

М. В. НАДИРЯН, С. В. АМИРЯН, К. С. ЗУРАБЯН

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКОЧАСТОТНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГИППОКАМПА НА СИСТЕМУ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ

Проблема регуляции свертывания крови как важнейшего защитного механизма организма стоит перед физиологией много лет. Нарушение свертывания приводит к различным патологическим состояниям, которые являются существенным звеном патогенеза чрезвычайно большого числа других болезней – инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых и т. д. В этой связи важное значение приобретает понимание механизмов регуляции процесса гемоккоагуляции, чему посвящен ряд исследований. Основная роль в регуляции процесса свертывания крови отводится различным отделам центральной нервной системы, значительное место в которой занимает лимбическая система мозга. Одной из ее важнейших структур является гиппокамп. Роль его в регуляции висцеральных функций выяснена недостаточно. Целью нашего исследования явилось изучение роли гиппокампа в регуляции процесса свертывания крови.

Гиппокамп (аммонов рог – hippocampus) – образование, которое по обширности и обилию связей (особенно с гипоталамическими структурами) занимает одно из центральных мест в так называемой лимбической системе [1], что дало основание Мак Лину определить его как “сердце лимбической системы мозга”. Наряду с этим сведения об участии его в регуляции вегетативных систем весьма скудны. Основное значение гиппокампа приписывается его участию в формировании эмоций и мотиваций, а также в механизмах памяти. Имеются исследования, в которых отмечают влияния как на гиппокамп со стороны интерорецепторов, так и на вегетативные функции с гиппокампа. Имеются сведения о том, что стимуляция переднего отдела гиппокампа приводит к угнетению дыхания, а стимуляция заднего отдела практически не вызывает изменений дыхания. Отмечены развитие сонного состояния и остановка дыхания, а также изменения сердечного ритма при стимуляции гиппокампа в хронических экспериментах. Определенные различия отмечались и в поведенческих реакциях животных при стимуляции или разрушении вентрального или дорсального отделов гиппокампа [2]. Таким образом, по своей функциональной организации гиппокампальная формация не является, вероятно, единым образованием. Различным ее отделам присущи неодинаковые функции.

Гиппокамп имеет ряд особенностей, в частности касающихся клеточного строения, множество внутри- и межгиппокампальных связей, а также многочисленные связи с другими структурами мозга [3]. Прослежены тес-

ные анатомические связи гиппокампа со структурами основного лимбического круга, активирующей РФ, неспецифическими ядрами таламуса, гипоталамусом. На основании этих данных выделены два эмоциональных круга (большой и малый), общим звеном которых является гиппокамп. Многочисленные афферентные и эфферентные, прямые и опосредованные корково-подкорковые связи, особенности синаптических аппаратов, своеобразие клеточного строения обуславливают полифункциональность гиппокампа [4].

В процессе эволюции постепенно формировалась тормозная функция гиппокампа, направленная на гипоталамические структуры. Поражение гиппокампа характеризуется усилением инертности нервных процессов и ориентации поведения на сигналы с высокой вероятностью подкрепления, а также определяет пороги переносимости болевого ощущения [3,5]. Вследствие реципрокности гиппокампально-ретикулярных отношений происходит блокада активации тормозными лимбическими влияниями.

Материал и методика. В эксперименте были использованы 8 половозрелых кроликов весом 2–3 кг. Наркотизированное нембуталом (40 мг на 1 кг веса внутривенно) животное фиксировалось в стереотаксическом приборе. Биполярный константовый электрод при помощи микроманипулятора вводился в структуры гиппокампа по координатам атласа Е. Фифковой и Дж. Маршала ($F=-1$; $L=\pm 2,7$; $V=16,5$) [6]. Затем электрод закреплялся на кости черепа протакрилом. В качестве индифферентного электрода использовалась металлическая скоба. Опыты проводились через 10 дней после операции. Электростимуляция осуществлялась электрическим током частотой 5 Гц, амплитудой 15–20 В в течение 30 с. Для биохимического анализа из левого желудочка сердца фиксированного животного бралось 4,5 мл крови, которая смешивалась с оксалатом натрия в соотношении 9:1. Оксалатная кровь центрифугировалась (3000 об/мин в течение 4 мин) для отделения плазмы, в которой затем исследовались фоновые биохимические параметры свертывания крови и их постстимуляционные изменения на 5, 45, 90 и 120-й минутах после раздражения. Из числа факторов свертывания крови исследовались время рекальцификации, отражающее общую картину процесса свертывания [7], относительные концентрации протромбина (фактор II) [8], антигемофильного глобулина А (фактор VIII) [9] и свободного гепарина [10], концентрация фибриногена (фактор I) [11], а также фибринолитическая активность.

Полученные результаты и их обсуждение. В настоящей работе было изучено влияние на процесс свертывания крови высокочастотной электростимуляции гиппокампа. Полученные результаты приведены в таблице. Данные таблицы показывают, что при электростимуляции гиппокампа биохимические факторы свертывания крови претерпевают достоверные гипокоагуляционные изменения. Так, время рекальцификации на 5-ой мин. постстимуляционного периода увеличивается на 11,60 с ($p<0,05$), затем продолжает увеличиваться до 45-ой мин. На 120-ой мин. оно достигает 142,3 с.

Изменения относительной концентрации протромбина незначительны. На 5-ой мин. – 91,90% ($p<0,02$), на 45-ой мин. – 84,86% ($p<0,01$), начиная с 90-ой мин. наблюдается тенденция к восстановлению и даже некоторому превышению исходных показателей.

Относительная концентрация фактора VIII достоверно уменьшается, начиная с 5-ой мин., на 45-ой мин. постстимуляционного периода достигает 86,11% ($p<0,01$), затем постепенно увеличивается.

Время постимуляции (мин.)	Время рекальфикации (с)	Протромбиновое время (с) и относительная концентрация протромбина (%)	Время активации (с) и относительная концентрация (%) фактора VIII	Время активации (с) и относительная концентрация (%) свободного гепарина	Концентрация фибриногена (мг%)	Фибринолитическая активность (%)
фон	136.21±4.06	23.03±0.81 100	36.08±0.21 100	6.32±0.10 100	302.64±2.26	32.51±0.32
5	145.82±5.61	25.06±0.64 91.90	38.71±0.13 93.23	7.01±0.09 111.11	282.02±3.31	28.82±1.20
p<	0.05	0.02	0.02	0.001	0.05	0.05
45	174.78±3.27	27.14±0.32 84.86	41.92±0.21 86.11	9.21±0.17 146.03	245.13±3.17	23.25±0.24
p<	0.001	0.01	0.01	0.001	0.01	0.001
90	162.03±4.60	25.19±0.26 91.42	38.16±0.38 94.70	9.02±0.21 143.17	258.32±4.01	24.78±0.19
p<	0.02	0.001	0.001	0.01	0.05	0.01
120	142.32±2.87	22.84±0.31 100.83	35.19±0.21 102.79	7.64±0.12 120.63	297.03±1.43	28.91±0.16
p<	0.001	0.05	0.001	0.001	0.5	0.001

Достоверно увеличивается относительная концентрация в плазме свободного гепарина. На 5-ой мин. она увеличивается по сравнению с фоновым значением на 11,11% ($p < 0,001$), затем продолжает увеличиваться до 45-ой мин. (143,17%), а к концу эксперимента наблюдается тенденция к восстановлению исходных показателей.

Данные, касающиеся изменений концентрации фибриногена, также достоверны: на 5-ой мин. – $282,02 \pm 3,31$ мг% ($p < 0,05$), на 45-ой мин. – $245,13 \pm 3,17$ мг% ($p < 0,01$), на 120-ой мин. наблюдается некоторая тенденция к восстановлению исходного фона.

Параллельно уменьшается фибринолитическая активность: фон – $32,51 \pm 0,32\%$, 5-ая мин. – $28,82 \pm 1,20\%$ ($p < 0,05$), 45-ая мин. – $23,35 \pm 0,24\%$ ($p < 0,001$), 120-ая мин. – $28,91 \pm 0,16\%$ ($p < 0,001$).

Изучение роли гиппокампа как одной из важнейших структур лимбической системы мозга в регуляции вегетативных функций организма являлось предметом исследований ряда авторов, начиная с 30-х годов двадцатого столетия. В результате этих исследований был сделан вывод о том, что по своей функциональной организации гиппокампальная формация не является, вероятно, единым образованием: различным ее отделам присущи неодинаковые функции. По данным ряда авторов [12–16], электрическая стимуляция гиппокампа вызывает определенные вегетативные сдвиги, в частности парасимпатического характера. Авторами отмечены сужение зрачка, повышение слюноотделения, сокращение мочевого пузыря, дефекация, мочеиспускание и т.д.

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с данными авторов о парасимпатическом характере гиппокампальных влияний на вегетативные функции организма. В системе свертывания крови эти влияния выражаются в замедлении процесса свертывания: удлинении времени рекальцификации, уменьшении относительных концентраций протромбина, фактора VIII, концентрации фибриногена, увеличении относительного содержания антикоагулянта гепарина.

Кафедра физиологии человека и животных

Поступила 09.11.1999

ЛИТЕРАТУРА

1. MacLean P.D., Delgado I.M.D. – EEG Clin. Neurophysiol., 1953, v. 5, N 1, p. 91–100.
2. Григорьян Г.А., Чилингарян Л.И. Вызванные потенциалы лимбических структур мозга при изменении мотивационного состояния собак и осуществлении безусловно-рефлекторных реакций. – Журн. ВНД, 1992, т. 42, вып. 1, с. 75–85.
3. Копытова Ф.В., Герштейн Л.М., Добрынина М.Т., Кривицкая Г.Н. Функциональные и морфохимические особенности нейронов гиппокампа при формировании следовых процессов у кроликов. – Журн. ВНД, 1993, т. 43, вып. 6, с. 1225–1233.
4. Ониани Т.Н. Интегративная функция лимбической системы. Тбилиси, 1980, 320 с.
5. Мадорский С.В. Эмоциональные нарушения при поражении медиобазальных структур височной доли мозга. М., 1981, 151 с.
6. Фифкова Е., Маршал Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы. – В кн.: Электрофизиологические методы исследования. М., 1962, с. 384–426.
7. Bergerhof A., Roka L. – Vitamin-Hormon Fermentforsch., 1954, v. 6, N1, p. 25.
8. Quick A.I. On the constitution of prothrombin. – Amer. J. Physiol., 1943, N140, p. 212.
9. Vouppameux G. Experientia-Basel, 1956, 355 p.

10. Сирмаи Э. Новые методы исследования системы свертывания крови. – Проблемы гематологии и переливания крови, 1957, т. 2, №6, с. 38–44.
11. Рутберг Р.А. Определение фибриногена. – В кн.: Методы лабораторных клинических исследований. М.: Медицина, 1972, с. 238–239.
12. Айриян Е.А., Гаске О.Д. Влияние электрической стимуляции гиппокампа на деятельность сердца. – Физиол. журн. СССР, 1967, т. 53, с. 13–20.
13. Ведаев Ф.П. О системном принципе организации вегетативных компонентов эмоциональных реакций лимбического происхождения. – В кн.: Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. Ер.: Изд. АН Арм.ССР, 1975, с. 65–69.
14. Artola A., Singer W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. – Trends Neurosci., 1993, v. 16, p. 480–487.
15. Olton D.S., Wible C.G., Pang K. Hippocampal cells have mnemonic correlates as well as spatial ones. – Psychobiology, 1989, v. 17, N3, p. 228–229.
16. Auerbach J.M., Segal M. A novel cholinergic induction of long-term potentiation in rats hippocampus. – J. Neurophysiol., 1994, v. 72, p. 2034–2040.

Մ. Վ. ՆԱԴԻՐՅԱՆ, Ս. Վ. ԱՄԻՐՅԱՆ, Կ. Ս. ՋՈՒՐԱԲՅԱՆ

ԱՐՅԱՆ ՄԱԿԱՐԴՄԱՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳԻ ՎՐԱ ՀԻՊՈԿԱՄՊԻ ՑԱԾՐԱՀԱՃԱՆԽ
ԷԼԵԿՏՐԱԽԹԱՆՄԱՆ ԱԶԴԵՅՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ամփոփում

Հետազոտությունների ընթացքում ցույց է տրված, որ հիպոկամպի ցածրահաճախ (5 Հց) էլեկտրախթանումը հանգեցնում է արյան մակարդման համակարգի ուսումնասիրված կենսաքիմիական գործոնների ալոտահայտված հիպոկոագուլյացիոն փոփոխությունների: Ենթադրվում է, որ դա կարող է հիպոկամպի արգելակիչ ազդեցության արդյունք լինել:

M. V. NADIRYAN, S. V. AMIRYAN, K. S. ZOURABYAN

INVESTIGATION OF THE INFLUENCE OF LOW-FREQUENCY
ELECTROSTIMULATION ON THE BLOOD COAGULATION

Summary

Influence of the hippocamp on the system of hemocoagulation was investigated. It was revealed that the low-frequency electrostimulation of hippocamp leads to hipocoagulating changes of studied biochemical exponents of blood coagulation, which is supposed to be the result of inhibitory influence of hippocamp.