

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

НЕЙРОНАУКИ

**ВЛИЯНИЕ СТИМУЛЯЦИИ ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ ЯДЕР  
НА НЕЙРОНЫ НИЖНЕГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО ЯДРА  
ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВИБРАЦИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ  
И ВВЕДЕНИЯ ОБОГАЩЕННОГО ПРОЛИНОМ ПЕПТИД-1**

© С. Г. Саркисян,<sup>1</sup> В. А. Чавушян,<sup>2</sup> В. С. Каменецкий,<sup>2</sup> С. М. Минасян,<sup>1</sup>  
К. В. Мелкумян,<sup>1</sup> Дж. С. Саркисян<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ереванский государственный университет, Ереван, Армения

<sup>2</sup> Институт физиологии им. Л. А. Орбели НАН РА, Ереван, Армения

E-mail: susi.sar@rambler.ru

Нарушения вестибулярной функции после вибрационного воздействия в значительной степени обусловлены адаптационно-приспособительными изменениями нейромедиаторных процессов, урегулирование которых возможно эндогенными факторами, в частности, гипоталамическим обогащенным пролином пептидом. На крысах линии Альбино исследовали синаптическую активность одиночных нейронов нижнего вестибулярного ядра при высокочастотной стимуляции паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса в условиях вибрационного воздействия и системного применения обогащенного пролином пептид-1. Постстимульная спайковая активность нейронов нижнего вестибулярного ядра в норме проявлялась в основном в виде тетанической потенциации, а после вибрационного воздействия в виде посттетанической потенциации. Сочетание вибрационного воздействия с применением обогащенного пролином пептид-1 восстанавливает соответствующий норме баланс возбуждающих и тормозных постстимульных реакций и повышает уровень выживаемости нейронов нижнего вестибулярного ядра.

*Ключевые слова:* нижнее вестибулярное ядро, вибрационное воздействие, одиночная нейрональная активность, высокочастотная стимуляция, паравентрикулярное и супраоптическое ядра гипоталамуса, обогащенный пролином пептид-1

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 101. № 5. С. 000—000. 2015

S. H. Sarkisyan,<sup>1</sup> V. A. Chavushyan,<sup>2</sup> S. M. Minasyan,<sup>1</sup> K. V. Melkumyan,<sup>1</sup> V. S. Kamenecki,<sup>2</sup> J. S. Sarkissian.<sup>2</sup> THE EFFECTS OF THE STIMULATION OF HYPOTHALAMIC NUCLEI ON THE INFERIOR VESTIBULAR NUCLEUS AFTER LONG-TERM VIBRATION ACTION AND ADMINISTRATION OF PROLINE RICH PEPTIDE-1. <sup>1</sup> Department of Human and Animal Physiology, Yerevan State University, Yerevan, Armenia; <sup>2</sup> Orbeli Institute of Physiology NAS RA, Yerevan, Armenia; e-mail: susi.sar@rambler.ru.

Vestibular dysfunctions after vibration action in a considerable degree by adaptive-adjustment changes of neurotransmitter processes are determined and regulation of which is possible by endogenous factors, particularly hypothalamic proline rich peptide-1. On Albino rats synaptic changes in single neurons of the inferior vestibular nucleus during high-frequency stimulation of hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei in condition of vibration action and systemic

use of proline rich peptide-1 were studied. The poststimulus spike activity of inferior vestibular nucleus neurons in norm was manifested mainly in the form of tetanic potentiation and posttetanic potentiation after vibration action. The combination of vibration action and proline rich peptide-1 restores the true balance of excitatory and inhibitory poststimulus reactions and increased level of survival the inferior vestibular nucleus neurons.

*Key words:* inferior vestibular nucleus, vibration action, single neuronal activity, high-frequency stimulation, hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei, proline rich peptide-1.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 101. N 5. P. 000—000. 2015

Вестибулярная система является инстанцией взаимодействия многочисленных афферентных и эфферентных путей, связывающих ее с корой и рядом подкорковых структур [3, 5, 10]. На уровне вестибулярных ядер показана конвергенция вестибулярных, зрительных и сомато-сенсорных афферентных путей [22].

Известно, что вибрационная болезнь может возникнуть даже при слабых вибрационных воздействиях, поражая нервную, сердечно-сосудистую и двигательную системы. При продолжительном вибрационном воздействии наблюдаются нарушения функций вестибулярного анализатора, проявляющиеся в форме субъективных жалоб на головокружение, нарушение координации движений [4]. Вибрационное воздействие приводит к нарушению центральных механизмов контроля не только вестибуло-окулярных, но и вестибуло-вегетативной системы, в том числе к изменению гипоталамо-вестибулярных взаимоотношений, связанных, в частности, с супраоптическим (СОЯ) и паравентрикулярным (ПВЯ) ядрами гипоталамуса. В качестве патогенетически обоснованного корректора нарушений гипоталамо-вестибулярного звена могут выступать гипоталамические нейро модуляторы пептидной природы, в частности обогащенный пролином пептид.

Коррекция функций на основе использования эндогенных нейрогуморальных факторов пептидной природы может явиться принципиально новым подходом в решении проблемы регуляции деятельности центральной нервной системы при патологии. Ранее учитывая универсальность нейропротекторных свойств семейства обогащенных пролином пептид, продуцируемых нейросекреторными клетками ПВЯ и СОЯ [12], на нейронах верхнего вестибулярного и нижнего вестибулярного (НВЯ) ядер авторы изучили протекторную эффективность обогащенного пролином пептид-1 при де лабиринтации [6, 7]. В настоящей работе на модели вибрационного воздействия проведено исследование параметров импульсной активности нейронов НВЯ, вызванной стимуляцией ПВЯ и СОЯ, а также представлены морфогистохимические данные о состоянии НВЯ в условиях применения обогащенного пролином пептид-1.

## МЕТОДИКА

На крысах линии Альбино исследовали гипоталамо-вестибулярные связи посредством билатерального отведения вызванной спайковой активности одиночных нейронов НВЯ на высокочастотную стимуляцию (ВЧС) ПВЯ и СОЯ. Эксперименты проводили в 3 сериях: 1) на интактных крысах (контроль); 2) крысах, подверженных предварительному длительному вибрационному воздействию (15 дней, ежедневно по 2 ч) на вибростенде (частотой 60 Гц, амплитудой колебаний 0.4 мм); 3) на животных, которым в первые 2 дня 15-дневного вибрационного воздействия за 2 ч до вибрационной экспозиции вводили внутримышечно 0.05 мг/кг обогащенного пролином пептид-1.

В остром эксперименте животных обездвигивали 1%-ным раствором дитилина (25 мг/кг в/б), переводили на искусственное дыхание и фиксировали череп в стереотаксическом аппарате. Раздражение ПВЯ и СОЯ осуществлялось биполярными concentрическими электродами с межэлектродным расстоянием 0.5—0.8 мм, диаметром кончика 30 мкм. Стереотаксически ориентированный стеклянный микроэлектрод с кончиком 1—2 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, вводили в НВЯ для регистрации импульсной активности одиночных нейронов на ВЧС (прямоугольными толчками тока длительностью 0.05 мс, амплитудой 0.12—0.18 мВ и частотой 100 Гц на протяжении 1 с) ПВЯ и СОЯ с ипсилатеральной (и) и контралатеральной (к) стороны. Отводящий и раздражающий электроды вводили согласно стереотаксическим координатам по атласу [19]. On-line регистрацию производили на основе программы, обеспечивающей селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации, с последующим выводом «растеров» пре- и постстимульного спайкинга от множества нейронов, а также диаграмм усредненной частоты спайков (разработчик В.С. Каменецкий). Импульсный поток подвергался программному многоуровневому математическому анализу. Для избираемых сравниваемых групп спайкинга нейрональной активности строили суммированные и усредненные перистимульные (PETH Average) гистограммы и гистограммы частоты (Frequency Average). Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок — двухвыборочный критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 19 секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность — z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Для гистохимического исследования соответствующие участки мозга крыс 1—2 дня фиксировали в 5%-ном нейтральном формалине, приготовленном на фосфатном буфере. Фронтальные замороженные срезы (40—50 мМ) НВЯ обрабатывали методом выявления активности  $Ca^{2+}$ -зависимой кислой фосфатазы, разработанным Меликсетян И. Б. [2]. После промывки срезы проявляли в 3%-ном растворе сульфида натрия и заключали в канадский бальзам.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В электрофизиологическом изучении исследован характер реакций 122 нейронов НВЯ интактных животных, представленный в виде тетанической и посттетанической потенциации, а также тетанической и посттетанической депрессии. В правостороннем НВЯ были зарегистрированы 70, а в левостороннем — 52 единицы, из которых ареактивными на стимуляцию ПВЯ и СОЯ были 1.4 и 1.9 % соответственно. Из числа ответоспособных нейронов (69 единиц) правостороннего НВЯ на стимуляцию контралатерального ПВЯ (к-ПВЯ) и ипсилатерального СОЯ (и-СОЯ) мономодальный характер реакций (на стимуляцию одного из ядер) проявили 15 единиц (21.7 %), остальные

54 нейрона отвечали на стимуляцию обеих гипоталамических ядер (бимодальный характер реакций). Большинство бимодальных нейронов (47.8 %) обладали однонаправленными возбuditельно-возбuditельными или депрессорно-депрессорными эффектами. Разнонаправленные реакции (возбuditельно-депрессорные и депрессорно-возбuditельные) выявлены у 21 нейрона (30.4 %). Из 51 реактивных нейронов левостороннего НВЯ на стимуляцию и-ПВЯ и к-СОЯ мономодальными оказались соответственно 4 (7.8 %), а 47 (66.6 %) нейронов были бимодальными с преобладанием разнонаправленных эффектов и только 13 единиц (25.5 %) проявляли однонаправленные эффекты.

Анализ характера реакций нейронов правостороннего НВЯ на тетаническую стимуляцию к-ПВЯ и и-СОЯ выявил: одинаковый уровень тетанической потенции (31.9 %), посттетанической потенции — (18.8 и 21.7 % соответственно), посттетанической депрессии — (20.3 и 23.2 % соответственно). При стимуляции и-ПВЯ и к-СОЯ в левостороннем НВЯ распределение ответов по типу реакций таково: посттетанической потенции — 37.2 и 23.5 %, посттетанической депрессии — 23.5 и 31.3 %, посттетанической депрессии + посттетанической потенции — 11.7 и 27.4 % соответственно.

Таким образом, в норме (рис. 1) при ВЧС к-ПВЯ преобладают возбuditельные реакции (59.4 %), а депрессивные составляют 24.7 %. При ВЧС и-ПВЯ процент возбuditельных и тормозных реакций составляет по 47 %, а при ВЧС и-СОЯ возбuditельные — 60.9 %, тормозные — 33.3 %. При ВЧС к-СОЯ возбuditельные ответы зарегистрированы в 35.3 % нейронов, а тормозные — в 62.7 % нейронов НВЯ (рис. 1).

После 15-дневного вибрационного воздействия в правостороннем НВЯ зарегистрировано 60 нейронов, в левостороннем — 55, из которых на гипоталамическую стимуляцию ареактивными были 3.3 % и 1.8 % единиц, соответственно. После длительного вибрационного воздействия при (ВЧС) гипоталамических ядер в нейронах правого НВЯ из числа реактивных единиц выявлены мономодальные единицы при стимуляции к-ПВЯ, и-СОЯ (6.9 и 3.4 % соответственно), бимодальные нейроны были представлены 52 единицами, в характере реакций которых однонаправленный тип наблюдался у 39.6 %, а разнонаправленный — у 50.0 % клеток. В левостороннем НВЯ при ВЧС и-ПВЯ и к-СОЯ мономодальные ответы проявляли 3.7 % и 11.1 % нейронов соответственно. Количество бимодальных клеток было 46, из которых однонаправленный тип был представлен у 29.6 %, а нейроны, отвечающие разнонаправленными реакциям составляли 55.5 %.

В нейронах правостороннего НВЯ при стимуляции к-ПВЯ выявлены: преобладание посттетанической депрессии (51.7 %) наряду с посттетанической потенцией (24.2 %), тетанической потенцией (8.7 %). При стимуляции и-СОЯ преобладала посттетаническая депрессия (32.7 %) наряду с посттетанической потенцией (29.3 %), тетанической потенцией (12.1 %), посттетанической депрессией+посттетанической потенцией (8.6 %). Активность нейронов левостороннего НВЯ на стимуляцию и-ПВЯ проявилась в виде посттетанической депрессии (у 35.1 % клеток), посттетанической потенции (27.7 %), тетанической депрессии+посттетанической потенции (14.8 %). На стимуляцию к-СОЯ зарегистрирована посттетаническая депрессия у 42.6 % клеток, посттетаническая потенция у 24.1 %, тетаническая потенция+посттетаническая потенция у 9.3 % нейронов. Иными словами, в серии вибрационного воздействия по сравнению с нормой выявлен высокий процент реакций посттетанической депрессии как на стимуляцию ПВЯ, так и СОЯ (рис. 2). В нейронах правостороннего НВЯ при стимуляции

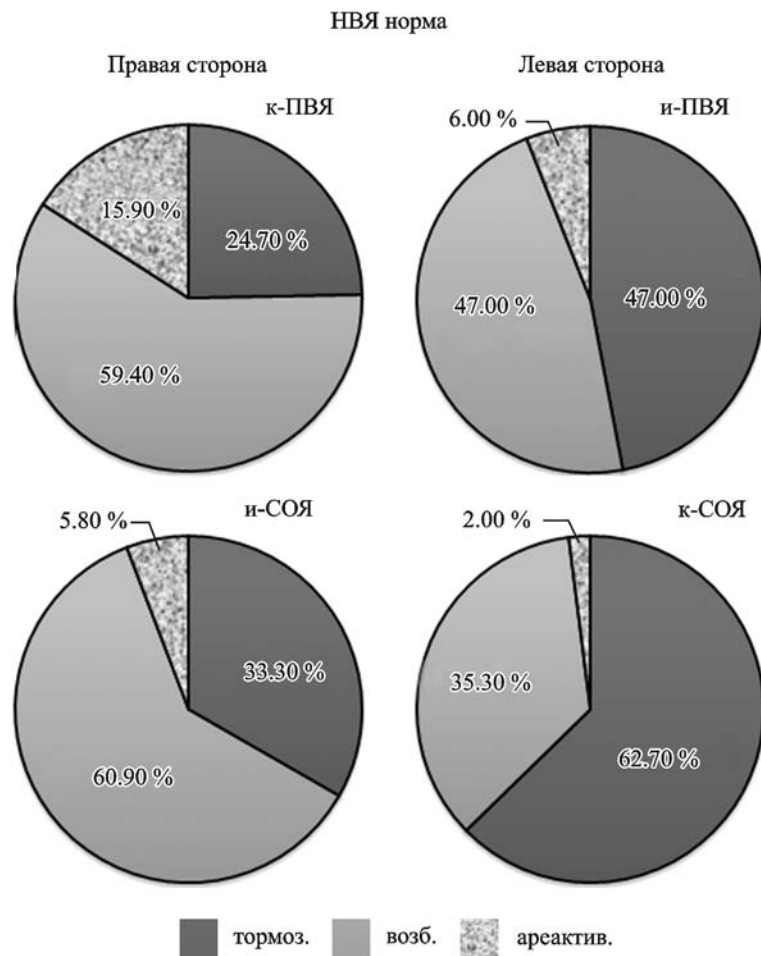


Рис. 1 Долевое соотношение (%) тормозных, возбудительных и ареактивных типов ответов нейронов НВЯ правостороннего и левостороннего ядер на ВЧС гипоталамических ядер в норме.

и-ПВЯ — паравентрикулярное ядро ипсилатеральной по отношению к регистрирующему электроду стороны, к-ПВЯ — то же контралатеральной стороны, и-СОЯ — супраоптическое ядро ипсилатеральной по отношению к регистрирующему электроду стороны, к-СОЯ — то же контралатеральной стороны; тормоз. — тормозный тип ответов, возб. — возбудительный тип ответов, ареактив. — ареактивность на ВЧС.

к-ПВЯ значительно выражены депрессорные эффекты (58.5 %), в то время как возбудительные — составляли 38.1 %. При стимуляции и-СОЯ выявлено почти одинаковое соотношение возбудительных (48.3 %) и депрессорных (44.7 %) реакций. В нейронах левостороннего НВЯ при ВЧС и-ПВЯ и к-СОЯ выявлен высокий процент депрессивных ответов (57.4 % и 61 % соответственно), в то время как возбудительные ответы соответственно составляли 31.5 % и 35.3 % (рис. 2, А). Анализ перистимульных диаграмм средней частоты спайков (рис. 2, Б) согласно соотношению  $M_{ВЧС}/M_{ПРЕ}$  и  $M_{ПРЕ}/M_{ВЧС}$  (рис. 2) определяет выраженность тетанической потенциации и тетанической депрессии соответственно и указывает на слабое учащение и урежение спайков на время ВЧС в группе животных с вибрационным воздействием.



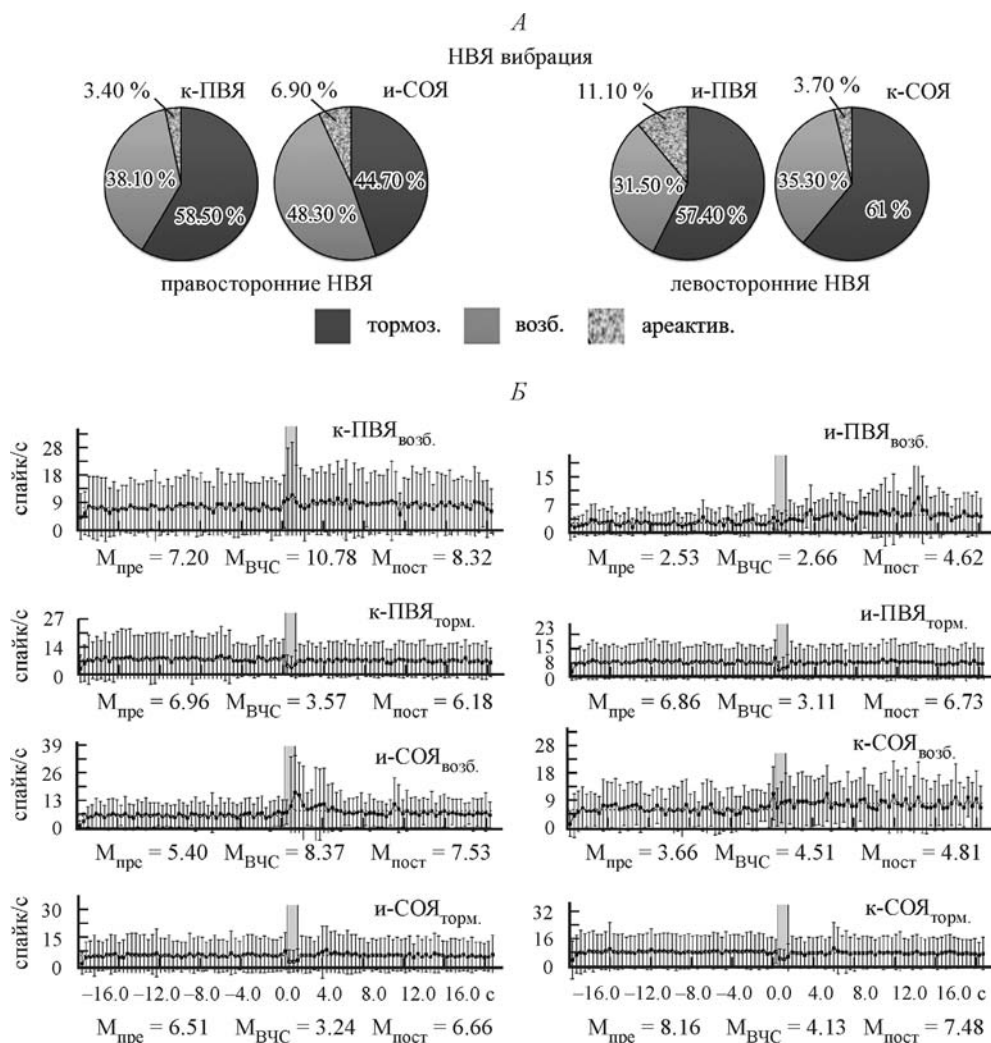


Рис. 2. А — долевое соотношение (%) тормозных, возбуждающих и ареактивных типов ответов нейронов НВЯ на ВЧС гипоталамических ядер, в группе «вибрация»; Б — перистимульные диаграммы средней частоты спайков, построенные на основе усреднения пре- и постстимульной спайковой активности всего массива единичных нейронов НВЯ группы «вибрация», проявляющих возбуждающие (возб.) / тормозные (торм.) ответы при ВЧС ПВЯ / СОЯ гипоталамуса. Снизу указаны цифровые значения средней частоты (спайк/с) в реальном времени 20 с до ( $M_{\text{пре}}$ ) и 20 с после ( $M_{\text{пост}}$ ) ВЧС, включая временной отрезок ВЧС ( $M_{\text{ВЧС}}$  в течение 1 с).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

В следующей серии экспериментов животным параллельно с вибрационным воздействием в первые 2 дня вводили обогащенный пролином пептид-1. Зарегистрированы и проанализированы 65 клеток НВЯ (35 в правостороннем НВЯ и 30 в левостороннем НВЯ), из которых на гипоталамическую стимуляцию ареактивными оказались соответственно 11.4 % и 3.3 % нейронов. Из числа реактивных нейронов правостороннего НВЯ мономодальными были 25.8 % и отвечали на стимуляцию и-СОЯ 22.6 % нейронов, а к-ПВЯ — 3.2 %

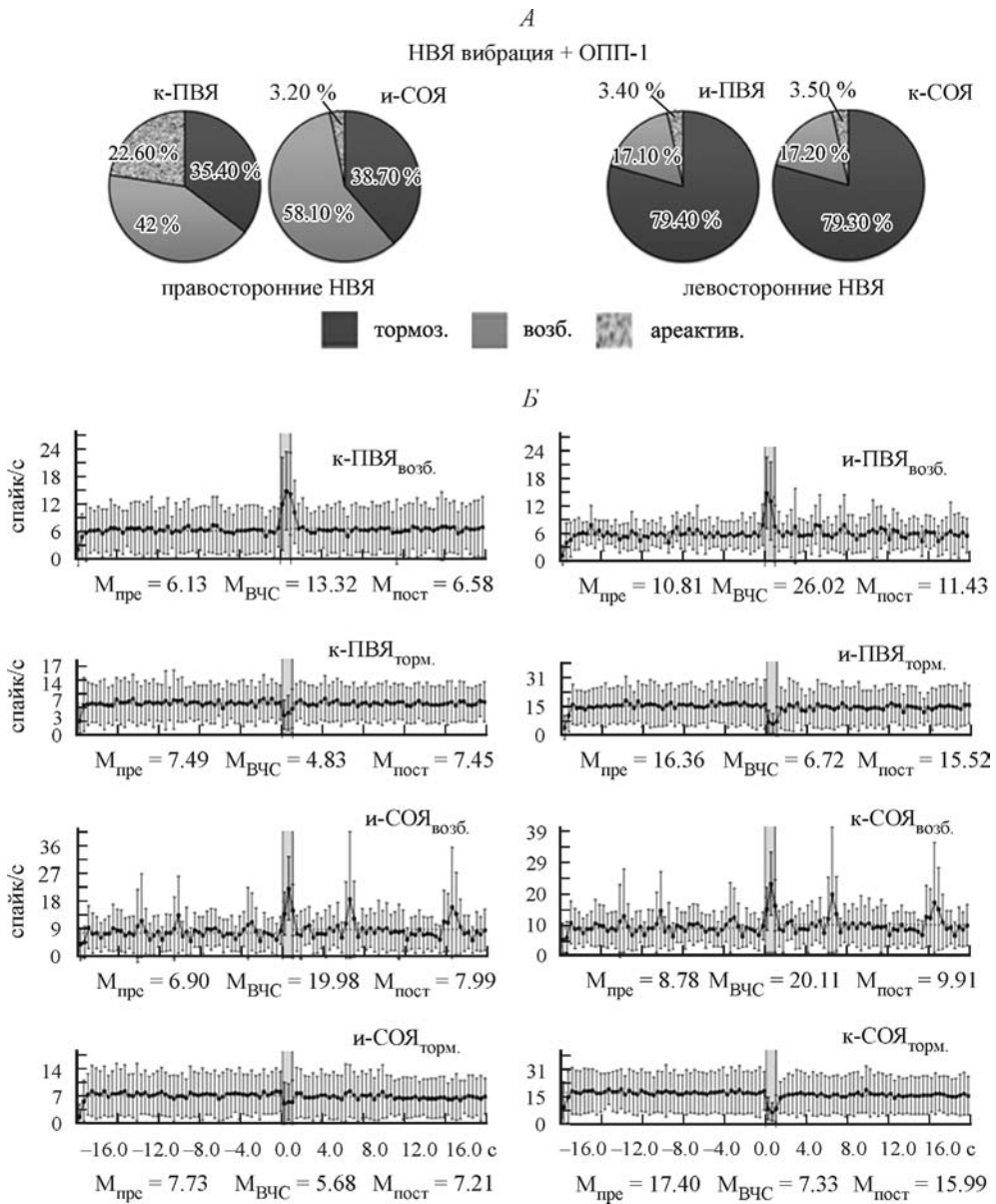


Рис. 3. А — долевое соотношение (%) тормозных, возбудительных и ареактивных типов ответов нейронов ПВЯ на двустороннюю ВЧС гипоталамических ядер в группе вибрация + ОПП-1; Б — перистимульные диаграммы средней частоты спайков, построенные на основе усреднения пре- и постстимульной спайковой активности всего массива единичных нейронов, проявляющих возбудительные (возб.) / тормозные (торм.) ответы при высокочастотной стимуляции (ВЧС) ПВЯ / СОЯ ядер гипоталамуса. Снизу указаны цифровые значения средней частоты (спайк/с) в реальном времени 20 с до ( $M_{\text{пре}}$ ) и 20 с после ( $M_{\text{пост}}$ ) ВЧС, включая временной отрезок ВЧС ( $M_{\text{ВЧС}}$  в течение 1 с).

Обозначения те же, что и на рис. 1.

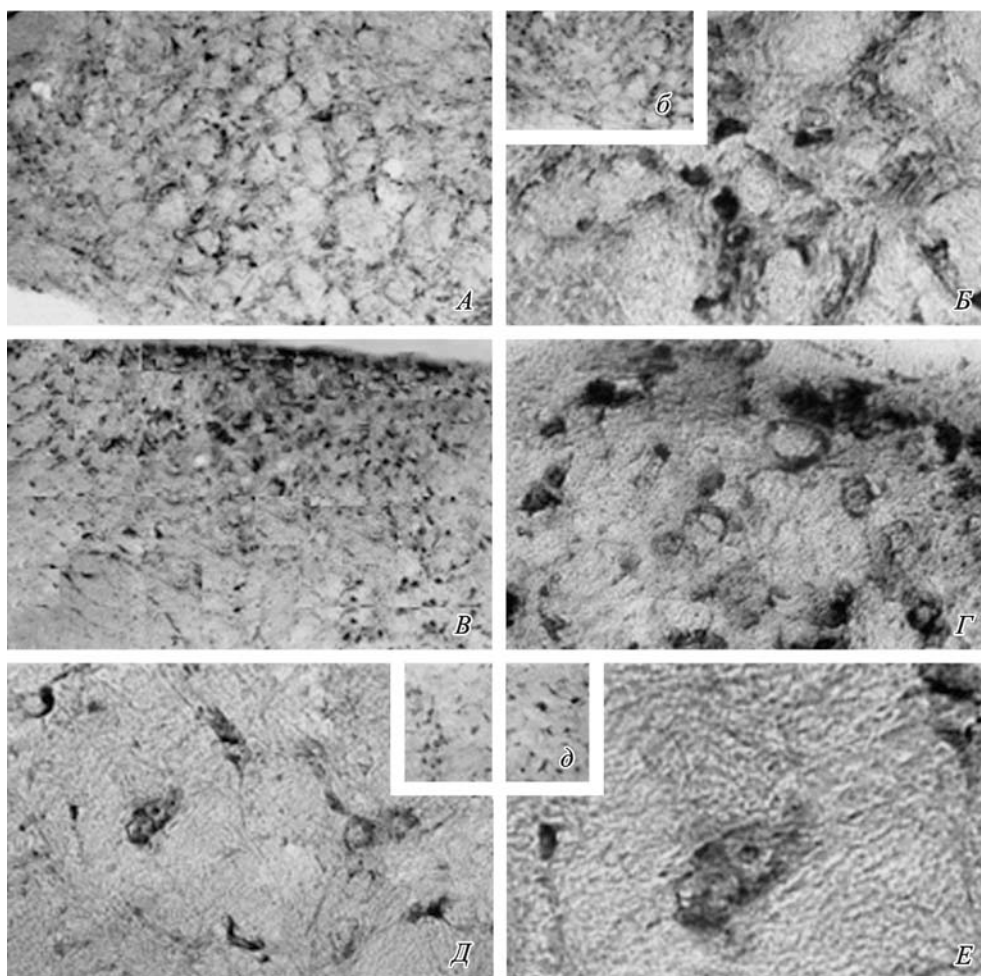


Рис. 4. Микрофотографии нейронов НВЯ мозга подверженных вибрации крыс под воздействием ОПП-1 (А—Е). Увеличение: ок. 10, об. 6.3 (В); 10(А, б); 16(в); 40 (Б, Г, Д); 100 (Е).

нейронов. Бимодальные нейроны представлены в большинстве разнонаправленными эффектами (41.9 %) и только 32.3 % клеток имели однонаправленный тип реакций. При стимуляции и-ПВЯ и к-СОЯ из реактивных левосторонних нейронов НВЯ только 6.9 % были мономодальными. Разнонаправленный эффект выявлен у 44.8 %, а однонаправленные реакции — у 48.3 %. В норме при ВЧС и-СОЯ и к-СОЯ было обнаружено реципрокное доминирование возбудительных (60.9 % и 33.3 % соответственно) и депрессорных реакций (35.3 % и 62.7 % соответственно), а на ВЧС иПВЯ процент возбудительных и депрессивных реакций представлен в равном соотношении (по 47 %). При ВЧС к-ПВЯ доминирует возбудительный эффект (59.4 %), а тормозной составляет 24.7 %. В условиях комбинирования вибрационного воздействия с системным введением обогащенного пролином пептид-1 доминирование возбудительных эффектов обнаружено при ВЧС и-СОЯ (58.1 %), к-СОЯ (79.3 %), и-ПВЯ (79.4 %), за исключением к-ПВЯ (42 %) (рис. 3, А). Анализ выраженности тетанической потенциации и тетанической депрессии, определяемой согласно соотношению  $M_{ВЧС}/M_{ПРЕ}$  и  $M_{ПРЕ}/M_{ВЧС}$  на перисти-



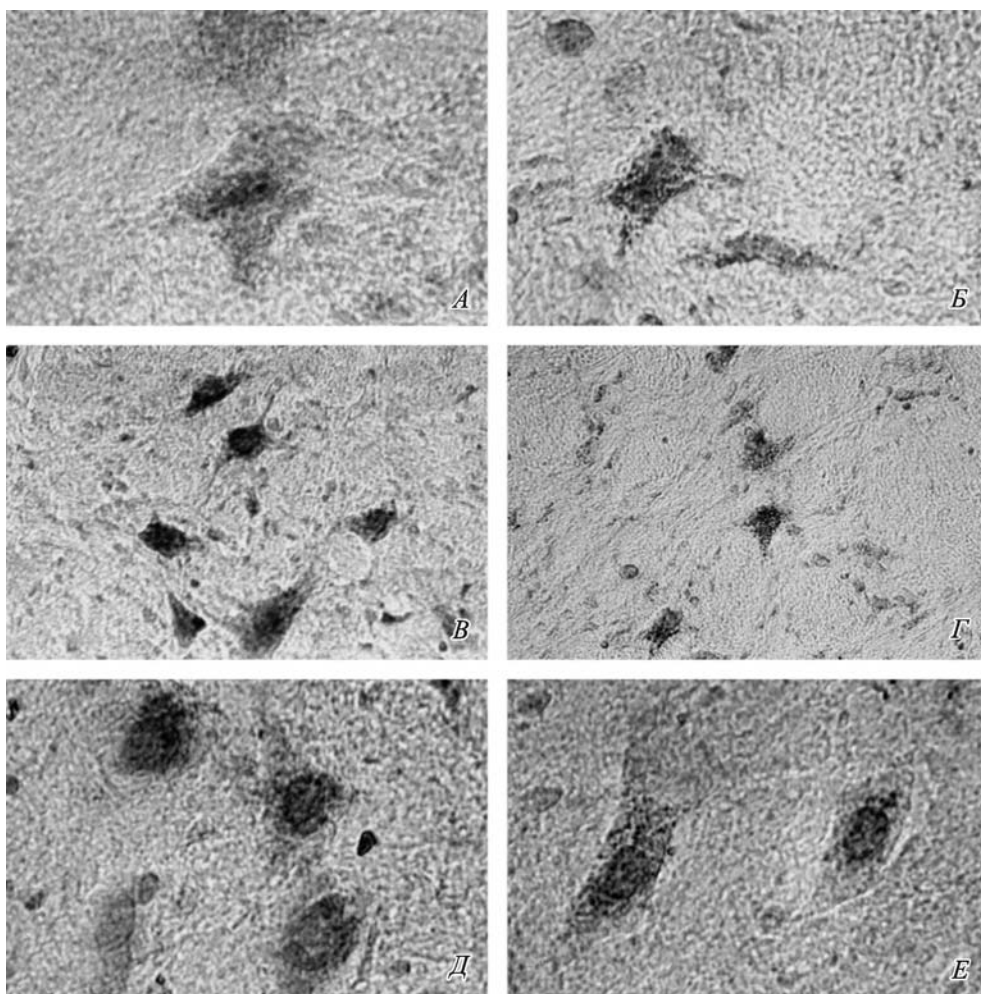


Рис. 5. Микрофотографии нейронов НВЯ в группе вибрация + ОПП-1 (А—Е) демонстрируют снижение ферментной активности в перикарионах и усиление процессов фосфорилирования в ядрах нейронов. Увеличение: ок. 10, об. 40 (В, Г); 100 (А, Б, Д, Е).

мульных диаграммах средней частоты спайков (рис. 3, Б), указывает на соответствующий норме уровень учащения и урежения спайков на время ВЧС в группе, вибрационное воздействие+обогащенный пролином пептид-1.

*Гистохимическое изучение.* Нервные клетки под воздействием вибрации претерпевают изменения, характерные для раздраженных нейронов и чреватые тяжелыми последствиями [20]. Согласно нашим ранним исследованиям в ответ на вибрацию характерна стереотипная реакция нейроглии, которой присуща важная роль в обменных процессах нервной ткани. Реактивное свойство глиальных элементов при данном патогистологическом состоянии выражается в гипертрофии ядер глиальных клеток и изменений в форме пролиферативных процессов. Местами отмечаются изменения ядер, характерные для начальных регрессивных процессов. Результаты настоящих исследований свидетельствуют, что обогащенный пролином пептид-1 предотвращает вредоносное воздействие вибрации. Выявляются единичные ядра глиальных кле-

ток, отсутствуют прогрессирующие гипертрофические изменения в форме пролиферативных процессов (рис. 4). Перикарионы окрашены весьма слабо, что указывает на снижение фосфатазной активности, осадок фосфата свинца в перикарионах крупно-глыбчатый (рис. 5). Ядра большинства нервных клеток увеличены, внутренний рисунок выступает отчетливее у интактных крыс. Ядро резко ограничено от цитоплазмы выраженной мембраной. Важно отметить, что во всех нейронах ядра занимают центральное расположение (рис. 5), однако резкое усиление фосфатазной активности в ядрах некоторых нейронов указывает на их резкую активацию. Наличие высокой ферментной активности в ядре нейрона также может указывать на наличие фосфорилирования, как одного из путей, предшествующих формированию стресс-зависимого пептида c-Fos [17, 18]. Таким образом, обогащенный пролином пептид-1 предотвращает вредное воздействие вибрации, задерживает прогрессирующую пролиферацию нейроглии. Среди набухших нейронов встречаются клетки с нормальной морфологией, свидетельствующей об их резистентности.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представляет интерес тот факт, что наибольшее количество меченых катехоламинэргических клеток в ПВЯ гипоталамуса и наибольшая плотность распределения последних наблюдалась с испилатеральной стороны [1]. Возникающие в поствибрационный период нарушения вестибулярной функции в значительной степени обусловлены включением мощной адаптационно-приспособительной системы. Представляет особый интерес активация ГАМК-ергической системы в вестибулярных ядрах в качестве важнейшего механизма нейромедиаторной адаптации при вибрации [15]. Поствибрационные изменения в характере реакции нейронов вестибулярных ядер в настоящем исследовании при тетанической стимуляции гипоталамических СОЯ и ПВЯ, возможно, определяются пре- и постсинаптической активностью тормозных (ГАМК) и возбуждающих (глутамат) входов к нейронам гипоталамических ядер. Ограничению отрицательных эффектов вибрационного стресса способствует усиление активации ГАМК-ергических интернейронов, образующих тормозные синапсы на дендритах клеток гипоталамических ядер [8].

*Морфо-гистохимические* данные настоящего изучения в группе животных с вибрационным воздействием свидетельствуют о морфо-функциональных изменениях НВЯ, характерных для первично раздраженных нейронов, чреватых тяжелыми последствиями. У некоторых нейронов на довольно отдаленном от тела расстоянии прослеживаются отростки с редкими ответвлениями в данной плоскости сечения (рис. 4, Г, Д). Указанные патологические сдвиги в нейронах приводят к реакции сателлитной нейроглии. Как было отмечено в результатах исследования, часто в краевых областях цитоплазмы и на отростках обнаруживаются сателлитные глиоциты (рис. 4, Б, Г, Д), ядра которых наподобие узлов охватывают сомю и отростки нервной клетки (рис. 4, Е). Вероятно, в данном случае проявляется защитная реакция глиоцитов в отношении нейронов, что соотносится с современным представлением о существовании тесного взаимодействия нейрона и глиоцита как интегральной единицы, поскольку реакции сателлитной нейроглии придается большая важность в обменных процессах нервной ткани [21]. Наблюдаемое снижение ферментной активности в перикарионах нейронов НВЯ происходит в результате расстройств обменных процессов, а активированные ядра нейронов являются следствием их динамической реорганизации в ответ на стрессовую ситуацию

[11]. Оценка действенности различных нейропротекторов против травматического повреждения позволяет полагать, что обогащенный пролином пептид-1 выгодно отличается используемой дозой и эффективностью восстановления. Здесь уместно отметить, что выявленная при изучении локализации иммуномодуляторов мозга IphF-Ir (иммунореактивность к иммунофилин-фрагменту) в нервных структурах мозга в целом и в гипоталамических ядрах-продуцентах обогащенного пролином пептида в частности, а также в тканях и клетках иммунной системы явилась морфологическим подтверждением предполагаемой иммунокомпетентности нейросекреторных клеток гипоталамуса и участия таковых в процессах регулирования иммунных ответов в двусторонних взаимодействиях нервной и иммунной систем («эндокринная иммунная система мозга») [12]. Иммунофилин выявлен в нейросекреторном гипоталамусе [14]. Поэтому, с большой долей вероятности можно утверждать, что в этом отношении обогащенный пролином пептид-1 является одним из наиболее действенных препаратов.

Применение обогащенного пролином пептид-1 в условиях вибрационного воздействия, по-видимому, предотвращает дисбаланс тормозной и возбудительной систем. Представленные результаты согласуются с данными о модуляторном действии глицина и ГАМК на нейротрансмиттерную передачу в вестибулярных ядрах [9], а также влиянии обогащенного пролином пептида на активность системы нейромедиаторных аминокислот глутамин-глутамат-ГАМК [16].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Дорошенко Н. З., Майский В. А., Карцева А. Г. Катехоламинергические нейроны. Докл. АН СССР. 282 (1) : 232—236. 1985.
- [2] Меликсетян И. Б. Выявление активности  $Ca^{2+}$  зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология. 131(2) : 77—80. 2007.
- [3] Минасян С. М., Баклаваджян О. Г., Саакян С. Г., Адамян Ц. И., Саркисян С. Г., Геворкян Э. С. Гипоталамическая регуляция активности нейронов вестибулярных ядер при воздействии вибрации. Журн. высш. нерв. деятельности. 47 (4) : 701—707.
- [4] Минасян С. М. Интегративные структуры мозга при вибрации. Ереван. ГУ. 1990.
- [5] Райцес В. С., Шляховенко А. А. Центральный контроль реакций вестибулярной системы. Усп. физиол. наук. 27(2) : 56—70. 1990.
- [6] Саркисян С. Г., Минасян С. М., Меликсетян И. Б., Чавушян В. А., Саркисян Дж. С., Галоян А. А. Протекторный эффект пролин богатого гипоталамического нейрого르몬а на активность вестибулярных нейронов в условиях односторонней афферентной депривации. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. М. 2008.
- [7] Саркисян С. Г., Чавушян В. А., Меликсетян И. Б., Минасян С. М., Саркисян Дж. С. Эффект стимуляции гипоталамических ядер на нейроны нижнего вестибулярного ядра после односторонней делабиринтации и введения PRP-1. Актуальные вопросы функциональной межполушарной асимметрии и нейропластичности. М. 2012. С. 372—376.
- [8] Семьянов А. В. ГАМКергическое торможение в ЦНС. Типы рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия. Нейрофизиология. 34(1) : 82—92. 2002.
- [9] Bergquist F., Ruthven A., Ludwig M., Dutia M. Histaminergic and glycinergic modulation of GABA release in the vestibular nuclei of normal and labyrinthectomised rats. J. Physiol. 577 (3) : 857—868.
- [10] Brodal A. Anatomy of the vestibular nuclei and their connections. In: H.H. Kornhuber (ed) Handbook of sensory physiology. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-N. Y. 6 (1) : 240—352. 1974.
- [11] Cotto J. J., Fox S. G., Morimoto R. I. HSF1 granules: a novel stress-induced compartment of human cells. J. Cell. Sci. 110 : 2925—2934. 1997.

- [12] *Galoyan A. A.* Brain neurosekretory cytokines. Immune response and neuronal survival. Kluwer Acad.Plenum Publister. 2004.
- [13] *Galoyan A. A.* Neurochemistry of Brain neuroendocrine immune system: signal molecules. *Neurochemical Res.* 25 (9—10) : 1343—1355. 2001.
- [14] *Galoyan A. A., Gurvits B. Ya.* The discovery of peptidyl—prolil—cis—trans rase in hypothalamus (its new functions) *Nerochemistry (RAS and NAS RA)*. 11 (1) : 89—92. 1992.
- [15] *Ito M.* Two extensive inhibitory systems for brainstem nuclei. Structure and functions of inhibitory neuronal mechanisms. Oxford, N. V. Pergaman press . 309—322. 1968.
- [16] *Hambartsumyan D. K., Vardanyan F. G., Gevondyan K. A., Kamalyan R. G., Galoyan A. A.* The influence of proline-rich peptide on the activity of the system of neuromediatory amino acids of glutamine-glutamate-GABA. *Neurochem. J. Moscow*. 20 : 145—52. 2003.
- [17] *Morgen J. I., Curran T.* Stimulus-transcription coupling in neurons: role of cellular im-mediate-early genes. *Trends Neurosci.* 12 : 459—462. 1998.
- [18] *Pacak K., Palkovits M.* Stressor specificity of central neuroendocrine responses: implications for stress-related disorders // *Endocr. Rev.* 22 : 502—548. 2001.
- [19] *Paxinos G., Watson Ch.* The rat brain in stereotaxic coordinates. Acad. Press. N. Y. 2005.
- [20] *Sarkisyan S. H., Chavushyan V. A., Meliksetyan I. B., Kamenecki V. S., Minassian S. M., Sarkissian J. S., Galoyan A. A.* Effects of Stimulation of the Hypothalamic Nuclei and Treatment with a Prolin -Rich Peptide on Neurons of the Superior Vestibular Nuclei during Exposure to Vibration. *Neurochim. J.* 4 (4) : 304—313. 2010.
- [21] *Verkhratsky A., Toescu E. C.* Neuronal — glial networks as substrate for CNS integration. *J. Cell. Mol. Med.* 10 (4) : 826—836. 2006.
- [22] *Wilson V. J., Zarzecki P., Schor R. H., Isu N., Rose P. K., Sato H.* Cortical influences on the vestibular nuclei of the cat. *Exp. Brain Res.* 125 (1) : 1—13. 1999.

Поступила 19 XI 2014  
После доработки 13 II 2015