20,0 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Таблица 25 - Изменение времени гаспинга в результате действия НЧАК и применения платифиллина, с

| Группа животных | Время гаспинга, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 27,17±1,48 | |
| НЧАК | 22,71±1,25* | -16,39 |
| НЧАК+ платифиллин | 28,83±1,93 | 6,13 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Таблица 26 - Изменение времени гаспинга в результате действия НЧАК и применения ареколина, пилокарпина, с

| Группа животных | Время гаспинга, с | Степень изменения показателя по отношению к контролю, % |
|---|-------------------|---|
| Контроль | 27,43±2,80 | |
| НЧАК | 22,83±2,17* | -16,75 |
| НЧАК+ ареолин | 28,83±1,48 | 5,12 |
| НЧАК+пилокарпин | 23,71±2,04* | -13,56 |
| Примечание: * - отличия достоверны по отношению к контролю при $p < 0,05$ | | |

Полученные результаты показывают, что действие НЧАК приводило к значимому уменьшению времени гаспинга от 16% до 29%, следовательно – к усилению гипоксии мозга. Предварительное введение всех холинотропных препаратов, кроме пилокарпина, возвращало уровень гипоксии мозга к показателю контроля.

Таким образом, значимого отличия между действием холинолитиков и холиномиметика не обнаружено.

Заключение

Таким образом, обнаруженные изменения свидетельствуют о вовлечении холинергической системы в ответную реакцию ЦНС животных на воздействие НЧАК и о возможности фармакологической коррекции некоторых выявленных нарушений. Характер изменения временных параметров судорог в ответ на введение М- или Н-холиномиметика и блокирование вызываемого ими судорожного эффекта М-холинолитиком свидетельствует о преобладании реакции М-холинореактивной системы в механизме развивающихся сдвигов.

Исследование поведения крыс в условиях действия НЧАК продемонстрировало усиление процессов торможения в ЦНС в течение первых часов после воздействия. Особенно повлиял данный фактор на реализацию сложных форм поведения, связанных с исследовательской и ориентировочной

функциями. Действие НЧАК на реализацию врожденного поведения у крыс в ОП выразилось в общем ослаблении ЛИА, увеличении доли пассивного поведения и, соответственно, ослаблении функции активного исследования пространства. Эффект атропина при применении комбинированного воздействия рассматривался как растормаживающий, и выразился через снятие эмоциональной напряженности и реализацию ЛИА. Метамизил также позволял несколько нивелировать воздействие НЧАК в отношении некоторых показателей горизонтальной локомоторно-исследовательской активности. Через сутки у крыс группы НЧАК функции исследовательского, ориентировочного и локомоторно-исследовательского поведения восстановились до исходного уровня.

Характер изменений в функциональном состоянии ЦНС животных подтверждался электроэнцефалографическими данными. Анализ ЭЭГ мозга кроликов продемонстрировал признаки нарушения взаимодействия синхронизирующей и активизирующей (десинхронизирующей) систем, приводящим к избыточной активности синхронизирующих систем мозга, к которым относятся передний гипоталамус и ствольные структуры мозга. Была зарегистрирована патологическая активность области ствольных структур мозга. Генерализованный характер этих изменений свидетельствует о наличии диффузного поражения мозга. Предварительное введение атропина и метамизила позволяло несколько компенсировать явления гиперактивации подкорковых структур, вызванные воздействием НЧАК.

Исследование уровня работоспособности животных, подвергшихся воздействию НЧАК, продемонстрировало сходные изменения. В результате изучения сочетанного действия НЧАК и холинотропных препаратов на физическую работоспособность можно сделать вывод об усугублении влияния НЧАК центральными холиномиметиками и о тенденции к нормализации при введении атропина. При оценке уровня гипоксии мозга выявлено, что НЧАК усиливает ее, профилактическое применение холинотропных препаратов позволяет вернуть показатель к норме, однако различия в действии холинолитиков и холиномиметиков не обнаружено.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1. Исследование структурно-функциональных изменений центральных и периферических холинергических структурах организма при воздействии низкочастотных акустических колебаний

Исследование структурно-функциональных изменений центральных и периферических холинергических структур организма при воздействии НЧАК продемонстрировало существенные изменения центральной и периферической холинергической медиации. Изучение активности АХЭ в головном мозге крыс на основании измерения средней интенсивности окраски срезов головного мозга крыс показало общее снижение активности фермента в коре и подкорковых образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Однако при общем снижении активности фермента было обнаружено значительное перераспределение его в коре и, особенно, подкорковых областях. Согласно современным представлениям [175; 174], подобное нарушение гомогенности распределения АХЭ может свидетельствовать о наличии патологии. Кроме того, это может свидетельствовать о том, что у животных возникает реакция, в которую холинергические процессы в изученных структурах мозга включаются в ответ на действие НЧАК в разной степени. Полученные результаты показывают, что в реализации эффектов НЧАК участвуют все исследованные холинореактивные структуры мозга животных, причем изменения активности АХЭ происходят аналогичные изменениям при развивающемся стрессе [227].

Изучение активности АХЭ за пределами ЦНС на основании измерения средней интенсивности окраски препаратов брыжейки крыс показало значительное повышение активности фермента в синаптических образованиях через 3 часа после воздействия НЧАК. Изменение активности фермента происходило на фоне резкого снижения сосудистого тонуса микроциркуляторного русла. В плазме крови крыс активность АХЭ претерпевала

аналогичные изменения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что воздействие НЧАК приводит к существенным и разнонаправленным изменениям активности АХЭ в различных холинореактивных системах у подопытных животных. Разнонаправленность сдвигов активности АХЭ в центральных и периферических структурах, возможно, объясняется разной их подверженностью неблагоприятному влиянию НЧАК и разной динамикой реакции на воздействие НЧАК. Вероятна также взаимная регуляция активности центральных и периферических холинергических структур в условиях неблагоприятного действия НЧАК [170]. В центральных структурах снижение активности АХЭ достигается, вероятно, в результате большего повреждающего эффекта НЧАК на ЦНС и истощения медиаторных резервов центральных холинергических структур. В отличие от ЦНС, в периферических холинергических структурах организма наблюдается повышение активности ХЭ. Такой эффект может быть связан как со снижением через 3 часа активности парасимпатической системы вследствие воздействия НЧАК, так и с мембранотропным действием НЧАК, поскольку ХЭ является мембраносвязанным ферментом.

В нашем случае изменение содержания АХЭ в головном мозге сложно связать с обнаруженными нарушениями поведения животных в ОП. Сделать это можно, только учитывая разницу в сроках исследования (АХЭ - через 3 часа, поведения в ОП - в течение 1 часа) и фазность изменений активности АХЭ. Из данных литературы известно, что животные с высокой активностью АХЭ и низкой концентрацией АХ хуже обучаются в лабиринте, чем животные с низкой активностью [14;283; 312]. Таким образом, на момент тестирования животных в ОП вероятно повышение активности АХЭ в мозге, затем сменяющееся ее падением, обнаруживаемым гистохимически через 3 часа после воздействия НЧАК. Это предположение подтверждается также возможностью компенсировать возникающие нарушения поведения предварительным введением подопытным животным холинолитика – через сутки состояние памяти этих животных не отличалось от такового у контрольных животных.

Для оценки возможной связи состояния основных нехолинергических нейротрансмиттерных систем, обуславливающих изменения поведенческих и приспособительных реакций организма, с холинергической медиаторной системой было исследовано содержание в гипоталамусе и гиппокампе крыс НА, МГФГ, ДА, ДОФУК, СЕ, 5-ГИУК. Результаты исследования показали, что действие НЧАК приводило к уменьшению концентрации в гипоталамусе НА, некоторому снижению уровня СЕ и повышению концентрации ДА.

Данные по содержанию в головном мозге животных НА, СЕ, ДА в основном согласуются с литературными, полученными при действии НЧАК [31, 282, 289, 260, 290, 291], а также полученными также и при других видах стресса: значительное падение концентрации НА в гипоталамусе наблюдалось Miura при стрессе принудительного плавания, Weiss отмечал такие же изменения при неконтролируемом стрессе. Напротив, при повторном стрессе наблюдалось повышение содержания НА в некоторых ядрах гипоталамуса [318]. Повышение концентрации ДА обнаруживалось через 1 час после воздействия на организм вибрации, при стрессе принудительного плавания [159; 285]. По другим данным, при стрессе (звук интенсивностью 92 дБ и частотой 2кГц) в промежуточном мозге и стриатуме также выявлено увеличение содержания ДА и усиление его обмена [326]. Однако при длительном воздействии стресса (электрический ток) на организм некоторые исследователи отмечают снижение концентрации ДА [309]. Повышение концентрации ДА при действии НЧАК, возможно, связано с активированием тирозин-гидроксилазы, лимитирующей синтез катехоламинов, так как любое стрессовое воздействие сопровождается повышением активности данного фермента и повышением концентрации медиатора [159]. Обнаруженные Чубаровым И.В. корреляционные связи между концентрацией нейромедиаторов и их метаболитов в ликворе и эффективностью выполнения приобретенных навыков позволяют предположить доминирующее влияние роста концентрации ДА на увеличение времени выполнения навыков и прирост ошибочных действий. Это представление укладывается в рамки известных фактов о том, что стимуляция дофаминергических структур вызывает торможение двигательной

активности и нарушение сложной интегративной деятельности [2; 3; 190]. Можно предположить, что в первые минуты после воздействия НЧАК реализуется неспецифическая реакция (адаптационная) - интенсивный выброс нейромедиаторов (из депо), и возникает преобладание метаболизма медиатора над синтезом.

Все эти изменения могут приводить к развитию торможения в ЦНС, увеличению времени реализации поведенческих реакций у крыс и нарушению структуры поведения в ОП в целом. Применение атропина до воздействия НЧАК позволяло нормализовать уровень ДА в гипоталамусе крыс и снижало степень изменений уровня НА и СЕ, но не позволяло нормализовать повышенный уровень ДА в гиппокампе крыс, подвергавшихся действию НЧАК, вызывая дополнительно снижение концентрации НА и СЕ. На основании показанной активации м-холинергических механизмов при действии НЧАК можно сделать вывод об участии холинергической медиаторной системы в механизмах нарушения баланса основных нейромедиаторов при данном виде воздействия.

5.2. Оценка роли холинергической системы в изменении функционирования жизненно важных систем организма при действии на организм низкочастотных акустических колебаний

Судорожный синдром является одним из наиболее демонстративных экстрапирамидных симптомов, возникающих у лабораторных животных при однократном введении препаратов с прямым холинопозитивным действием, используемым для тестирования эффектов различных влияний [185]. Результаты исследований позволяют сделать вывод о способности НЧАК существенно модулировать проявление судорожного эффекта центральных холиномиметиков у лабораторных животных. Полученные данные свидетельствуют об активации центральных М- и Н-холинорецепторных систем вследствие воздействия этого физического фактора. Применение холинолитика атропина позволяет нивелировать действие НЧАК на судорожный эффект центральных холиномиметиков.

При одновременном начале воздействия НЧАК и ареколина потенцирующее действие НЧАК на судорожный эффект холиномиметика является значительно более выраженным, чем при последовательном, что, по-видимому, свидетельствует о немедленной реакции холинергической системы на воздействие НЧАК. Известно, что ацетилхолин и его производные, а также ряд антихолинэстеразных веществ производят такой же эффект в ЦНС, как и любое другое афферентное раздражение [257]. Возможно, столь значительное изменение временных характеристик ареколинового тремора возникает в результате сочетанного - одновременного и однонаправленного - действия холиномиметика и НЧАК на ЦНС лабораторных животных.

Исследование поведения крыс в условиях действия НЧАК продемонстрировало усиление процессов торможения в ЦНС на реализацию врожденного поведения в течение первых часов после воздействия. Особенно повлиял данный фактор на реализацию сложных форм поведения, связанных с исследовательской и ориентировочной функциями. В результате действия НЧАК преобладали пассивные формы поведения с элементами тревожности и эмоциональной неустойчивости, страдали временные параметры поведенческих актов. В существующей литературе большинство авторов свидетельствует о том, что, возможно, именно холинергическая система запускает отрицательные эмоциональные реакции, которые выражаются в виде ярости, страха, склонности к избеганию, а также в виде невроза. Известно, что осуществление памяти на текущие события, обучаемости, способности к экстраполяции и других тонких функций мозга происходит при непосредственном участии М-холинореактивных систем соответствующих нейронов мозга и что эти функции особенно страдают под влиянием М-холиноблокирующих соединений [14; 312, 313]. В то же время адрено- и серотонинореактивные системы головного мозга не имеют, вероятно, определяющего значения для формирования этих рефлексов, поскольку на фоне выраженной их блокады обучение существенно не нарушается [261]. Ряд авторов (15; 114; 256) приводят данные, свидетельствующие в пользу гипотезы о развертывании отрицательных эмоциональных реакций первоначально в

холинергической системе, вслед за чем активируются катехоламинергическая и серотонинергическая системы мозга, действующие по принципу реципрокных взаимоотношений. Известно также, что при действии М-холиномиметиков изменяется метаболизм ацетилхолина, норадреналина, серотонина и аминокислот-нейромедиаторов [261].

Эти данные согласуются с полученными в проведенных экспериментах. Раствормаживающий эффект премедикации атропина при применении воздействия НЧАК выразился в снятии эмоциональной напряженности и реализации ЛИА у животных в ОП. Через сутки у крыс, получивших атропин до воздействия НЧАК, практически все функции исследовательского, ориентировочного и локомоторно-исследовательского поведения восстановились до исходного уровня, что демонстрирует нормальное функционирование памяти.

На основании этих результатов можно сделать вывод, что обнаруженная в нарушениях поведенческой активности активация м-холинергических механизмов при действии НЧАК указывает на участие холинергической медиторной системы в механизмах нарушения поведения при данном виде воздействия.

Характер изменений в функциональном состоянии ЦНС животных подтверждался электроэнцефалографическими данными. Анализ фоновой ЭЭГ подопытной группы показал, что для жанного случая характерно разрушение структуры основной для бодрствующего мозга активности. Эти изменения особенно выражены в передних отделах мозга, что является признаком значительного утомления. Наличие синхронизации ритмов на протяжении всего времени регистрации ЭЭГ является признаком нарушения взаимодействия синхронизирующей и активизирующей (десинхронизирующей) систем, приводящим к избыточной активности синхронизирующих систем мозга, к которым относятся передний гипоталамус и ствольные структуры мозга. Регистрация высокоамплитудных медленных волн в состоянии бодрствования может определяться как патологическая активность в области ствольных структур мозга. Генерализованный характер этих изменений свидетельствует о наличии диффузного поражения мозга. Предварительное введение атропина и метамизила

позволяло несколько компенсировать явления гиперактивации подкорковых структур, вызванные воздействием НЧАК. Так как введение М-холинолитиков позволяло вернуть большинство временных параметров ЭЭГ в сторону нормы, оставляя характеристики мощности на уровне показателей подопытной группы, можно говорить о вовлечении М-холинергических механизмов в реакцию коры головного мозга на НЧАК.

Изменения параметров вторичных ответов ДСВП в ответ на действие НЧАК у опытных животных также носили генерализованный характер. Характер этих изменений свидетельствует о существенном снижении активности возбуждающих процессов в коре головного мозга, когда тормозные процессы приобретают генерализованный характер в ответ на неблагоприятное воздействие НЧАК. Профилактическое применение холинотропных препаратов позволило изменить некоторые показатели латентных периодов и амплитуд ДСВП в сторону нормы. Атропин обладал наиболее выраженным действием на параметры ДСВП, метамизил и ганглерон также изменяли некоторые параметры.

Интерес представляет факт обнаружения коррекции холинотропными препаратами (атропин и метамизил) временных характеристик как электрических процессов, так и параметров поведенческих актов. Часть исследователей отмечает, что концентрация АХ обратно связана с временным показателем приобретенного поведения крыс. Это объясняется тем, что холинергическая система мозга вносит существенный вклад в организацию условной временной связи, процессов обучения и краткосрочной памяти. Было обнаружено, что выработка и упрочение условных рефлексов крысы сопровождается выраженными изменениями активности ацетилхолинэстеразы в различных областях мозга [14; 87; 103; 225, 226]. Кроме того, в наших экспериментах пониженное содержание АХЭ, НА и СЕ в гипоталамусе и коре мозга коррелирует с преобладанием медленных волн в ЭЭГ.

В результате изучения сочетанного действия НЧАК и холинотропных препаратов на физическую работоспособность крыс можно сделать вывод об усугублении влияния НЧАК центральными холиномиметиками и о тенденции к

нормализации при введении атропина. К сожалению, в современной литературе практически не содержится данных о влиянии холинотропных препаратов на физическую работоспособность.

Применение холинотропных препаратов оказывало влияние на показатели аэробных процессов и состояния кислородтранспортной системы при выполнении кратковременных максимальных нагрузок у мелких животных при воздействии НЧАК, однако обнаружить различия в эффекте холинолитиков и холиномиметиков не удалось. Данные литературы указывают на важную роль холинергических структур в утилизации и потреблении тканями кислорода [159]. Однако участие холинергической системы в утилизации и потреблении кислорода в условиях действия НЧАК, вероятно, либо ограничивается такими же компенсаторными реакциями, как и при стрессе, либо нарушения компенсируются также и другими, нехолинергическими, системами.

ВЫВОДЫ

1. Методами биохимического и фармакологического анализа доказано вовлечение холинергической системы в ответную реакцию организма животных (крыс, кроликов) на воздействие низкочастотных акустических колебаний, что проявляется функциональными изменениями в состоянии центральной и вегетативной нервной системы грызунов.
2. Характер изменений параметров судорожного синдрома свидетельствует о преобладании реакции М-холинореактивной системы головного мозга кроликов в механизме развивающихся сдвигов и о ее немедленном реагировании на воздействие низкочастотных акустических колебаний.
3. Холинергическая система мозга участвует в механизмах нарушения функции исследовательского, ориентировочного, двигательного и эмоционального поведения, а также кратковременной памяти крыс в ответ на воздействие низкочастотных акустических колебаний. Она в значительной степени определяет формирование пассивного поведения, ослабление функции активного исследования пространства, эмоциональную напряженность и нарушения кратковременной памяти, вызванных данными воздействиями.
4. Наиболее выраженные изменения ЭЭГ-активности наблюдаются в областях мозга, обладающих основными холинергическими представительствами, определяемых как синхронизирующие системы мозга (передний гипоталамус и стволовые структуры мозга). В механизме действия низкочастотных акустических колебаний на изменения временных характеристик электрической активности мозга определяющее значение имеет функциональное состояние холинергической системы.
4. Фармакологический анализ показывает, что участие холинергической системы не является определяющим в изменениях физической работоспособности животных (крыс), обнаруживаемых при действии низкочастотных акустических колебаний.
5. Изменения холинергической медиации носят разнонаправленный характер в центральных и периферических нейромедиаторных структурах. Нарушение

активности холинергической системы оказывает влияние на функциональное состояние других нейротрансмиттерных систем (дофамина, норадреналина и серотонина). М-холиноблокаторы (атропин) при профилактическом применении нормализуют нарушения обмена биогенных аминов (дофамина, норадреналина и серотонина) в головном мозге крыс после воздействия низкочастотных акустических колебаний.

6. Профилактическое применение центральных М-холинолитиков позволяет корректировать временные параметры нарушений поведения и электрической активности мозга, развивающихся в организме в ответ на действие низкочастотных акустических колебаний. При этом сокращается период восстановления нормального функционирования организма, что сопровождается нормализацией повышенного уровня дофамина в гипоталамусе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты представленных исследований свидетельствуют о возможности профилактики и коррекции неблагоприятных эффектов воздействия низкочастотных акустических колебаний с помощью холинотропных препаратов, прежде всего М-холинолитиков группы атропина.

Необходимо учитывать нейромедиаторные, в частности, холинергические механизмы для восстановления нарушений физической работоспособности вследствие воздействия низкочастотных акустических колебаний, поскольку в настоящее время в действии актопротекторов выделяют как основные и доминирующие только немедиаторные (метаболические) механизмы нарушения энергообеспечения органов и тканей.

При фармакологической коррекции функциональных нарушений вследствие воздействия низкочастотных акустических колебаний следует учитывать разный спектр фармакологической активности М-холиноблокаторов (атропин, платифиллин, метамизил). При профилактическом применении преимущества имеют неселективные М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин).

Перечень сокращений и условных обозначений

НЧАК – низкочастотные акустические колебания

НШ - низкочастотный шум

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

ДСВП – длиннолатентные слуховые вызванные потенциалы

АХЭ – ацетилхолинэстераза

ХЭ - холинэстераза

УЗД – уровень звукового давления

ФР – физическая работоспособность

ЛИА – локомоторно-исследовательская активность

НА – норадреналин

ДА – дофамин

СЕ- серотонин

МГФГ - 3-метокси4-гидроксифенилгликол

ДОФУК - дигидроксифинилуксусная кислота

5-ГИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота

СО – суммарное отклонение

ФС – функциональное состояние

РС - работоспособность

ЭКГ - электрокардиограмма

ОП – открытое поле

ЭКоГ – электрокортикограмма

ВП – вызванный потенциал

ГАМК – гаммааминомасляная кислота

РФ – ретикулярная формация

ЗГ – задний гипоталамус

ВНД – высшая нервная деятельность

ЛП – латентный период

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абидова, С.С. Эффективность альфа-токоферола при анестезии фторатаном / С.С.Абидова, И.В. Овчинников // Экспериментальная и клиническая фармакология.- 1996.- Т. 59, №4.- С. 3-4.
2. Авруцкий, Г.Я. Лечение психически больных / Г.Я.Авруцкий, А.А.Недува - М.: Медицина. - 1988. - 528 с.
3. Адрианов, О.С. Ассоциативные системы мозга и экстраполяционное поведение / О.С.Адрианов, П.Н.Молодкина, Н.Г. Ямщикова - М.: Медицина, 1987. - 192 с.
4. Ажимова, И.Ф. Фармакологическая коррекция и профилактика нарушений работоспособности человека, подвергавшихся воздействию акустических колебаний / И.Ф. Ажимова, Д.В. Гусаров, М.П. Мороз, И.А. Романченко, И. В.Чубаров // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины (Научные труды НИИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ) / Под ред. Н.Н.Плужникова, СПб. – 2002. – Т.3.- С.3-12.
5. Алексеев С.В. Влияние низкочастотных акустических колебаний на фосфолипидный состав цельной крови и некоторых тканей животных / С.В. Алексеев, В.И. Свидовый, Л.Н. Величко // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1983. - №3. - С.39-41.
6. Алексеев, С.В. К вопросу о механизме действия инфразвука на организм животных и человека (обзор литературы) / С.В. Алексеев, Н.А. Мозжухина // Гигиена труда и проф. заболевания. 1983. - № 9. - С. 35 - 37.
7. Алексеев, С.В. К вопросу о механизмах действия инфразвука на организм человека и животных (Обзор литературы) / С.В. Алексеев, Н.А. Мозжухина // Гигиена труда и проф. забол. - 1983. - №9. - С.35-37.
8. Алексеев, С.В. К механизму действия акустической нагрузки на слуховую систему / С.В. Алексеев, В.Ф. Аничин, А.С. Нехорошев // Гигиена труда и проф.заболевания. – 1986. – № 11. – С.12–15.

9. Алексеев, С.В. О механизме действия шума на ушной лабиринт / С.В. Алексеев, В.Ф. Аничкин, В.В. Павлов // Гигиена труда и проф.заболевания. – 1984. - №10. – С.22-24.
- 10.Алексеев, С.В. Реактивные изменения в миокарде при воздействии низкочастотных акустических колебаний инфразвукового диапазона / С.В. Алексеев, В.В. Глинчиков, А.С. Нехорошев // Косм.биология и авиакосм.медицина. – 1991. – № 1. – С.49–51.
- 11.Алексеев, С.В. Современные представления о шумовой болезни / С.В. Алексеев, В.Г. Артамонова, Г.А. Суворов // Актуальные вопросы профилактики неблагоприятного воздействия шума и вибрации - М.,1981.- С. 8-9.
- 12.Алексеев, С.В. Электрофизиологический анализ действия высокочастотных составляющих производственного шума на организм / С.В. Алексеев, Е.Н. Кадыскина, Н.П. Ерофеев // Сб. тез. Актуальные вопросы профилактики и неблагоприятного воздействия шума и вибрации. М., 1981. - С.12-13.
- 13.Алексеев, С.В., Глинчиков, В.В., Усенко, В.Р. Ишемия миокарда крыс при действии инфразвука / С.В.Алексеев, В.В.Глинчиков, В.Р.Усенко // Гигиена труда и проф.заболевания. – 1983. – №8. – С.34–38.
- 14.Алексидзе, Н.Г. Роль нейротрансмиттеров в интегративной деятельности головного мозга: автореф. дис. ... д-ра биол. наук: (03.00.04) / Алексидзе Нугзар Георгиевич - Ереван, 1978. - 43 с.
- 15.Алликметс, Л.Х. Холинергическая природа пускового механизма агрессивно-оборонительных реакций диэнцефального уровня / Л.Х. Алликметс // Достижения современной фармакологии. - Л., 1976. – С.251-253.
- 16.Аминостигмин как ингибитор холинэстеразы и как средство для лечения отравлений холиноблокаторами / В.Б.Прозоровский, Г.А.Ливанов, В.Д.Великова и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 1994. – Т.57. - №5. - С.13-15
- 17.Анастази, А. Психологическое тестирование / Анастази, А. - М.: Педагогика, 1982. - 73 с.

18. Андросов, Н.С. Бемитил как корректор утомления при физической нагрузке в условиях воздействия низкочастотного шума / Н.С.Андросов, А.В.Иванченко, Л.И Коновалова. // "От materia medica к современным медицинским технологиям": Материалы конференции - СПб, 1998. - С.10.
19. Андросов, Н.С. Эффективность антиоксидантов и антигипоксантов при воздействии низкочастотного шума / Н.С.Андросов, В.Н.Варфоломев, Р.Л.Воробьева // Мат. Конф. Антигипоксанты и актопротекторы. Результаты и перспективы. – ВМедА. – СПб., 1994. – С. 11-13.
20. Аничкин, В.Ф. Реакция сосудов системы среднего уха морских свинок на воздействие инфразвука / В.Ф.Аничкин, А.С. Нехорошев // Гигиена труда и проф.заболевания. – 1985. - №9. – С.43-44.
21. Антонов, А.Г. Влияние слухового утомления на восприятие речи в условиях интенсивного низкочастотного шума / А.Г.Антонов, Б.В.Овчинников, А.С. Пермьяков //Военно-мед. Журнал. – 1975. - №6. – С.56-57.
22. Арабаджи, В.И. Инфразвук и биоритмы мозга человека / В.И. Арабаджи // Биофизика. – 1992. – Т.37. Вып.1. – С.150-151.
23. Аракелян, А.Г. Биологическое действие шумов идентичных уровней с различными спектральными характеристиками / А.Г. Аракелян //Гигиена труда и проф. Заболевания. – 1983.- №8. – С.31-34.
24. Арлащенко, Н.И. Сравнительная оценка методов исследования физической работоспособности облученных животных / Н.И.Арлащенко, Д.Я.Опарина, Ж.Г.Адамчик, В.И.Шеин // Известия АН СССР. Серия Биологическая. – 1986. - №4. – С.577-583.
25. Артамонова, В.Г. Клинико-функциональная оценка состояния здоровья работающих в условиях воздействия инфразвука, шума и общей вибрации / В.Г.Артамонова, А.Ф.Барсуков, В.Д.Валунов // Медицина труда и промышленная экология, 1998. - № 5. - С.22-26
26. Артамонова, В.Г. Профессиональные болезни / В.Г. Артамонова, Н.Н. Шаталов - М.: Медицина, 1988. - 416 с.

27. Ахматова, М.А. Исследование биологических мембран при регламентировании содержания химических веществ в окружающей среде / М.А.Ахматова, Н.В.Саватеев, Л.А.Тиунов // Гигиена труда и профилактика заболеваний. – 1982 - №10. – С. 55-57.
28. Ахметзянов, И.М. О частотной зависимости биологических эффектов инфразвука / И.М.Ахметзянов, Т.С.Бекренева, В.Н.Зинкин // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. СПб, 1998. - С. 21-25.
29. Ахметзянов, И.М. Шум и инфразвук. Гигиенические аспекты / И.М.Ахметзянов, С.В.Гребеньков, О.П. Ломов– СПб.: Б/и, 2002. – 100 с.
30. Байрамов, А.А. Андроген-зависимое влияние м-холинолитика метамизила на биоэлектрическую активность головного мозга / Байрамов А.А., Кузнецова Н.Н. // Психофармакология и биологическая наркология - 2006. - Т.6. - Вып. 1–2. - С.1197-1203
31. Байрамов, А.А. Влияние пренатального шумового стресса на содержание дофамина и серотонина в головном мозге 2,5-недельных плодов крыс / А.А.Байрамов, П.Д.Шабанов, Г.Ю.Юкина // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии - 2010. - Т.8, - №1. -
32. Байрамов, А.А. Центральные холинергические механизмы регуляции половой функции: автореф. дисс. ... д.м.н.: 14.00.25, 14.00.40 / Байрамов Алекбер Азизович. - С-Пб, 2008, - 42 с.
33. Баклаваджян, О.Г. Вегетативная регуляция электрической активности мозга / О.Г.Баклаваджян - Л., 1967. - 100 с.
34. Баклаваджян, О.Г. Вегетативные механизмы гипоталамуса / О.Г. Баклаваджян // Физиология вегетативной нервной системы. – Л.: Наука, 1981. – С.398-474.
35. Балунов, В.Д. Клинико-функциональная оценка состояния здоровья работающих в условиях воздействия инфразвука, шума и общей вибрации / В.Д.Балунов, А.Ф.Барсуков, В.Г.Артамонова // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. - №5. – С.22-26.

- 36.Бачурина, Т.Н. Действие кратковременных инфразвуковых раздражений на биоэлектрическую активность мозга / Т.Н.Бачурина // Физиолог. журн. СССР. - 1974. - № 4. - С.491-498.
- 37.Беллер, Н.Н. Холинергические механизмы регуляции висцеральных функций / Н.Н.Беллер, В.К.Болондинский, И.И.Бусыгина - Л.: Наука, 1986. - 136 с.
- 38.Биохимические изменения под влиянием низкочастотных акустических колебаний / М.М.Мелконян, Г.Г.Закутов, Е.А. Мелик-Агаева и др.// Биол.журн.Армении. – 1987. – Т.40.- № 5. – С.377–382.
- 39.Бузулина, В.П. Взаимосвязь кардиореспираторных и метаболических реакций человека при ступенчато-возрастающей физической нагрузке / В.П.Бузулина , И.А.Попова, Е.Г.Ветрова // Космическая биология и авиакосмическая медицина. - 1990. - Т.24. - №1. - С.17-20.
- 40.Буреш, Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Дж. - М., 1991. - 400 с.
- 41.Буреш, Я. Электрофизиологические методы исследования / Я.Буреш, М.Петрань, И.Захар - М., 1962. - 456 с.
- 42.Ваграмян З.А. Электрофизиологический анализ холинергической организации некоторых отделов головного мозга // Автореф. к.б.н. Ереван, 1967, 22 с.
- 43.Вальдман, А.В. Функционально-морфологическое и фармакологическое изучение регуляции системного артериального давления и регионарного сосудистого тонуса. / А.В. Вальдман // Нейрофармакология процессов центрального регулирования. – Л.: Медицина, 1969. – С.266-330.
- 44.Васильев, В.И. Влияние низкочастотных акустических колебаний на микроциркуляцию сосудов мягкой мозговой оболочки головного мозга белых крыс / В.И.Васильев // Шум и вибрация. – Л.: Б/И, 1976. – С.20-22.
- 45.Влияние инфразвука различной интенсивности на организм экспериментальных животных / О.И.Шутенко, Р.Д.Габович, Е.А.Кречковский и др. // Гигиена и санитария. - 1979. № 3. - С. 19-25.

46. Влияние инфразвуков на обмен микроэлементов в организме / И.И.Швайко, И.П.Козарян, И.А.Михалюк, И.Н.Мотузков // Гигиена и санитария. – 1984. - № 9. – 91-92.
47. Влияние мексидола на изменение физической работоспособности животных в условиях воздействия шума / В.Н.Зинкин, Г.Н.Богданов, В.Н.Варфоломеев и др. // От materia medica к современным медицинским технологиям: мат. конф.– СПб., 1998. – С.62.
48. Влияние мексидола на изменение физической работоспособности животных в условиях воздействия шума / В.Н.Зинкин, Н.С.Андросов, Г.Н.Богданов и др.// От materia medica к современным медицинским технологиям: мат. конф. - СПб, 1998. - С.62.
49. Влияние низкочастотных колебаний на морфофункциональное состояние эндокринной системы / В.В.Яглов, Ю.М.Демин, Н.Я.Евстафьевна и др. // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1987. - № 5.- С. 47-50.
50. Вобликов, И.В. Влияние шума средней интенсивности на свободнорадикальные процессы в клетках крови / И.В.Вобликов, Г.Г.Родионов // Свободнорадикальные процессы и антиоксиданты в развитии и функциях нервной системы: от плода к старению: Материалы международной научной конференции, СПб, 18-20 апреля 2001 г. - СПб., 2001. - 68 с.
51. Воздействие шума и инфразвука на орган зрения / В.Н. Алексеев, В.И. Свидовый, В.И. Коваленко, Т.И. Косачева // Медицина труда и промышленная экология, 2001.-№ 6.-С.34-38
52. Воробьева, Р.Л. Влияние акустических колебаний на некоторые показатели состояния обмена веществ у артиллеристов / Воробьева Р.Л. // Проблемы диагностики донозологических состояний в профилактической и клинической медицине: Материалы научно-практической конференции 17-19 декабря 2003 г. - М., 2003. - С.169.
53. Воробьева, Р.Л. Показатели бронхоальвеолярного смыва при воздействии высокоинтенсивного шума / Р.Л.Воробьева, Г.Г.Родионов // Актуальные

- проблемы и перспективы развития военной медицины. Под общей ред. Н.Н.Плужникова. – СПб., - 2002. – С. 57-64.
- 54.Воронина, Т.А. Фармакология ноотропов / Т.А.Воронина // Фармакол. и токсикол. – 1991. - №2. – С.6-10.
- 55.Габович, Р.Д. Влияние инфразвука на процессы биоэнергетики, ультраструктурную организацию и некоторые процессы регуляции / Р.Д.Габович, О.И.Шутенко, Е.А.Кречковский // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1979. - №3.- С. 9-15.
- 56.Газенко, О.Г. Медицинские исследования во время 8-ми месячного полета на орбитальном комплексе «Салют-7» - «Союз-Т» / О.Г.Газенко, Е.Б.Шульженко и др. // Космич. биология и авиакосмич. медицина. – 1990. – Т. 24, № 1. – С. 9 – 14.
- 57.Ганзен, Т.А. К вопросу о влиянии вибрации и шума на электроэнцефалографические показатели головного мозга / Т.А.Ганзен // Гигиена, физиология и эпидемиология на железнодорожном транспорте (Сб. науч.трудов). – М.: Транспорт, 1976. - №56. – С.49-51.
- 58.Герасимов, И.Г. Оптимизация условий определения холинэстеразы / И.Г.Герасимов // Биохимия. – 2004. - № 4. – С.35-38.
- 59.Гигиеническая оценка сочетанного воздействия шума и инфразвука на организм военнослужащих / И.М.Ахметзянов, В.Н.Зинкин, И.В.Петреев, С.П.Драган // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. - 2011. - Т. 332. - №11. - С. 44-50.
- 60.Гигиенические нормы инфразвука на рабочих местах / МЗ СССР. - М., 1980. - № 2274. - 11 с.
- 61.Глинчиков, В.В. Действие инфразвука на лимфатические капилляры и лимфангионы миокарда / В.В.Глинчиков, А.С.Нехорошев // Мед.-биол. проблемы соврем.промыш.пр-ва, ЛСГМИ. – Л., 1990. – С.32–37.
- 62.Глинчиков, В.В. Ультраструктурные изменения в миокарде при действии инфразвука / В.В.Глинчиков, Н.И. Карпова // Шум, вибрация и борьба с ними на производстве. – Л., 1979. – С.69–70.

63. Гнездицкий, В.В. Вызванные потенциалы в клинической практике / В.В. Гнездицкий. - Таганрог: ГРУ, 1997. - 120 с.
64. Гоголева, О.И. Механизмы нарушения гомеостаза, индуцированного стресс-вибрационным повреждением / О.И. Гоголева, Н.Н. Малютина // Медицина труда и промышленная экология – 2000. - №4. – С.20-25.
65. Гончаров, С.И. Определение работоспособности лабораторных животных / С.И. Гончаров, С.Д. Кузьменко // Гигиена и санитария. – 1991, №4, - С.77.
66. Горделадзе, А.С. Экспериментальная ишемия миокарда, вызванная инфразвуком / А.С. Горделадзе, В.В. Глинчиков, В.Р. Усенко // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1986. – № 6. – С.30–33.
67. ГОСТ 12.1.003-83 Система стандартов безопасности труда. Шум. Общие требования безопасности. Под ред. В. Г. Говердовской. Москва: Московский печатник". - 2007. - 11 с.
-
68. ГОСТ 12.1.003-83. ССБТ. Шум. Общие требования безопасности. - М.: Изд-во стандартов, 1983. - 15 с.
69. Гратынь А.А. Влияние нейротропных средств на активность отдельных нейронов бульбарного дыхательного центра: автореф. дис. на соиск. степ. канд. мед. наук. – Л.: 1965. – 17 с.
70. Гусаров, Д.В. Влияние высокоинтенсивного шума на состояние вегетативной регуляции центральной гемодинамики и кровоснабжения головного мозга / Д.В. Гусаров, И.Ю. Коваленко, А.Б. Селезнев // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. - СПб.: [Б.и.], 2002. - Т.3. - С.84-89.
71. Гусаров, Д.В. Влияние низкочастотного шума на возникновение преждевременного старения организма и формирование патологии центральной нервной системы / Д.В. Гусаров // Профилактическая и клиническая медицина: мат. Рос. науч.-практ. конф. «Терапевтические проблемы пожилого человека», СПб., 27-29 октября 2010 г. - СПб., 2010. - С. 73-79.

72. Гусаров, Д.В. Идентификация электрокардиографических показателей неблагоприятного действия акустических колебаний на сердечно-сосудистую систему у человека в процессе профессиональной деятельности /Д.В. Гусаров, В.А. Савельев, В.И. Сологубов//Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. -СПб.: [Б.и.], 2004. - С. 84-88.
73. Гусаров, Д.В. Исследование влияния акустических колебаний на показатели регуляции сердечной деятельности методом ритмокардиографии/Д.В. Гусаров //Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. - СПб.: [Б.и.], 2004. - С. 76-83.
74. Гусаров, Д.В. Исследование влияния импульсных акустических колебаний на состояние центральной нервной системы человека методом электроэнцефалографии /Д.В.Гусаров, Л.Ф.Антипенко, А.А.Шубина // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. -СПб.: [Б.и.], 2006. - С. 61-67.
75. Гусаров, Д.В. К вопросу о механизме формирования гипертонической болезни у лиц «шумовых» профессий /Д.В. Гусаров //Донозология-2008. Методологические и методические проблемы изучения донозологического статуса в экстремальных условиях: мат. 4-й междунар. науч. конф., СПб., 18-19 декабря 2008 г. -СПб.: Крисмас+, 2008. - С. 165-166.
76. Гусаров, Д.В. Клиническая оценка последствий длительного воздействия высокоинтенсивных импульсных низкочастотных акустических колебаний на состояние системы внешнего дыхания/Д.В. Гусаров //Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. -СПб.: [Б.и.], 2006. -С. 67-81.
77. Гусаров, Д.В. Нарушение функции внешнего дыхания у лиц, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного импульсного шума в процессе военно-профессиональной деятельности/Д.В. Гусаров //Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины. -СПб.: [Б.и.], 2000. - С. 74-79.
78. Гусаров, Д.В. О возможном влиянии сверхнормативного низкочастотного шума на репродуктивную функцию/Д.В. Гусаров //Молекулярные основы

- клинической медицины -возможное и реальное: Рос. конгресс с междунар. участием: клиничко-лабораторный консилиум. -СПб., 2010. -№ 2-3. -С. 132.
- 79.Гусев, Е.И. Неврология и нейрохирургия / Е.И.Гусев, А.Н.Коновалов, Г.С.Бурд. - М.:Медицина, 2000. - 656 с.
- 80.Дворецкий, Д.П. Влияние низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазер на микроциркуляцию в брыжейке крыс / Д.П.Дворецкий, Т.Е.Тимошенко, Н.К.Белобокова //Рос. физиол. журн. - 2004. - Т.90. - № 11. - С.1356-1362.
- 81.Действие инфразвука и защитный эффект адаптогенов в эксперименте / В.Л.Дадали, В.И.Свидовый, В.Г.Макаров и др. // Гигиена и санитария. - 1992. - № 1. – С.40-43.
- 82.Действие инфразвука и шума на сократительную активность лимфатических сосудов (экспериментальное исследование) / В.А.Дадали, В.И.Свидовый, Г.И.Лобов, С.А.Криволесова // Медицина труда и промышленная экология, 2001.- № 2. - С.16-20
- 83.Действие инфразвука и шума на сократительную активность лимфатических сосудов (экспериментальные исследования) / С.А.Криволесова, В.И.Свидовый, Г.И.Лобов, В.И.Дадали // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. - №2. – С.16-20.
- 84.Денисенко, П.П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах / П.П.Денисенко - М., 1980. - 296 с.
- 85.Денисов, Э.И. Неспецифические эффекты воздействия шума / Э.И.Денисов, П.В. Чесалин // Гигиена и санитария. — 2007. – № 6. – С.54–55.
- 86.Динамика клеточных реакций при действии инфразвука / Н.И.Карпова, С.В.Алексеев, Е.Н.Кадыскина, В.В. Глинчиков // Шум и вибрация: труды ЛГСМИ. – Л., 1976, – Т.114. – С.24–29.
- 87.Диш, Т.Н. О соотношениях показателей условнорефлекторной деятельности и активности ацетилхолинэстеразы головного мозга крыс / Т.Н.Диш, М.Б. Гольдберг // Науч. докл. высш. школы. Биол. науки. - М., 1980. - Т. 1159. - С. 67-72.

88. Долгов, А.М. Влияние антропогенных факторов среды обитания на возникновение острых нарушений кровообращения у населения промышленного центра / А.М.Долгов, Д.Р.Кадырмаева, В.И.Курин // Гигиена и санитария. – 2002. - №5. – С.29-31.
89. Дорофеев, Г.И. Циклические нуклеотиды и адаптация организма / Г.И.Дорофеев, Л.А.Кожемякин, В.Г.Ивашкин – Л.: Наука, 1978. – 182 с.
90. Дорошенко, П.Н. Гигиеническая оценка комбинированного воздействия инфразвука и низкочастотного шума на слуховой и вестибулярный анализатор компрессорщиков / П.Н.Дорошенко, И.Д. Степчук // Гигиена труда и проф.заболеваний. - 1983. - № 1. - С.35-38.
91. Енин, Л.Д. Кожная рецепция низкочастотных акустических колебаний / Л.Д.Енин, Г.Н.Пономаренко, И.Л.Потехина // Сенсорные системы. – 1992. – Т. 6. - №4. – С.37-40.
92. Енин, Л.Д. Проприорецепция низкочастотных акустических колебаний / Л.Д.Енин, И.Л.Потехина, Г.Н.Пономаренко // Сенсорные системы. – 1993. – Т.7. - №2. – С.31-39.
93. Ерохин, В.Н. Реакция рецепторных клеток вестибулярного аппарата и спирального органа на воздействие инфразвука / Ерохин В.Н. // Окружающая среда и здоровье: материалы научно-практ. конф-ции – СПб.: СПб ГМУ, 2001. – С.40-41.
94. Журавлев, А.Б. Определение границ субъективных ощущений низкочастотных механических и акустических колебаний / А.Б.Журавлев, С.А.Рябов, Б.Н.Соболев // Актуал. вопросы неблагоприятного воздействия шума и вибрации. - М., 1981. - С.118-119.
95. Заболевания вегетативной нервной системы / А.М.Вейн, Т.Г.Вознесенская, В.Л. Голубев и др. - М., «Медицина», 1991. – 624 с.
96. Захаров, А.В. Оценка работоспособности операторов с помощью статистических характеристик простой зрительно-моторной реакции / А.В.Захаров, М.П.Мороз, В.В. Перельгин // Воен.-мед. журн. - 1988. - № 1. - С. 53-56.

97. Защитное действие на миокард некоторых антигипоксантов в условиях острой окклюзии и последующей реперфузии коронарной артерии / Д.М.Ломтадзе, И.Б.Цорин, Е.Ю.Чиркова, Г.Г.Чичканов // Фармакология и токсикология. - 1990.- Т. 53. - № 2.- С. 31-34.
98. Зенков, Л.Р. Клиническая электроэнцефалография с элементами эпилептологии / Зенков, Л.Р. - М.: МЕДпресс-информ, 2004. - 368 с.
99. Зинкин, В.Н. Анализ рисков здоровью, обусловленных сочетанным действием шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, С.П.Драган, И.М.Ахметзянов // Проблемы анализа риска. - 2011. - Т.8. - №4. - С. 82-92.
100. Зинкин, В.Н. Влияние шума и инфразвука на состояние здоровья специалистов Вооруженных Сил / В.Н.Зинкин, А.В.Иванченко, И.М.Ахметзянов // Теоретические и прикладные вопросы обитаемости и профессионального отбора: тез. докл. Всеарм. научно-практ. конференции. - СПб., 1996. - Ч. 1. - С. 38-39.
101. Зинкин, В.Н. Инфразвук как вредный производственный фактор / В.Н.Зинкин, И.М.Ахметзянов, М.М.Орихан // Безопасность жизнедеятельности. - 2013. - № 9. - С. 2-9.
102. Зинкин, В.Н. Кумулятивные медико-экологические эффекты сочетанного действия шума и инфразвука / В.Н.Зинкин, А.В.Богомолов, С.П.Драган, И.М.Ахметзянов // Экология и промышленность России. - 2012. - № 3. - С. 46-49.
103. Ивонин, А.А. Влияние условнорефлекторной оборонительной тренировки на уровень активности холинэстераз и вес головного мозга крыс / А.А.Ивонин // Журн. высш. нервн. деят. - 1976. - Т. 26, Вып. 5. - С. 1214 - 1221.
104. Изменение врожденного поведения в «открытом поле» у самцов крыс с пренатально модифицированной активностью холинергической системы / А.А.Байрамов, Л.Т.Жарова, А.О.Полетаева, С.Н.Прошин, // Психофармакология и биологическая наркология - 2008. - Т.8, №1- С.22
105. Изменение проницаемости, общей АТФазной активности эритроцитов и супероксиддисмутазной активности плазмы крови при воздействии

- инфразвука *in vitro* / В.И.Свидовый, В.Н.Колмаков, В.А.Кулеба, В.М.Тимофеева// Гигиена и санитария. – 1987. - №5. – С. 78-79.
106. Измеров, Н.Ф. Импульсные акустические и механические процессы и их медико-биологическая оценка / Н.Ф.Измеров, В.Б.Панкова, Г.А.Суворов, В.Г.Шинеев //Вестник Академии медицинских наук. – 1992. - №1. – С.19-22.
107. Измеров, Н.Ф. Человек и шум / Н.Ф.Измеров, Г.А.Суворов, Л.В.Прокопенко – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2001. – 384 с.
108. Измеряемые параметры физически опасных и вредных производственных факторов // Метрологическое обеспечение безопасности труда: под ред. И.Х.Сологына. - М.: Изд-во стандартов, 1988. - Т.1. - 240 с.
109. Изотов, В.В. Особенности патологии слуха у военнослужащих, подвергающихся воздействию низкочастотных акустических колебаний: автореф. дисс. ... кандидата мед. наук: 14.01.03 / Изотов Владимир Владимирович. - СПб, 2011. - 18 с.
110. Ильюченко, Р.Ю. Фармакология поведения и памяти / Р.Ю.Ильюченко – Новосибирск: Наука, 1972. – 222 с.
111. Ильюченко, Р.Ю.. Конструкция и медиаторы ретикуло-корковых связей. Фармакологический анализ / Р.Ю.Ильюченко, М.А.Гишинский. - Л., «Наука», 1971. - 152 с.
112. Инфразвук как фактор риска здоровью человека / Н.Ф. Измеров, Г.А.Суворов, Н.А.Куралесин, В.Г.Овакимов. - Воронеж, 1998. - 275 с
113. Инфразвук: его действие на организм и гигиеническая регламентация / Н.Ф.Измеров, Г.А.Суворов, Н.А.Куралесин, В.Г.Овакимов // Медицина труда и пром. экология. - 1997. - № 5. - С. 39-46.
114. Каркищенко, Н.Н. Катехоламинергическая регуляция эмоционального поведения. / Н.Н.Каркищенко // Катехоламинергические нейроны. – М.: Наука, 1979. – С.75-85.
115. Карпова, Н.И. Экспериментальное изучение влияния инфразвуковых колебаний на организм человека / Н.И.Карпова // Гигиена труда и проф.заболеваний. - 1972. - № 7. - С.36-38.

116. Карпова, Н.И. Низкочастотные акустические колебания на производстве / Н.И.Карпова, Э.Н.Малышев - М.: Медицина, 1981. - 192 с.
117. Карпова, Н.И. Патоморфологические исследования действия низкочастотных акустических колебаний на легкие / Н.И.Карпова, В.И.Свидовый // Физические факторы производственной среды. – Л.:ЛСГМИ, 1980. – Т. 35. – С. 31-33.
118. Кассиль, Г.Н. Прогнозирование вегетативных реакций при стрессовых и экстремальных воздействиях на организм / Г.Н.Кассиль // Физиол. журнал. - 1972. - Т.53, №6. - С. 836.
119. Киричек, Л.Т. Действие бемитила на состояние систем саморегуляции при кратковременной иммобилизации / Л.Т.Киричек, Ю.Г.Бобков // Фармакология и токсикология. - 1991. - Т. 54. - № 6. - С. 42-44.
120. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты / С. С. Крылов, Г. А. Ливанов, А. Н. Петров, и др. - СПб.: Лань, 1999. - 160 с.
121. Клиническая токсикология лекарственных средств. Холинотропные препараты / С.С.Крылов, Г.А.Ливанов, А.Н.Петров, и др. – СПб., Лань. 1999. – 160 с.
122. Колмаков, В.Н. Влияние низкочастотных акустических колебаний на некоторые компоненты мембран эритроцитов *in vitro* / В.Н.Колмаков, В.И.Свидовый, А.Г.Шлейкин // Гигиена труда и профилактика заболеваний. – 1984. - №10. – С. 48-49.
123. Комплексная оценка формирования «шумовой» патологии и принципы ее диагностики и экспертизы / Д.В.Гусаров, И.Ю.Коваленко, Г.Г.Родионов, и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2011. - Т. 2. - С. 222-229.
124. Комплексное применение природных и синтетических антиоксидантов для коррекции неблагоприятного действия шума / Н.Н.Плужников, А.В.Иванченко, В.Н.Зинкин и др. // Новое в экологии и безопасности жизнедеятельности:

- Труды Четвертой Всероссийской научно-практической конференции, Балт. гос. техн. ун-т. - СПб. – 1999. - Т. 1. - с.100
125. Копанев, В.И. Об актуальных вопросах проблемы утомления летного состава. / В.И Копанев // Воен. Мед журн. - 1987. - №1.- С.49-51.
126. Коррекция нарушения микроциркуляции при вибрационной болезни / М.И.Лосева, Т.М.Сухаревская, А.М.Пахомова, и др.// Гигиена труда и проф. заболевания. - 1984. - № 10. - С. 19-22.
127. Косачева Т.И. Клиническая и морфофункциональная оценка органа зрения при сочетанном воздействии инфразвука и шума (Клинико-экспериментальное исследование): автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.00.07 / Косачева Татьяна Ивановна. - СПб, 1999. - 21 с.
128. Косачева, Т.И. Воздействие шума и инфразвука на орган зрения / Т.И.Косачева, В.И.Свидовый, В.И.Коваленко //Медицина труда и промышленная экология. – 2001. - №6. – С.34-38.
129. Косенков, И.М. Влияние инфразвука на гистоморфологию миокарда / И.М.Косенков, В.А.Пашков // Вопросы физиологии и патологии сердца и сосудов: Тр. Воронежского мед. ин-та. - Воронеж, 1976. - Т.95. - С. 85-87.
130. Круглов, С.В. Грудной поток в норме и при воздействии инфразвука (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дисс. ... кандидата мед. наук: 14.00.02 / Круглов Сергей Владимирович. - СПб, 2006. - 47 с.
131. Круглов, С.В. Грудной поток в норме и при воздействии инфразвука (экспериментально-морфологическое исследование): автореф. дисс. ... кандидата мед. наук: 14.00.02 / Круглов Сергей Владимирович. - СПб, 2006. - 47 с
132. Крылов, Ю.В. Некоторые актуальные вопросы физиолого-гигиенического нормирования шумов в авиакосмической медицине / Ю.В.Крылов // Косм.биология и авиакосм.медицина. – 1978. – № 4. – С.3–6.
133. Крылов, Ю.В. Некоторые особенности реакций слуховой системы при воздействии на организм человека акустических импульсов / Ю.В.Крылов //

- Актуальные вопросы профилактики и неблагоприятного воздействия шума и вибрации: Сб. тез. - М., 1981. - С.27-28.
134. Крылов, Ю.В. Некоторые особенности реакций слуховой системы при воздействии на организм человека акустических импульсов / Ю.В.Крылов // Актуальные вопросы профилактики и неблагоприятного воздействия шума и вибрации: Сб. тез. - М., 1981. - С.27-28.
135. Кузьмина, Л.П. Биохимический профиль организма: Теоретические и практические аспекты изучения и оценки в медицине труда / Л.П.Кузьмина, Л.А.Тарасова // Медицина труда и промышленная экология. - 2000. - № 7. - С.1-6.
136. Куралесин, Н.А. Гигиенические и медико-биологические аспекты воздействия инфразвука / Н.А.Куралесин // Медицина труда и пром. экология. - 1997. - № 5. - С. 8-14.
137. Куралесин, Н.А. Научные основы регламентации инфразвука в медицине труда (медико-биологические аспекты): автореф. дис. на соискание уч.степ д-ра мед. наук : 14.00.07 / Куралесин Николай Алексеевич - М.,- 1997. - 48 с.
138. Лабори, Г. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии / Лабори Г. - М., Медицина. - 1974. - 168 с.
139. Лабори, Г. Метаболические и фармакологические основы нейрофизиологии / Лабори Г. - М., Медицина. - 1974. - 168 с.
140. Лакомкин, А.И. Электрофизиология / А.И.Лакомкин, И.Ф.Мягков - М., 1977. - 232 с.
141. Левин, А.И. Лечение профессиональных заболеваний / А.И.Левин, В.Г.Артамонова - М.: Медицина, 1984. - 188 с.
142. Лекарственные препараты ОАО "Химфармкомбинат "Акрихин". - М., 1997-1998. - 302 с.
143. Леон Намуче Хосе Карлос. Влияние акустической автотранспортной нагрузки на эколого-функциональное состояние популяции городских жителей на примере г. Чиклайо республики Перу: автореф. на соискание уч.степ.

- кандидата биол. наук: 03.00.16, 05.26.02 / Леон Намуче Хосе Карлос. - М, 2006. - 48 с
144. Лепяхин, В.К. Эффекты антагонистов кальция при ишемических расстройствах мозгового кровообращения / В.К.Лепяхин, А.Я.Ивлева, С.А.Удотова // Итоги науки и техники. Серия фармакология. Химиотерапевтические средства. - М., 1991.- Т. 26.- С.134-145.
145. Лечение вибрационной болезни от воздействия локальной вибрации допегитом, никошпаном и ультразвуком // Методические рекомендации. - Л.: ЛНИ ГТ и ПЗ, 1983. - 7 с.
146. Лилли, Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия / Р.Лилли. - М., 1969. - 645 с.
147. Ломов Б.Ф. Деятельность человека-оператора в системах "человек-машина" / Б.Ф. Ломов // Вестн. АН СССР. - 1975. - № 1. - С.51-60.
148. Лосев Н.А. Взаимодействие между М и Н-холинореактивными системами: дальнейшее развитие идей С.В.Аничкова / Н.А.Лосев // Вести НАН Белоруссии. Сер. мед.-биол.,наук. - 2001. - № 1. - С.61-64.
149. Лучшие психологические тесты для профотбора и профориентации: под.ред. А.Ф.Кудряшова. - Петрозаводск: Петроком, 1992. - 78 с.
150. Малышев, В.В. Изменения уровня эозинофилов, кортикостерона и метаболизма катехоламинов в динамике эмоционально-болевого стресса / В.В.Малышев, В.А.Петрова, Б.Н.Манухин // Бюл. эксперим. биологии и медицины.- 1985. - Т.99.- №3.- С.267-269.
151. Малышев, Э.Н. К вопросу о влиянии инфразвука на организм / Э.Н.Малышев, Г.Е.Скородумов // Гигиена и санитария. - 1974. - № 3. - С.27-30
152. Малышева, И.В. Характер стрессорной реакции при действии низкочастотных акустических колебаний и способ коррекции / И.В.Малышева, Р.Ф.Олифиренко, С.И.Павлова // Актуальные проблемы медицинских средств и методов сохранения боеспособности личного состава Вооруженных Сил: Сб. тез. докл. НИИВМ МО РФ. – СПб., 1994. – С.77.

153. Маркова, Т.Ф. К вопросу о воздействии производственного шума на деятельность центральной нервной системы по данным ЭЭГ / Т.Ф.Маркова, А.К.Добержанская // Социально-гигиенические аспекты борьбы с шумом и вибрацией. – Мытищи, 1972. – С.43-45
154. Машковский, М.Д. Лекарственные средства: в 2 т. / М.Д.Машковский. - 13-е изд. - Харьков: Торсинг, 1997. - Т.1. - 543 с.
155. Медицинские последствия влияния низкочастотного акустического шума на организм / И.М.Ахметзянов, В.Н.Зинкин, А.В.Иванченко и др. // Проблемы профилактики, диагностики, лечения экстремальных состояний: Сборник стат.- М.: Воен. из-во, 1994. – С.116-121.
156. Мелконян, М.М. Влияние шума на процессы липидной пероксидации / Мелконян М.М., Мелик-Агаева Е.А. // Биол.журн.Армении. – 1984. – Т.37, № 8. – С.668–673.
157. Мелкоян, М.М. Действие альфа-токоферолацетата на ферменты антирадикальной защиты клетки белых крыс при акустическом стрессе / М.М.Мелкоян // Биол. журн. Армении. - 1984. - Т. 37. - № 7. С. 586-594.
158. Меньшиков, И.В. Участие ацетилхолинэстеразы эритроцитов в процессах гормональной регуляции при адаптации к физическим нагрузкам / И.В. Меньшиков // Физиология человека. - 2003. - Т. 29. - № 2. - С. 57-61
159. Минасян, С.М. Интегративные структуры мозга при вибрации / С.М.Минасян - Ереван, 1990. - 272 с.
160. Минасян, С.М. Методические подходы к выявлению ранних функциональных нарушений организма в условиях воздействия длительной вибрации : Методические рекомендации / С.М.Минасян, О.Г. Баклаваджян– Ереван, 1987. – 13 с.
161. Мозжухина Н.А. Физиологическая характеристика действия НЧАК на организм: автореф. дис. на соискание уч.степ канд. мед. наук. - Л., 1979. - 23 с.
162. Мозжухина, Н.А. О влиянии низкочастотных акустических колебаний на организм работающих в условиях производства / Н.А.Мозжухина // Шум, вибрация и борьба с ними на производстве. - Л., 1979. - С.173-174.

163. Мозжухина, Н.А. Состояние здоровья лиц, работающих в условиях низкочастотного шума / Н.А.Мозжухина // Вибрация, шум и здоровье человека: Сб. науч. тр. - Л.: ЛСГМИ, 1988. - С. 70-74.
164. Моралев, С.Н. Структура и механизм действия ингибиторов ферментов метаболизма нейромедиаторов / Моралев С.Н., Нестеров В.П., Ягодина О.В. // Нейрохимия. - 1996. - Т. 13, вып. 3. - С. 168-178.
165. Мороз, М.П. Прогнозирование работоспособности операторов с помощью метода многомерного статистического анализа / М.П.Мороз, М.Н.Тихонов // Физиология человека. - 1992. - Т.18, №2. - С. 55-64.
166. Мухин, Е.И. Структурные, функциональные и нейрохимические основы сложных форм поведения / Е.И. Мухин - М.: Медицина, 1990. - 240 с.
167. Нарушение функции внешнего дыхания у лиц, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного шума в процессе военно-профессиональной деятельности / Д.В.Гусаров, В.Н.Зинкин, Л.Д. Кирюхина и др. // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. / НИИЦ (МБЗ). – СПб., 2000. - Т.2. - С. 74 -79.
168. Нежинская, Г.И. Эффекты модуляции холинергической системы при воспалении / Г.И. Нежинская, А.Л. Владыкин, Н.С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008. - Т. 71- №2. - С. 46-48.
169. Нежинская, Г.И. Нейрональные эффекты мускаринового антагониста в профилактике стресса / Г.И.Нежинская, А.Л.Владыкин, Н.С.Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008. - Т. 71. - №3. С. 65-69.
170. Некоторые биохимические аспекты механизма действия инфразвуковых колебаний на организм / С.В. Алексеев, Е.Н. Кадыскина, Н.Г. Свистунов, Л.И. Лексеева, Е.А. Бухарин, Л.И. Калинина // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1980. - №4. - С.21-24.
171. Неспецифическое действие шума на организм / И.М.Ахметзянов, И.В.Вобликов, О.П.Ломов и др. – СПб, 2003. – 218 с.

172. Нехорошев, А.С. Изучение механизма действия низкочастотных акустических колебаний / А.С.Нехорошев // Медицина труда и пром. экология. - 1998. - № 5. - С.26-30.
173. Нехорошев, А.С. Морфофункциональные изменения в миокарде при действии инфразвука / А.С.Нехорошев, В.В.Глинчиков // Гигиена и санитария. — 1991. – № 12. – С.56–58.
174. Николаев Г.М. Патоморфология и энзимопатология нервномышечных синапсов // Автореф. дис. ... докт.мед. наук. - Ярославль, 1976. – 20 с.
175. Николаев, Г.М. Опыт определения активности ацетилхолинэстеразы в структурах периферической нервной системы / Г.М. Николаев, В.В. Шилкин // Проблемы морфогенеза периферических нервов: Сб. науч.тр. ЯГМИ. - Ярославль, 1983. -С.64-72
176. Новиков, А.М. Гистохимические исследования ферментативно-метаболических изменений поперечно-полосатых мышечных волокон под действием инфразвука / А.М.Новиков // Шум и вибрация: Тр. ЛСГМИ. – Л, 1976. – Т.114. – С.30-32.
177. О влиянии шума на функциональное состояние кардиореспираторной системы / И.М.Ахметзянов, А.В.Гусаров, А.Б.Селезнев, Л.Д. Кирюхина // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Научн. тр. / НИИЦ (МБЗ). – СПб., 2003. – Том 4. – С. 17-32.
178. О состоянии некоторых отделов нервной системы кролика при действии инфразвука / Ф.В.Судзиловский, Ю.М.Загорский, В.М.Ислентьев, Т.Я.Милованова // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1974. - Т.66, № 6. - С.31-35.
179. Определение аномально-активной зоны вредного действия основных шумов в жилых и административных помещениях / А.Н.Жуков, А.Н.Иванников, А.С.Ларгюнов и др. // Проблемы акустической экологии - Л. Стройиздат, 1990. - С.13-21
180. Основы психофизиологии// Отв. ред. Ю.И. Александров . - М.: ИНФРА-М, 1997. - 349 с.

181. Основы психофизиологии: Учебник / Ю.И. Александров. - М.: ИНФРА-М, 1997. - 349 с.
182. Патология нервной системы у лиц, подвергающихся воздействию высокоинтенсивного импульсного низкочастотного шума в процессе военно-профессиональной деятельности/ И.Ю.Коваленко, Д.В.Гусаров, А.Б.Селезнев, и др. // Вестник Российской военно-медицинской академии. - 2010. -№ 3 (31). - С. 155-158
183. Патофизиология. Курс лекций. Учебное пособие / П.Ф.Литвицкий. – М.: Медицина, 1995. – 752 с.
184. Подосиновикова, Н.П. Новые подходы к анализу взаимоотношений холинергической и дофаминергической медиаторных систем / Н.П.Подосиновикова, А.Б.Космачев, В.Д.Тонкопий // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2001. - Т. 64. - №6. - С. 20-22.
185. Полевой, Л.Г. Соотношение центральных М- и Н-холинергических механизмов в развитии галоперидоловой и никотиновой каталепсии / Л.Г. Полевой // Фарм. регуляция жизнедеятельности организма через холинергические системы: Тез. докл. к конф. -Л., 1970. - С.18-23.
186. Пономаренко, Г.Н. Особенности исследования реакции биообъектов на низкочастотные акустические воздействия / Г.Н. Пономаренко // Гигиена и санитария. - 1994. - № 2. - С.47-49.
187. Пономаренко, Г.Н. Анализ влияния низкочастотных акустических колебаний на импульсную активность проприорецепторов / Г.Н.Пономаренко, Л.Д.Енин, И.Л.Потехина //Физиол. Журн. – 1992. - №11. – С.102-106.
188. Пономаренко, Г.Н. Действие низкочастотных акустических колебаний на метаболические системы сосудистой полости / Г.Н.Пономаренко, В.О.Самойлов, С.П.Кропотов //Сенсорные системы. – 1993. – Т. 7. - №2. – С.25-30.
189. Прахов, Н.В. Взаимоотношение между псевдохоллинэстеразой и сывороточным альбумином при механической желтухе / Н.В.Прахов, М.И.Зинин, А.Б.Итин //Клин. мед., 1964, - № 5. - С. 34-38.

190. Преображенская, И.С. Ноотропные препараты в гериатрической практике / И.С. Преображенская // Русский медицинский журнал, 2004. - №5. - С.256-260.
191. Приказ Минздравсоцразвития России От 27.04.2012 № 417н "Об Утверждении Перечня Профессиональных Заболеваний" (Зарегистрировано В Минюсте России 15.05.2012 № 24168).
-
192. Проблема нормы в токсикологии / И.М.Трахтенберг, Р.Е.Сова, В.О.Шефтель, Ф.А.Оникиенко. - М., Медицина, 1991, 281 с.
193. Проблемы шума, вибрации, ультра- и инфразвука в гигиене труда: Науч. обзор под ред. В.Е.Котило. / Г.А.Суворов, А.Е.Ермоленко, А.Я.Лошак - М.: ВНИИМИ, 1989. - Ч.1. - 73с.
194. Прозоровский, В.Б. Аминостигмин как возможный заменитель физостигмина для устранения нарушений кратковременной памяти / В.Б.Прозоровский, А.И.Щемилева, И.М. Сулова // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: сб.тр. под ред. Н.Н.Плужникова. – СПб., 2002. – Т.3. - С.248-256.
195. Прозоровский, В.Б. Фармакологическая характеристика нового антихолинэстеразного лекарственного средства аминостигмина / В.Б.Прозоровский, Л.В.Павлова, И.М.Сулова, А.И.Щемилева // Экспер. и клин. фармакол. – 1992. – Т.55. - №1. - С.13-16.
196. Производственный шум. / С.В. Алексеев, М.Л.Хаймович, Е.Н.Кадыскина, Г.А. Суворов - Л.: Медицина, 1991. - 134 с.
197. Процессы перекисного окисления липидов в условиях воздействия низкочастотных акустических колебаний / Мхитарян В.Г., Мелконян М.М., Мелик-Агаева Е.А. и др. // Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различ.заболеваний. – Ереван, 1988. – С.109–112.
198. Ранняя реакция организма на низкочастотные акустические колебания / Н.И.Карпова, С.В.Алексеев, В.М. Ерохин и др. // Гигиена труда и проф.заболевания. - 1979. - № 10. - С.16-19.

199. Реутов, О.В. Влияние инфразвука на некоторые физиологические функции организма человека: автореф. дисс. на соискание степ. канд.мед. наук. / Реутов Олег Владимирович - Л., 1978. - 18 с.
200. Реутов, О.В. Изменения оперативной деятельности коры головного мозга и концентрации внимания при воздействии инфразвука / Реутов О.В. // Актуальные вопросы профилактики и неблагоприятного воздействия шума и вибрации: сб. тез.. - М., 1981. - С.116-117.
201. Родина, В.И. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В.И.Родина, Н.А.Крупина, Н.Н.Крыжановский, Н.Б.Окнина // Журнал Высш. нервн. деятельн. – 1993.- Т.43.- вып. 5. с.1006-1017.
202. Росин, Я.А. Физиология вегетативной нервной системы / Я.А.Росин. - М.: Наука, 1965. - 406 с.
203. Рубинштейн, С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии и опыт применения их в клинике / С.Я.Рубинштейн. - М.: Изд-во Института психотерапии, 2010. - 384 с.
204. Рыбнов, Ю.С. Контроль инфразвукового воздействия горнодобывающих предприятий на среду обитания / Ю.С.Рыбнов, Н.М.Сырников, А.В.Харламов //Безопасность жизнедеятельности. - 2001. - № 5.- С.12-15
205. Рылова, М.Л. Методы исследования хронического действия вредных факторов в эксперименте / М.Л.Рылова. - Л.: Медицина, 1964. - 228 с.
206. Самойлов, В.О. Низкочастотная биоакустика / В.О.Самойлов, Г.Н.Пономаренко, Л.Д.Енин – СПб.: Реверс,1994. – 215 с.
207. Санова, А.Г. Влияние инфразвука на динамику потребления кислорода миокардом экспериментальных животных / А.Г.Санова // Борьба с вредным воздействием шума и вибрации. – Киев, 1976. – С.111–115.
208. Сапегин, И.Д. Влияние пикамилаона на водно-электролитный баланс мозга при моделировании действия шума и общей вибрации, а также комбинации их с укачиванием / И.Д.Сапегин // Эксперимент. и клиническая фармакология. – 2000. – Том 63, №5. – С.72-75.

209. Сафонов, М.Ю. Гистоэнзиматическая характеристика миокарда при воздействии инфразвуком /М.Ю.Сапегин // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1978. - № 12. - С. 52-55.
210. Сахаров, Д.А. Генеалогия нейронов / Д.А.Сахаров. – М.: Наука, 1974. – 183 с.
211. Свидовый, В.И. Влияние низкочастотных акустических колебаний на некоторые компоненты мембран эритроцитов *in vitro* / В.И.Свидовый, В.Н.Колмаков, А.Г.Шлейкин // Гигиена труда. – 1984. - №10. – С. 48-49.
212. Свидовый, В.И. Действие инфразвука на структуру легкого / В.И.Свидовый, В.В.Глинчиков // Гигиена труда и профилактика заболевания. – 1987. – №1, С. 34-38
213. Свидовый, В.И. Изменение активности аминотрансфераз и проницаемости эритроцитарных мембран при воздействии инфразвука и низкочастотного шума / В.И.Свидовый, В.Н.Колмаков, Г.В.Кузнецов // Гигиена и санитария. – 1985. - №10. – С. 73-74.
214. Свидовый, В.И. Изменения некоторых показателей внешнего дыхания при воздействии инфразвука / В.И.Свидовый // Физические факторы производственной среды. – Л.: ЛСГМИ, 1980. – С. 33-35.
215. Свидовый, В.И. Инфразвук как фактор окружающей и производственной среды / В.И.Свидовый. – СПб.:Б.И., 2002. – 140с.
216. Свидовый, В.И. Механизм действия инфразвука на организм / В.И.Свидовый // Медицина труда и промышленная экология. - 2003. - № 8. - С. 43-46.
217. Свидовый, В.И. Морфофункциональные изменения внутренних органов экспериментальных животных при действии инфразвука и низкочастотного шума // В.И.Свидовый, Д.В.Борщук // Вибрация, шум и здоровье человека. – Л.: ЛСГМИ, 1988. – С. 74-82.
218. Свидовый, В.И. О влиянии инфразвука на активность сукцинатдегидрогеназы тканей / В.И.Свидовый, А.Г.Шлейкин // Гигиена труда и проф. заболевания. – 1987. - № 5. – С. 50-52.

219. Свидовый, В.И. О механизме восприятия и действия инфразвука на организм экспериментальных животных и человека / В.И.Свидовый // Гигиена и санитария - 1987. - №3. - С.88-89
220. Свидовый, В.И. О механизме восприятия и действия инфразвука на организм экспериментальных животных и человека / В.И.Свидовый // Гигиена и санитария. – 1987. - №3. – С. 88-89.
221. Свидовый, В.И. Оценка цитогенетической активности в клетках костного мозга при действии инфразвука (экспериментальные данные) / В.И.Свидовый, Л.В.Китаева // Медицина труда и проф. заболевания. – 1998. - № 5 – С. 42-44.
222. Свидовый, В.И. Реакция нервной системы на воздействие инфразвука / В.И.Свидовый, В.В.Глинчиков // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1991. - №6. - С.37-38.
223. Свидовый, В.И. Состояние некоторых показателей внешнего дыхания у рабочих литейных цехов машиностроительного предприятия / В.И.Свидовый, В.Н.Филимонов // Методологические и методические проблемы оценки состояния здоровья населения.: Материалы Всесоюзн. научн. конф. – СП б.: Наука, 1992. – С.277-279.
224. Свидовый, В.И. Сочетанное воздействие шума и инфразвука на организм, проблемы гигиенического нормирования и профилактики // Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. д.м.н., 1994.
225. Селиванова, А.Т. Голиков С.Н. Холинергические механизмы высшей нервной деятельности / А.Т.Селиванова, С.Н.Голиков. - Л., 1975. - 183 с.
226. Сергутина, А.В. Активность ацетилхолинэстеразы в мозге крыс вистар и август с высокой и низкой двигательной активностью (цитохимическое исследование) / А.В.Сергутина, В.И.Рахманова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2014. - Т. 157. - № 4 - С. 446-450.
227. Силиванова, Е.А. Влияние иммобилизационного стресса и внутримышечного введения неостигмина на активность ацетилхолинэстеразы и Na,K-АТФазы эритроцитов и головного мозга крыс: Автореф. дисс. на соискание степ. канд.биол.наук. - Тюмень. - 2006. - 22 с.

228. Симухин, В.В. Исследование влияния импульсного шума в целях гигиенического нормирования / В.В.Симухин // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. - 2011. - Т. 332. - №12. - С. 42-43.
229. Симухин, В.В. Медико-биологические эффекты воздействия импульсных шумов сверхвысокой интенсивности / В.В.Симухин Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2012. № 4. С. 69-72.
230. Смирнов, А.В. Опыт и перспективы применения бемитила - препарата из нового фармакологического класса актопротекторов / А.В.Смирнов //Новые лекарственные препараты.- 1991.- Вып. 7-9.- С. 33-42.
231. Соболева, Н.П. Ближайшие и отдаленные результаты лечения вибрационной патологии шахтеров-угольщиков гипербарической оксигенацией / Н.П.Соболева, В.Г.Дейнеко // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1987. - № 5. - С. 57-60.
232. Современная концепция и методология разработки средств, методов защиты и обеспечения безопасности военнослужащих при действии неионизирующих излучений / А.В.Иванченко, И.М.Ахметзянов, А.В.Миролюбов и др.//Военно-медицинский журнал. – 2000. - №10. – С.38 – 47.
233. Содержание биогенных аминов в некоторых отделах мозга, крови и надпочечниках кроликов при воздействии вибрации и шума / С.М.Минасян, О.Г.Баклаваджян, А.О.Оганесян, М.Д.Чифликян // Гигиена труда и проф. заболевания. - Ташкент, 1983. - С.51-52.
234. Солдаткина, С.А. Инфразвук как фактор городской среды / С.А.Солдаткина. – М.: МГТЦНТИ и П. – 1982. – Вып. 22. – 18 с.
235. Сологуб, Е.Б. Электрическая активность и функциональные резервы мозга человека в экстремальных условиях деятельности / Е.Б.Сологуб // Материалы научной конференции, посвященной 80-летию проф. А.С.Мозжухина. – СПб.: ВМА, 2001 – С.65-73

236. Состояние обмена веществ в организме крыс при остром действии высокоинтенсивных импульсных акустических колебаний / В.Н.Зинкин, Г.Г.Родионов, А.В.Авраменко и др. // Физиологические механизмы развития экстремальных состояний: Материалы конф. – СПб., 1995. – С. 37.
237. Справочник по невропатологии / Под ред. Е.В.Шмидта. – М., Медицина, 1981. – 320 с.
238. Сравнительная оценка некоторых современных комплексов терапии вибрационно-шумовой болезни / М.Л.Вельская, В.Г.Кузьменко, М.А.Нехорошева, А.П.Тарутина // Гигиена труда и проф. заболевания. - 1974. - № 12. - С. 21-24.
239. Суворов, Г.А. Импульсный шум и его влияние на организм человека / Г.А.Суворов, А.М.Лихницкий - Л. : Медицина, 1985. - 208с.
240. Суворов, Г.А. Регламентация физических факторов. / Г.А.Суворов, Р.Ф.Афанасьева, Ю.П.Пальцев, Л.В.Прокопченко // Итоги и перспективы «Медицина труда и промышленная экология». – 1998. - №6. – С.235-265.
241. Сухаревская, Т.М. Сочетанные формы профессиональной патологии в условиях комбинированного воздействия профессионально-экологических факторов. / Т.М.Сухаревская, С.В.Боброва, Т.И.Бекенева // Сборник VIII научно-практической конференции врачей "Актуальные Вопросы современной медицины". - Новосибирск, 21-22.05.1998, с. 357.
242. Тагдиси, Дж. К экспериментальному обоснованию применения холинолитиков в профилактике и фазовой терапии травматического шока / Тагдиси Дж.// Фармакологическая регуляция жизнедеятельности организма через холинергические системы. Л., 1970. - С. 99-101.
243. Таха, М.М. Влияние гипотермии и даларгина на активность Na, K-АТФазы и ацетилхолинэстеразы синаптических мембран мозга крыс при ишемии: Автореф. дисс. на соискание степ. канд.биол. наук: 03.01.04 / М.М.Таха - Махачкала, 2011. - 18 с.

244. Тест дифференцированной самооценки функционального состояния / В.А.Доскин, Н.А.Лаврентьева, М.П.Мирошников, В.Б.Шарай // Вопр. психологии. - 1973 - №6 - С.141 - 145.
245. Титкова, А.М. Активность ацетилхолинэстеразы в структурах головного мозга и содержание биогенных моноаминов в крови крыс при длительной интоксикации парами ацетона / А.М.Титкова, С.М.Харитоновна // Экспериментальная наркология. - 2003. - №9. - С.2-6.
246. Тропникова, Г.К. Влияние общей низкочастотной вибрации и шума на содержание серотонина в крови и плазме крыс / Г.К.Тропникова, // Гигиена и санитария. – 1990. - № 10. – С. 60-63.
247. Утемисов, Б.Е. Влияние низкочастотных акустических колебаний на биоэлектрическую активность головного мозга / Б.Е.Утемисов // Актуал. вопр. профилактики воздействия шума, вибрации, ультразвука в условиях современного производства. - М., 1988. - Вып.33. - Т.1. - С.106-107.
248. Фармакологическая коррекция нарушений физической работоспособности животных после воздействия шума / Хребтович, В.Н., Плужников Н.Н., Иванченко А.В. и др. // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: Науч. тр. НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. – СПб., 2002. – Т. 3 – С. 289 – 295.
249. Фармакологическая профилактика и коррекция в эксперименте нарушений свертывающей системы крови, возникающих при воздействии шума / Н.С.Андросов, И.В.Вобликов, Р.Л.Воробьева, Г.Г. Родионов // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины (Науч. тр. НИИЦ(МБЗ)ГНИИИВМ МО РФ; Т. 4), под. общ. ред. Н.Н.Плужникова. – СПб., 2003. – С. 3-9.
250. Фармакотерапевтическая коррекция отклонений гемостаза при воздействии шума / И.М.Ахметзянов, Н.С.Андросов, И.В.Вобликов, Р.Л.Воробьева, Г.Г.Родионов //Казанский Мед. Журн. - 2005. - Т. 86. - № 1. - С.62.
251. Физиология летного труда : учебник / под ред. акад. РАЕН, проф. В. С. Новикова. – СПб. : Наука, 1997., 411 с.

252. Физиология человека / под ред. Г.И.Косицкого. -М., 1985. -544с.
253. Физические факторы и стресс / Г.А.Суворов, Ю.П.Пальцев, Л.В.Прокопенко и др.// Медицина труда и пром. экология. – 2002. - № 8. – С. 1-4.
254. Фрайман, Б.Я. Патент "Способ защиты человека и животных от действия низкочастотных акустических колебаний и инфразвука", № 2086235 от 10.08.1997 / Фрайман, Б.Я.
255. Фрумин, Г. Т. Экспресс-метод определения эффективных и смертельных доз (концентраций) / Г.Т.Фрумин // Химико-фармацевтический журнал. 1991. № 6. С. 15-18.
256. Хайдарлиу С.Х. Функциональная биохимия адаптации. / С.Х.Хайдарлиу. – Кишинев: Штиинца, 1984. – 272 с.
257. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки / С.Н.Голиков, В.Б.Долго-Сабуров, Н.Р. Елаев и др. - М., 1985. - 224 с.
258. Цанева, Л.И. Оценка влияния некоторых показателей шума на человека / Л.И.Цанева, Ю.И.Балычев //Медицина труда и промышленная экология. – 1998. - №4.- С.17-21.
259. Черны, В., Компендиум психодиагностических методов. / В.Черны, Т.Колларик - Братислава, 1988. - 202 с.
260. Чубаров, И.В. Феноменология и основные патофизиологические механизмы неблагоприятного действия низкочастотных акустических колебаний на центральную нервную систему и психику (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. на соискание уч.степ докт. биол. наук. 2000. – 54 с
261. Шабанов, П.Д. Нарушения памяти и их коррекция. / П.Д.Шабанов, Ю.С.Бородкин. - Л., Наука, 1989
262. Шабанов, П.Д. Психофармакология./ П.Д.Шабанов. - СПб.: Элби-СПб, 2008, - 416 с.
263. Шандала, М.Г. Защита населения от городского шума. / М.Г.Шандала, Л.А.Олешкевич - Киев: Здоров'я, 1986.- 88 с.

264. Шандала, М.Г. Опыт гигиенической разработки проблемы физических факторов окружающей среды / М.Г.Шандала // Гигиена и санитария, 1999.- №4. - С.3-9
265. Шидловская, Т.В. Анализ фоновых ЭЭГ рабочих «шумовых» профессий / Т.В.Шидловская, В.Е.Остапкович, Е.А.Машин // Вестник отоларингологии. – 1988. – №2. – С.36-39.
266. Шустов, Е.Б. Повышение устойчивости к экстремальным воздействиям при астении: Автореф. дис. на соиск. уч. степени д-ра мед. наук. -СПб., 1996.- 38 с.
267. Экспериментальное изучение биологического действия инфразвука / Пономарева В.Л., Курнаева В.П., Васильева Л.А. и др. // Шум, вибрация и борьба с ними на производстве: Тез. докл. респ. науч.-практ. конф. - Л., 1979. - С.204-206.
268. Юкина, Г.Ю. Влияние холинэстеразной активности на обмен нейромедиаторов головного мозга эмбрионов в условиях стресса / Г.Ю.Юкина, А.О.Полетаева, А.А.Байрамов // Психофармакология и биологическая наркология. - 2008. - Т. 8, №1 - С.22.
269. Яковлев, В.А. Сравнительная эффективность аурорикса и амитриптилина при лечении депрессий / В.А.Яковлев // Воен. - мед. журн. - 1997. - № 4. - 37-38.
270. Яснецов В.В. Коррекция ноотропами нарушений процессов обучения и памяти, вызванных некоторыми экстремальными воздействиями / В.В.Яснецов, И.Н.Крылова, В.М.Попов // Эксперим. и клинич. фармакол. – 1996. – Т. 59, №3. – С.20-23.
-
- 271.
272. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness. / E.Perry, M.Walker, J.Grace, R.Perry // Trends Neurosci. - 1999. - Vol. 22. - P. 273–280.
273. Acosta, G. B. Area dependent changes in GABAergic function after acute and chronic cold stress./ G.B.Acosta, , M.E.Otero Losada, M.C.Rubio. // Neurosci. Lett.

- 1993. Vol.154/- P.175–178.
274. Anisman, H. Contribution of neurochemical change to stress-induced behavioral deficits./ H.Anisman, L.Kokkinidis, L.S.Sklar, // Theory in psychopharmacology, Academic press, London. - 1981. P. 65–102.
275. Anisman, H.. Neurochemical changes elicited by stress: behavioral correlates. / H.Anisman, G.Bignami // Psychopharmacology of aversively motivated behavior, Plenum press, New York - 1978. - P. 119–171
276. Audimetric fingins in workes exposed to low levels of styrenc and noise / T.C.Morata, A.C.Johnson, P.Nylen et al.//Occup. Environ. Med. – 2002. – Vol.59; №9. – P.806-814.
277. Babisch W. Increased catecholamine levels in urine in subjects exposed to road traffic noise; the role of stress hormones in noise research / W.Babisch, H.Fromme, A.Beyer, H.Ising // Environ. int. – 2001. – Vol. 26, № 7-8. P. 475-481.
278. Barbiturates and meprobamate: decrease in catecholamine turnover on central dopamine and noradrenaline neuronal systems and the influence of immobilization stress. // P.Lidbrink, H.Corrodi, K.Fuxe, L Olson // Brain Res. - 1972. – Vol.45. P.507–524.
279. Barraco R.A. Swim escape: A multicomponent, one – trial learning task / R.A.Barraco, B.J.Klaunberg, L.N.Irwin // Behav.Biol. – 1978. – Vol. 22. – P. 114-121.
280. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressors: relationships to norepinephrine, dopamine and serotonin levels in various regions in the rat brain. / J.M.Weiss, P.A.Goodman, B.G.Losito, S.Corrigan, J.M.Charry, W.H.Bailey. // Brain Res. Rev. - 1981. - Vol.3. - P.43–49.
281. Berglung B. Sources and effects of Low-frequency noise / B.Berglung, P.Hassmen, R.F.Job //J. Acoust. Soc. Amer. – 1996.- Vol.99, №5. – P.2985-3002.
282. Bliss, E. L. Effects of behavioral manipulations upon brain serotonin and dopamine. / E. L.Bliss, J. D.Barchas, E.Usdin // Serotonin and behavior, Academic press, New York. - 1973. - P. 315–324.

283. Bradamante, V. Plasma cholinesterase activity in patients during therapy with dexamethazone and prednizone / V.Bradamante // *Eur.J.Clin.Pharmacol.*- 1989.- Vol.36, N.3.- P.253-257.
284. Bushel R.G. Infrasound and sound: differentiation of their psychophysiological effects through use of genetically deaf animals / R.G.Bushel, J.F.Zehmann // *J.acoustic.soc.amer.* – 1978. – Vol.63, № 3. – P.974–977.
285. Changes in monoamine levels in mouse brain elicited by forced swimming stress and the protective effect of a new monoamine oxidase inhibitor / H.Miura, M.Naoi, D.Nakamura, T.Ohta et al.// *J. Neural Trans.* - 1993. - Vol.94. - P.175–189.
286. Chronic aircraft noise exposure, stressresponses, mental health and cognitive performance in school children / M.M.Haines, S.A.Stansfeld, R.F.S.Job et all. // *Psychol. Med.* – 2001. - Vol.31, №2. – P.256-277.
287. Community noise exposure and stress in children / G.W.Evans, P.Lercher, M.Meis et al. // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2001. – Vol.109, №3. – P.1023-1027.
288. Corrodi, H. Minor tranquilizers, stress, and catecholamine neurons. / Corrodi, H., Fuxe, K., Lidbrink, P., and Olson, L. // *Brain Res.* - 1971. - Vol.29. - P. 1–16.
289. De'Souza, E. B. Brain serotonin and catecholamine responses to repeated stress in rats/ E. B.De'Souza, G. R.Van Loon // *Brain Res.* - 1986. – Vol. 367. – P.77–86.
290. Deutch, A. Y. The determinants of stress-induced activation of the prefrontal cortical dopamine system. / A.Y.Deutch, R.H.Roth // *Prog. Brain Res.* - 1990.- Vol.85. – P.367–402.
291. Dunn, A. J. Changes in plasma and brain tryptophan, and brain serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid after foot shock stress/ A.J.Dunn // *Life Sci.* - 1988. – Vol.42. – P.1847–1853.
292. Effect of ischemia on known substrates and cofactors of the glycolytic pathway in brain. / O.H.Lowry, J.V.Passoneau, F.X.Hasselberger, D.W.Schulz. // *J. Biol. Chem.* - 1964. - Vol.239. - P.18-30.
293. Effect of stress on central catecholamine levels / M.Goldstein, A.Sauter, K.Ueta, K.Fuxe // *Usdin.* - 1980. Pages 47–52
294. Effects of stress on the metabolism of norepinephrine, dopamine and serotonin in

- the central nervous system of the rat. I. Modifications of norepinephrine turnover. / A.M.Thierry, F.Javoy, J.Glowinski, S.S.Kety // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1968. - Vol.163. - P.163–171.
295. Eleftherious, P.S. Industrial Noise and its effectson Human Hearing / P.S.Eleftherious //Appl. Acoust (UK). – 2002. – Vol.63, №1. – P.35-42.
296. Fumitaka, K. Cholinergic modulation of cortical function: A hypothetical role in shifting the dynamics in cortical network / K.Fumitaka //Neuroscience Research. – 2000. – Vol. 38. – P.19-26.
297. Gostal, D. Brainstem nitric oxide tissue levels correlate with anoxia-induced gasping activity in the developing rat. / D.Gostal, J.E.Torres. // Biol. Neonate. - 2001. - Vol.79. - № 22. - P.122-131.
298. Griefahn, B. Noise as health hazard (Germ) – Larm trifft nicht nur dieohren/ B.Griefahn / B.Griefahn //MMW – Fortschr. Med. – 2000. – Vol.142, №14. – P.26-29.
299. Influence of prenatal stress on contents of dopamine and serotonin in the brain rat of fetus / A.O.Poletaeva, J.C.Novikova, O.V.Torkunova, et al. // ISPNE International Society of Psychoneuroendocrinology 4th regional Congress “Stress and psychoendocrine changes the life cycles” June 15-17, 2006 Lithuania, Vilnius.
300. Intense noise – induced apoptosis in hair cells of guinea pig cochleae /Bo Hua Hu, W.Guo, Pei Ying Wang et al. // Acta otolaryngol. - 2000. - Vol. 120, №1. – P. 19-24.
301. Jeffrey R. Davis. Fundamentals of Aerospace Medicine /Jeffrey R. Davis, M.D. Robert Johnson, J. Stepanek. - Philadelphia, USA. - 2008. - 236 p.
302. Johnson, D.Z. The effects of high level infrasound / D.Z.Johnson // Proc.conf.low freq.noise vibr. – 1980. – P.38–48.
303. Johnson, D.Z. Various aspects of infrasound / D.Z.Johnson // Colloq. inter.CNRS. – Paris, 1974. – P.337–355.
304. Kosko, B. Stochastic resonance in noisy threshold neurons / B.Kosko, C.Mitaim // Neural netw. - 2003. - Vol. 16, n 5-6. - P. 755-761.
305. Kvetnansky, R. Catecholamines and stress: Recent advances, Elsevier/

- R.Kvetnansky, I. J.Kopin. - North-Holland: New York. – 1980. - 355 p.
306. Landstrom U., Lundstrom R., Bystrom M. Exposure of infrasound-perception and changes in wakefulness / U.Landstrom, R.Lundstrom, M.Bystrom // J.low freq. noise vibr. – 1983. – Vol.2, №1. – P.1–11.
307. Landstrom, U. Infrasonic threshold levels of physiological effects / U.Landstrom, M.Bystrom // J.low freq.noise vibr. – 1984. – Vol.3, №4. – P.167–173.
308. Landstrom, U. Occupational aspects of infrasound and whole body vibrations / U.Landstrom // Arh.hig.rada toksikol. – 1983. – Vol. 34. – P.287–293.
309. Lateralized changes in prefrontal cortical dopamine activity induced by controllable and uncontrollable stress in the rat. / J.N.Carlson, L.W.Fitzgerald, R.W.Keller Jr., S.D.Glick // Brain Res. - 1993. - Vol.630. - P.178–187.
310. Martin A. The equal energy concept applied to impulse noise/ A.Martin // Effects of noise on hearing in: Henderson D., Hamernik R.P., Dosanih D.S., Mills J.H. ed. - New York: Raven Press, - 1976. – P.421-449.
311. Maschke, C. The influence of stressure on biochemical reactions – A review of present scientific findins with noise/ C.Maschke, T.Rupp, K.Hecht //Int. J. Hyg. Enveron. Health. – 2000. – Vol.2003, №1. – P.45-53.
312. Matthies, H. Biochemical, electrophysiological and morphological correlates of bridhteness discrimination in rats / H.Matthies // Brain mechanisms in memory and learning: From the single neuron to man (Ed. M.A. Brazier). - New York, 1979. - P. 197-215.
313. Matthies, H. The biochemical bases of learning and memory / H.Matthies // Life Sci. - 1974. - Vol. 15. - P. 2017 - 2031.
314. McBride, D.I. Audiometric noth as sign of noise induced hearing loss/ D.I.McBride, S.Williams// Occup. Environ. Med. – 2001. – Vol.58. - №1. – P.46-51.
315. Meister, E.A. The impact of commercial – aircraft noise on human health: A neighbor hood study in Metropolitan Minnesota/ E.A.Meister, R.J. Donatell //J. Environ Health. – 2002. – Vol.63, №4. – P.9-15.
316. Mohr, G.C. Effects of low frequency and infrasonic noise on man. / G.C.Mohr, J.N.Cole, E.Guild //Aerosp. Med. - 1965. - Vol.36(9). - P.817-824.

317. Muscarinic agonists modulate spontaneous and evoked unit discharge in auditory cortex of cat/ T.M.McKenna, J.H.Ashe, G.K.Hui, N.M.Weinberger // Synapse. - 1988. - Vol. 2. - P. 54–68.
318. Nakamura, S. Axonal sprouting of noradrenergic locus coeruleus neurons following repeated stress and antidepressant treatment./ S.Nakamura // Prog. Brain Res. - 1991. - Vol.88. - P.587–598.
319. Occupational exposure to noise and the attributable burden of hearing difficulties in Great Britain / K.T.Palmer, M.Y.Griffin, H.E.Syddal et al. //Occup. Environ. Med. – 2002. – Vol.59, №9. – P.634-639.
320. Otero Losada, M.E. Acute stress and GABAergic function in the rat brain. / M.E. Otero Losada // Br. J. Pharmacol. - 1989. Vol.96. - P.507–512.
321. Phase Features of Man and Animals Reaction to Infrasound Effect / B. J.Fraiman, A.S.Faustov, A.N.Ivannikov, V.I.Pavlov // Second International Congress on Recent Developments in Air- and Structure-Borne Sound and Vibration (2nd) Held in Auburn University, Alabama on 4-6 March 1992, Auburn University, USA. – 1992. – Vol. 2. - P.811-814
322. Piercy, J.E. Physiological noise and its influence on vibrotactile perception thresholds / J.E.Piercy, A.J.Brammer, W.Taylor // Scand.J.Work environ.health. – 1986. – Vol.12, № 4. – P.417- 419.
323. Price, G.R. Auditory hazard from ourbog exposure/ G.R.Price, J.T.Kalb //J.Acoust. Soc. Am. – 1999. – Vol.106, №5. – P.2629-2637.
324. Quercy, J.V. Protection of ground personnel against the noise of jet aircraft engines. / J.V.Quercy// Arch. Mal. Prof. - 1966. - Vol.27 (6). - P. 537-41.
325. Raynaud’s phenomenon vibrator induced white finger and difficulties in hearing / K.T.Palmer, M.J.Griffin, H.E.Syddal et al. //Occup. Environ. Med. – 2002. – Vol.59., №9. – P.640-642.
326. Roth, K.A. Epinephrine, norepinephrine, dopamine and serotonin: differential effects of acute and chronic stress on regional brain amines. / K.A.Roth, I.M.Mefford, J.D.Barchas // Brain Res. - 1982. - Vol.239. - P.417–424.

327. Shute, C.C.D. Cholinergic and monoaminergic pathways in the hypothalamus / C.C.D.Shute, P.R.Lewis // Brit. Med. Bull., 1966. – Vol.22. – № 3. – P.221-226.
328. Sillito, A.M. The influence of GABAergic inhibitory processes on the receptive field structure of X and Y cells in cat dorsal lateral geniculate nucleus (dLGN). / A.M.Sillito, J.A.Kemp // Brain Res. - 1983. - Vol. 289. - P. 143–155.
329. Stress-induced activation of the hippocampal cholinergic system and the pituitary-adrenocortical axis. / G.M.Gilad, B.D.Mohan, Y.Finkelstein, B.Koffler, et al. // Brain Res. - 1985. – Vol.347. P.404–408.
330. Stress-induced enhancement of auditory Startle: on animal model of posttraumatic stress disorder / T.Garrick, N.Morrow, A.Y.Shalev, S.Eth //Psychiatry. – 2001 – Vol.64, №4. – P.346-354.
331. Sunanda, B.S. Restraint Stress-Induced Alterations in the Levels of Biogenic Amines, Amino Acids, and AChE Activity in the Hippocampus / B.S.Sunanda, P.S.Shankaranarayana, T.R.Raju //Neurochemical Research. - 2000. -Vol. 25, №12. - P.1547-1552
332. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: A meta-analysis / E.F.M.Von Kempen, H.Kruze, H.C.Boshuizen et al. //Environ. Health perspect. – 2002. – Vol.110, №3. – P.307-317.
333. The effect of noise on serum and urinary magnesium and catecholamines in humans / F.Mocci, P.Canalis, P.A.Tomasi et al. // Occup. Med. – 2001. – Vol. 51, № 1. – P. 56-61.
334. The importance of “temporal pattern in traumatic impulse noise exposures / R.Danielson, D.Henderson, M.A.Gratton et al. //J.Acoust. Soc. Am. – 1991. – Vol.90, №1. – P.209-218.
335. Tremblay, K. Electrophysiological studies of acetylcholine and the role of the basal forebrain in the somatosensory cortex of the cat. II Cortical neurons excited by somatic stimuli / K.Tremblay, R.A.Warren, R.W.Dykes // J. Neurophysiol. - 1990. - Vol. 64. - P.1212–1222.

336. Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat / S.Pellow, P.Chopin, S.E.File, M.Briley // *Neurosci. Methods.* - 1985. - Vol. 14. - P. 149-167.
337. Zimmerman, G. Termination and beyond: acetylcholinesterase as a modulator of synaptic transmission / G.Zimmerman, H.Soreq // *Cell Tissue Res.* - 2006. - Vol. 326. - P. 655-669.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

| | |
|---|----------|
| Рисунок 1. Камера динамического давления. | стр.48 |
| Рисунок 2. Перераспределение активности АХЭ в подкорковых структурах мозга крыс..... | стр. 60 |
| Рисунок 3. Перераспределение активности АХЭ в коре головного мозга | стр. 60 |
| Рисунок 4. А - брыжейка интактного животного; Б - Брыжейка животного, подвергнутого воздействию НЧАК. | стр. 63 |
| Рисунок 5. Изменение временных характеристик ареколинового тремора в условиях одновременного воздействия НЧАК | стр. 76 |
| Рисунок 6 Длиннолатентный слуховой вызванный потенциал кролика в норме | стр. 100 |
| Рисунок 7 - Длиннолатентный слуховой вызванный потенциал кролика, подвергнутого воздействию НЧАК. | стр. 101 |