



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 198 001⁽¹³⁾ C2
(51) МПК⁷ A 61 N 1/36

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000111595/14, 10.05.2000

(24) Дата начала действия патента: 10.05.2000

(43) Дата публикации заявки: 27.02.2002

(46) Дата публикации: 10.02.2003

(56) Ссылки: RU 2092102 C1, 10.10.1997. SU 908378, 28.02.1982. RU 2113839 C1, 27.06.1998.

(98) Адрес для переписки:
196625, Санкт-Петербург-Пушкин, пос.
Тярлево, Московское ш., 55а, ВНИИГРЖ,
В.И.Протасову

(71) Заявитель:

Всероссийский научно-исследовательский
институт генетики и разведения
сельскохозяйственных животных

(72) Изобретатель: Протасов Б.И.

(73) Патентообладатель:

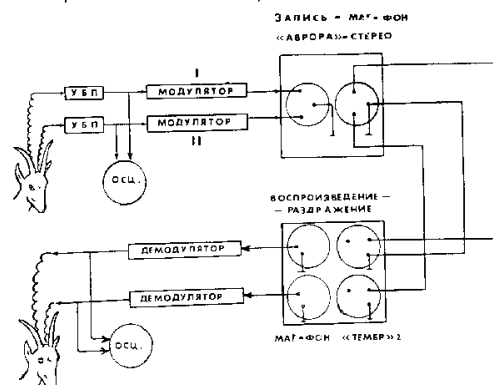
Всероссийский научно-исследовательский
институт генетики и разведения
сельскохозяйственных животных

(54) СПОСОБ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ СТИМУЛЯЦИЙ ПОДКОРКОВЫХ СТРУКТУР МОЗГА В ХРОНИЧЕСКИХ ЭКСПЕРИМЕНТАХ

(57)

Изобретение относится к медицине, ветеринарии и предназначено для электрических стимуляций подкорковых структур мозга в хронических экспериментах. Биоэлектрическая активность исследуемых структур мозга, зарегистрированная в момент специфической стимуляции рецепторов органа, регуляция которого изучается в данном конкретном опыте, используется затем в качестве стимулирующей посылки для стимуляции этих структур мозга в хронических экспериментах. Средняя сила тока импульсов стимулирующей посылки составляет от 30 до 50 мкА при прерывистой подаче, а именно после 15-секундной непрерывной стимуляции следуют 45-секундные перерывы, а "чистое" время стимуляции, за вычетом времени перерывов, не должно превышать 120 мин в сутки. Перед началом каждого сеанса стимуляций для формирования определенного исходного функционального состояния центральной нервной системы производится подготовка животного путем специфической стимуляции

рецепторных структур исследуемого органа. В момент стимуляции подкорковых структур мозга должна быть устранена возможность иммобилизационного стресса у подопытного животного. Способ позволяет повысить эффективность электрических стимуляций подкорковых структур мозга в хронических экспериментах. 3 табл., 4 ил.



Фиг. 1



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 001** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 N 1/36**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000111595/14, 10.05.2000

(24) Effective date for property rights: 10.05.2000

(43) Application published: 27.02.2002

(46) Date of publication: 10.02.2003

(98) Mail address:
196625, Sankt-Peterburg-Pushkin, pos.
Tjarlevo, Moskovskoe sh., 55a, VNIIGRZh,
V.I.Protasovu

(71) Applicant:
Vserossiiskij nauchno-issledovatel'skij
institut genetiki i razvedenija
sel'skokhozjajstvennykh zhivotnykh

(72) Inventor: Protasov B.I.

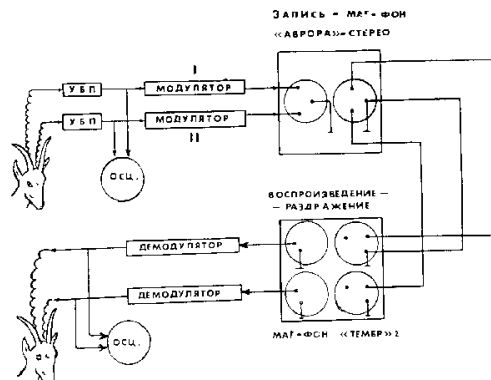
(73) Proprietor:
Vserossiiskij nauchno-issledovatel'skij
institut genetiki i razvedenija
sel'skokhozjajstvennykh zhivotnykh

(54) SUBCORTICAL BRAIN STRUCTURES ELECTRIC STIMULATION METHOD USABLE IN CHRONIC EXPERIMENTAL STUDIES

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves using bioelectric activity data describing brain structures under study recorded at the moment of specific receptor stimulation of organ which regulation pattern is studied in the given particular experiment, as stimulating package for stimulating these brain structures in chronic experiments. Mean current intensity of impulses in the stimulating package is equal to 30-50 mcA large in the cases of interrupted sending, namely, 45 s long pauses follow the 15 s long continuous stimulation, net stimulation time with the exception of pause intervals is supposed not to exceed 120 min per day. Animal is prepared before beginning stimulation session to build particular central nervous system pattern by applying specific stimulation of receptor structures of organ

under study. Immobilization stress is to be avoided at the moment of subcortical brain structure stimulation. EFFECT: enhanced effectiveness of electric stimulation method. 4 dwg, 3 tbl



Фиг. 1

Изобретение относится к методикам научных исследований в нейтрофизиологии, в частности, для изучения нервной регуляции сравнительно медленно протекающих физиологических и биохимических процессов тонического, трофического характера.

Задача изобретения - повысить объективность результатов исследований роли отдельных подкорковых образований мозга в регуляции деятельности внутренних органов и систем организма за счет унификации методических подходов в хронических экспериментах. Заявляемый способ может послужить основой в разработке нового подхода в создании биоэлектрических систем управления функциональным состоянием отдельных систем организма.

В электрофизиологических исследованиях центральной регуляции вегето-висцеральных функций узким местом остается отсутствием рекомендаций по оптимальным частотно-силовым параметрам и форме импульсов для стимуляции отдельных подкорковых структур мозга. Использование для этого импульсов прямоугольной, синусоидальной, пилообразной и других форм представляет собой ни что иное, как эмпирический подход в моделировании повышенной функциональной активности в изучаемых нервных образованиях. Существенное отличие их по форме и длительности от естественных биопотенциалов, в частности, возникающих в ответ на адекватную стимуляцию рецепторного аппарата органов, является одной из возможных причин противоречивости литературных данных о роли того или иного образования мозга в регуляции данных органов. Не менее важно и выяснение оптимальных силовых параметров тока, требования к которым особенно возрастают в условиях хронических экспериментов при необходимости неоднократных и длительных воздействий на такие легко уязвимые органы, как подкорковые структуры мозга.

Запредельные воздействия могут вызывать как функциональное истощение, так и деструкцию раздражаемых центров, минимальными побочными явлениями при которых будут либо повышение порога возбудимости, либо искажение характера ответной реакции (1).

Специфика рефлекторной связи регулирующего центра с регулируемым органом отражается, как известно, в форме и частоте биоэлектрической активности в ответ на раздражение рецепторов или нервов этого органа и, таким образом, обладает определенной информативностью, по которой судят об особенностях их взаимоотношений (2). Использование для стимуляции центра импульсов, по форме представляющих его же вызванные биопотенциалы при оптимальных силовых параметрах, позволяет получать уже не косвенный, а прямой и достоверный ответ о роли исследуемого центра и, кроме того, унифицировать методический подход в экспериментах в данной области нейрофизиологии.

При необходимости, с целью повышения достоверности получаемых результатов, неоднократных повторений сеансов стимуляции исследуемого центра важным

условием является идентификация исходного функционального состояния центральной нервной системы, в целом, перед нанесением каких-либо воздействий на отдельные ее образования. Ответная реакция на стимуляцию может отсутствовать или извращаться, если исходное состояние центральной нервной системы, ее сиюминутное побуждение (драйв) функционально несовместимо с развитием той реакции, которую экспериментатор искусственно пытается вызвать (3).

Аналог заявляемому способу автору не известен. Прототипом является экспериментально доказанное увеличение в 2-3 раза времени поддержания в жизнеспособном состоянии изолированного сердца лягушки при раздражении его нервов импульсами, по форме соответствующими кардиограмме по сравнению с обычно применяемыми в экспериментах и клинике прямоугольными импульсами (4).

Использование заявляемого способа в эксперименте складывается из следующих приемов:

1. Для стимуляции используются импульсы, названные "естественной ритмикой", представляющие собой по форме биопотенциалы исследуемого центра, предварительно зарегистрированные на магнитофонную ленту (широко распространенный прием в нейтрофизиологических исследованиях) в момент специфической стимуляции рецепторов органа, регуляция которого исследуется. Принципиальная схема такого рода регистрации на примере опытов на козах с раздражением рецепторов молочной железы доильными стимулами представлена на фиг.1. При использовании для регистрации бытовых магнитофонов биоэлектрическую активность следует моделировать по частоте, а при применении ее в качестве стимулирующих посылок - демодулировать. Демодулятором регулируется и выходное напряжение. Схемы рекомендуемых модулятора и демодулятора, описанные в монографии (5), представлены на фиг.2.

2. Следует использовать минимальные из результативных силы тока для ростральных структур стволовой части мозга, это от 30 до 50 мкА.

3. Стимуляция производится прерывисто: 15-секундная непрерывная подача чередуется с 45-секундными перерывами.

4. "Чистое" время стимуляций (за вычетом времени перерывов) не должно превышать 2-х часов в сутки. Это время может быть растянуто на несколько сеансов в сутки.

5. В момент стимуляций животное не должно испытывать иммобилизационный стресс. В качестве примера может рекомендоваться схема установки, применявшейся в опытах на козах (фиг.3). При этом для предотвращения повреждений внешних концов электродов проводники от них, прикрепленные к муфте, следует фиксировать на неподвижном каркасе, находящемся на животном. В качестве образца можно рекомендовать съемный резиновый бинд с укрепленной на нем разъемной муфтой для соединения с проводниками от генератора стимулов (фиг.4), который, в частности, в опытах на рогатых козах можно крепить на рогах.

6. Непосредственно перед началом электрических стимуляций у животного производится раздражение (механическое, химическое и др.) рецепторного аппарата исследуемых органов, вызывающее рефлекторное изменение функционального состояния центральной нервной системы для его идентификации перед каждым сеансом стимуляций. В порядке примера - в опытах по изучению влияния стимуляций отдельных структур гипоталамуса на секрецию молока и синтез его отдельных органических компонентов такую стимуляцию начинали сразу же по окончании очередного доения. Известно, что доение вызывает всегда определенные изменения в деятельности целого ряда органов и систем и, таким образом, центральной нервной системы в целом (6, 7, 8).

Примеры конкретного использования заявляемого способа.

Заявляемый способ разработан в опытах на лактирующих козах, на которых изучалась роль отдельных структур гипоталамуса в регуляции секреторной активности молочной железы. Подопытным и ложнооперированным животным в отдельные гипоталамические образования вживляли биополярные электроды. В период установившейся лактации производили электрические раздражения подэлектродных структур с помощью различных по форме электрических импульсов у подопытных животных, ложнооперированные служили контролем. Сравнивали молочную продуктивность в период стимуляций в течение 5 дней с продуктивностью в дни перерывов в стимуляции (5-7 дней) и сопоставляли эти показатели с таковыми же у контрольных животных. Сравнивались результаты, получаемые при стимуляции после ручных доений и без таковых, когда молоко получали из вымени методом постоянного оттока, описанного Г.Б. Тверским (10).

Изучалась роль латерального гипоталамического поля, для которой известна важная роль в регуляции ряда вегето-висцеральных систем организма (9). Сравнение результатов стимуляции одних и тех же структур в разные периоды опыта с помощью прямоугольных импульсов (с параметрами силы тока и длительности импульсов, определяемыми как оптимальные по результатам предшествующих экспериментов) и заявляемых в данной заявке импульсов "естественной ритмики", представлено в табл.1.

Таким образом, под влиянием "естественной ритмики" наблюдалась несколько более заметная активизация секторных процессов в молочной железе по сравнению с прямоугольными импульсами при их адекватных параметрах. При этом также несколько снижалась и амплитуда вариационного ряда.

Если начало стимуляций указанной области гипоталамуса откладывалось после окончания доения на 30-60 мин, то ответная реакция оказывалась маловыразительной. Такая же картина наблюдалась и при применении других параметров подачи импульсации, т. е. при других соотношениях времени непрерывной стимуляции и времени перерывов.

Сравнение результатов стимуляции

латерального гипоталамического поля разными по средней силе тока импульсами "естественной ритмики" представлено в табл.2.

Таким образом, оптимальными являются импульсы с силой тока в пределах от 30 до 50 мкА, до 30 мкА - подпороговыми, а свыше 50 - пессимальными.

Известно, что одним из важнейших путей влияния гипоталамуса на лактационную функцию организма является трансгипофизарный, т.е. через секрецию гипофизарных гормонов. Это достаточно четко доказано в многочисленных экспериментах (6, 10). Поэтому одним из объективных критериев адекватности стимулирующих посылок при стимуляции гипоталамической области мозга может служить показатель изменения концентрации в крови гипофизарных гормонов при таких воздействиях.

Результаты использования в качестве тест-объекта гормона аденогипофиза - пролактина, - отличающегося многогранным действием в организме и отзывающегося на стимуляцию рецепторов молочной железы (6, 8, 10), представлены в табл.3.

Таким образом, импульсы "естественной ритмики" и по влиянию на секрецию пролактина оказались более адекватными по сравнению с прямоугольными. Более адекватными оказались они и в опытах по исследованию роли соседних с гипоталамусом подкорковых структур, таких как таламус, миндалевидный комплекс, прозрачная перегородка, гиппокамп.

Заявляемый способ может рекомендоваться также и для диагностики и лечения при нарушениях центральной регуляции вегето-висцеральных функций организма своеобразным их "протезированием".

Литература

1. Чалисова Н. И. Изменения в тканях мозга при хронически вживленных электродах. - Тр. Ленинградского научного общества патолого-анатомов. Л., 1971, в.12, с.109-113.
2. Грачев И.И., Галанцев В.П. Физиология лактации. Л., "Наука", 1972.
3. Хольст Н., Сент-Пол У. О функциональной организации драйвов. Поведение животных. 1962, в.ХI, с.1-19.
4. Гурфинкель В.С., Малкин В.В., Цетлин М.Л., Шнейдер А.Ю. Биоэлектрическое управление. М., "Наука", 1972.
5. Кратин Ю. Г., Гусельников В.И. Техника и методика электроэнцефалографии. Л., 1971.
6. Тараненко А.Г. Пролактин и лактация сельскохозяйственных животных. В сб. : "Эндокринология и трансплантация сельскохозяйственных животных". М., Колос, 1982, с.328-342.
7. Огородний Ю.М. Основные закономерности секреторной деятельности молочной железы и ее регуляция. Тр. Кишиневского СХИ, Кишинев, 1967, т.48.
8. Марченко Г.М. О закономерностях секреторной деятельности молочной железы жвачных животных. - Автореферат дисс. доктора биологических наук. Л., 1971.
9. Гращенков Н. И. Гипоталамус. Его роль в физиологии и патологии. М., Медицина, 1964.
10. Тверской Г.Б. Регуляция секреции

молока. Л., "Наука", 1972.

Формула изобретения:

Способ электрических стимуляций подкорковых структур мозга в хронических экспериментах, включающий магнитную регистрацию биоэлектрической активности нервных структур, отличающийся тем, что биоэлектрическая активность исследуемых структур мозга, зарегистрированная в момент специфической стимуляции рецепторов органа, регуляция которого изучается в данном конкретном опыте, используется затем в качестве стимулирующей посылки для стимуляции этих структур мозга в хронических экспериментах, средняя сила тока импульсов стимулирующей посылки

составляет от 30 до 50 мкА при прерывистой подаче, а именно после 15-секундной непрерывной стимуляции следует 45-секундные перерывы, а "чистое" время стимуляции, за вычетом времени перерывов, не должно превышать 120 мин в сутки, перед началом каждого сеанса стимуляций для формирования определенного исходного функционального состояния центральной нервной системы производится подготовка животного путем специфической стимуляции рецепторных структур исследуемого органа, в момент стимуляции подкорковых структур мозга должна быть устранена возможность иммобилизационного стресса у подопытного животного.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Т а б л и ц а 1

Изменение секреторной активности молочной железы под влиянием электрических стимуляций латерального преоптического поля гипоталамуса прямоугольными импульсами (ПИ) и импульсами "естественной ритмики" (ЕР) при средней силе тока импульсов 50 микроампер

К-во подопытных жив-х	К-во дней стимуляции	Вид импульсов	Исследуемые показатели в % к контролю			
			количество			
			молока	молочного жира	молочного белка	лактозы
3	5	ПМ	+15,6±2,3	+16,7±1,8	+15,8±2,7	+17,3±2,1
3	5	ЕР	+19,6±0,8	+18,1±1,3	+19,2±1,9	+13,9±0,8

Т а б л и ц а 2

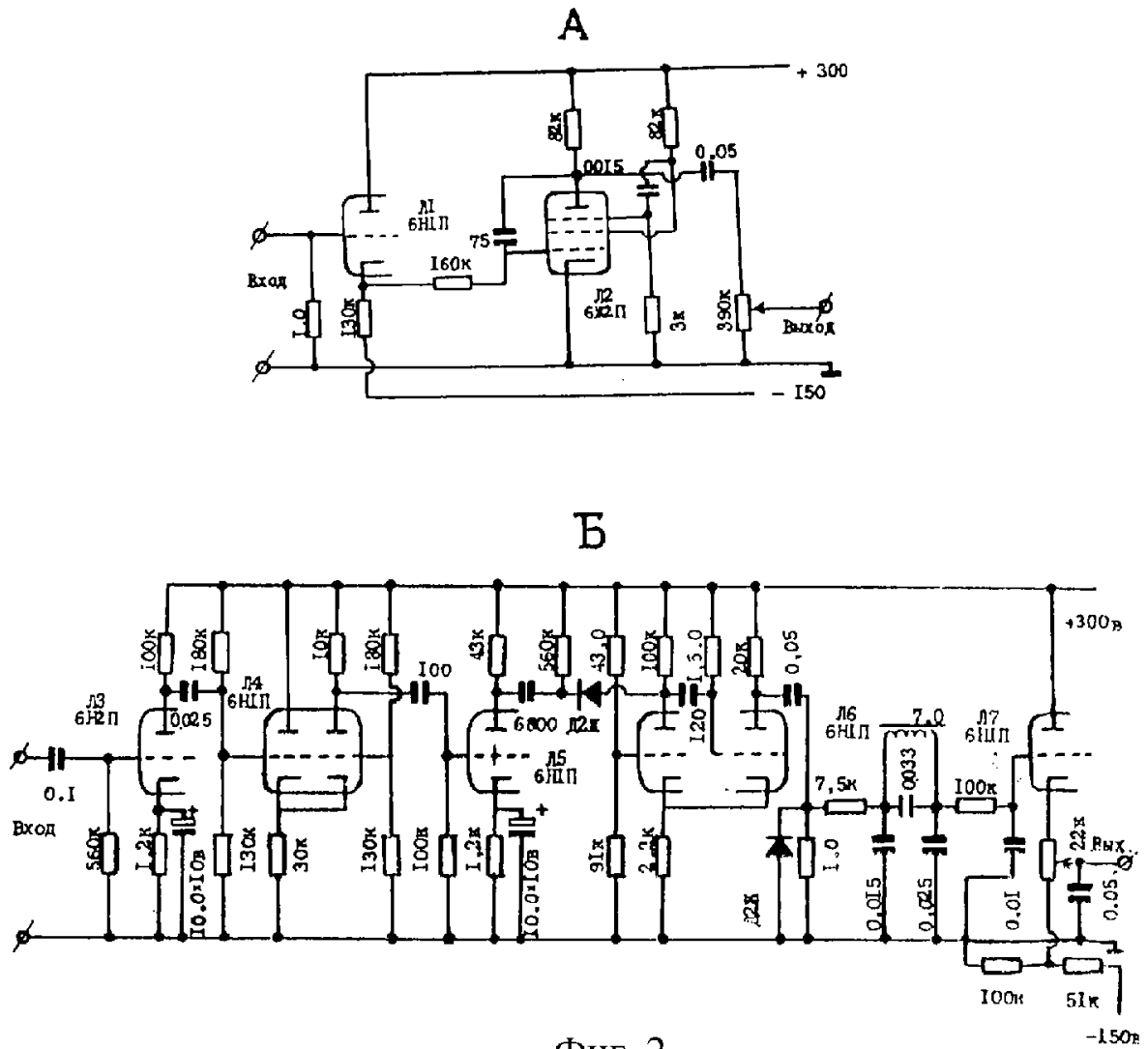
Влияние на секрецию молока и молочного жира электрической стимуляцией латерального гипоталамического поля импульсами "естественной ритмики" при разных средних значениях сил тока

К-во дней стимуля- ции	Сила тока (мкА)	Коза № 340		Сила тока (мкА)	Коза № 165	
		± в % к контролю количество:			± в % к контролю количество:	
		молока	молочного жира		молока	молочного жира
5	10	+1,0	-5,9	10	-0,2	-3,2
5	20	+3,8	+2,6	20	+7,8	-0,5
5	30	+14,4	+16,9	30	+11,6	+8,3
5	40	+19,6	+30,5	40	+10,0	+13,8
5	-	-	-	45	+21,0	+25,3
5	50	+2,8	+8,5	50	+16,3	+24,0
5	60	-16,5	-12,3	60	+0,7	-1,2
5	70	-4,5	-6,2	70	-11,9	-26,4

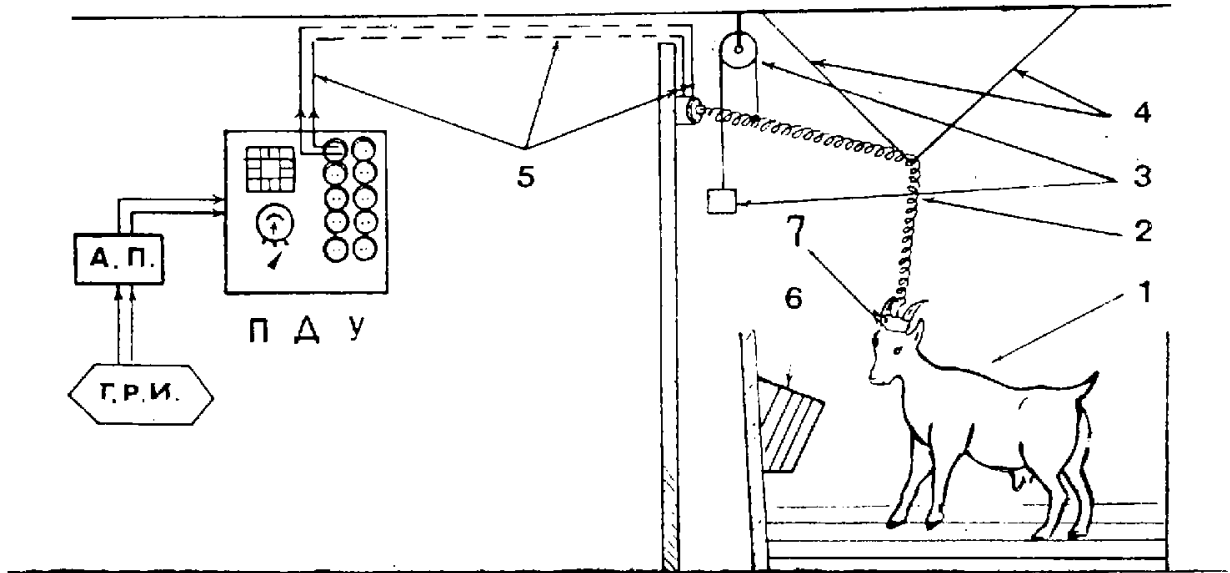
Т а б л и ц а 3

Влияние электрической стимуляции латерального преоптического поля гипоталамуса у коз разными по форме импульсами на концентрацию в крови пролактина

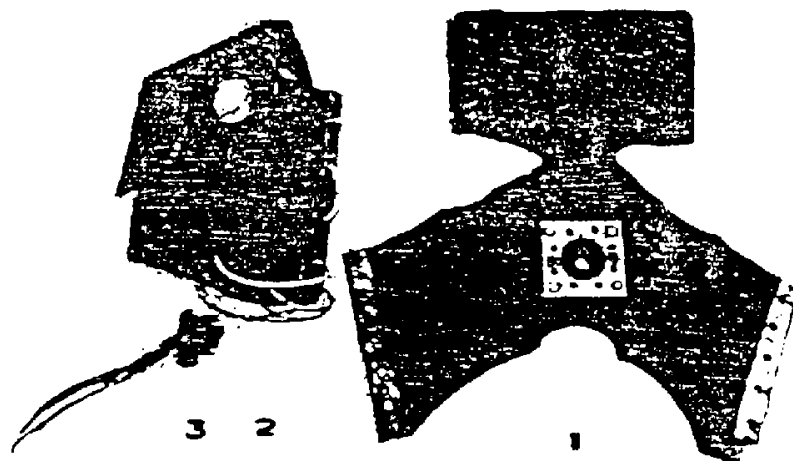
№№ подопытных коз	Форма импульсов	К-во дней стимуляции	Концентрация пролактина в крови ± в % к уровню в фоновый период			
			После начала стимуляции через:		После окончания стимуляции через:	
			30 минут	60 минут	30 минут	60 минут
14	ПИ	3	93,7±11,5	98,0±28,7	100,8±39,0	90,6±27,9
	ЕР	3	120,1±18,8	135,6±12,1	74,6±11,9	86,4±14,5
45	ПИ	4	130,2±34,1	107,9±24,3	109,9±21,6	102,4±23,4
	ЕР	4	168,0±29,6	141,9±15,2	162,9±47,3	146,4±37,7



Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4