

*Биология*

УДК 612.886+612.014.45

С. М. МИНАСЯН, С. Г. САРКИСЯН, М. Л. ЕГИАЗАРЯН

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИМПУЛЬСНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙРОНОВ МЕДИАЛЬНОГО ВЕСТИБУЛЯРНОГО ЯДРА ОДНОСТОРОННЕ ДЕЛАБИРИНТИРОВАННЫХ КРЫС**

С использованием компьютерного метода регистрации и анализа данных исследовалась спонтанная импульсная активность (ИА) контра- и ипсилатеральных нейронов медиального вестибулярного ядра (МВЯ) в различные дни (на 2-ые и 7-ые сутки) после односторонней делабиринтации (ОД). Оценивались распределения нейронов парного МВЯ по степени регулярности ИА, характеру динамики следования нейрональных потоков и модальности гистограмм межимпульсных интервалов. Рассчитывались средние значения основных статистических показателей ИА. Показано, что у интактных животных в основных характеристиках спонтанной импульсации нейронов асимметрии нет. Последняя выявляется на 2-ые и ослабевает на 7-ые сутки после ОД. Обсуждаются особенности и функциональное значение полученных результатов.

Различные внешние факторы, а также ряд патологических состояний организма, связанных с функциональными или морфологическими изменениями в вестибулярном анализаторе на любом участке его пути – от рецептора в лабиринте до центрального отдела в коре больших полушарий головного мозга, могут вызвать расстройство вестибулярной функции. В последнее время особое внимание уделяется периферической вестибулярной дисфункции, приводящей к дефициту возбуждения одного из лабиринтов, который в свою очередь приводит к имбалансу между вестибулярными ядрами.

При выключении функции лабиринта с одной стороны развивается хорошо известный синдром, проявляющийся головокружением, спонтанным нистагмом в здоровую сторону, реакцией отклонения в сторону медленной фазы нистагма, раздражением вегетативной нервной системы. Одновременно включаются компенсаторные механизмы, направленные на подавление перечисленных патологических расстройств [1, 2]. Изучение процесса компенсации будет тем успешнее, чем чаще будет проводиться исследование на деафферентированном животном.

Поэтому целью настоящей работы стало изучение функционирования

нервных элементов медиального вестибулярного ядра (МВЯ) делабириктированных крыс.

**Методы исследования.** Эксперименты проводили в условиях острого опыта на 23 половозрелых белых крысах (весом 200–230г), наркотизированных нембуталом (40мг/кг, внутривбрюшинно). Односторонняя делабиринтация (ОД) с правой стороны осуществлялась методом Мокроусовой [3] (электрокоагуляцией током 8,0–8,5мА в течение 2мин). При пробуждении животного от наркоза наблюдались клинические признаки ОД: появление тонического отклонения глаз – вниз на стороне разрушения и вверх на противоположной стороне; наличие спонтанного нистагма (быстрый компонент направлен в сторону интактного лабиринта); движения животного по кругу (манежные движения) в эту же сторону; вращательные движения головой и туловищем при висении животного головой вниз.

Импульсная активность (ИА) 447 нейронов МВЯ регистрировалась экстраклеточно стеклянными микроэлектродами с диаметром кончика 1–1,5мк, сопротивлением 3–5Мом, заполненными 2М раствором NaCl. Стереотаксическая ориентация электродов в МВЯ осуществлялась по координатам атласа Паксиноса [4]. ИА нейронов МВЯ животных с периферическим повреждением вестибулярного аппарата регистрировалась на 2-ые и 7-ые сутки. Всего на интактных животных зарегистрировано 79 лево- и 92 правосторонних нейронов МВЯ, а на 2-ые и 7-ые дни после ОД – соответственно 60 и 70 контра-, 69 и 77 ипсилатеральных нейронов МВЯ. В конце каждого эксперимента проводился гистологический контроль попадания кончика микроэлектрода в МВЯ.

С использованием подходов, примененных нами в предыдущих исследованиях [5], анализировались последовательные участки импульсной активности нейронов, включающие до 1200 потенциалов действия. По форме графиков скользящей частоты оценивалась стационарность ИА нейронов. В случае стационарности исследуемых выборок строились нормированные гистограммы межимпульсных интервалов (ГМИ) и аутокоррелограммы (АКГ) до 8-го порядка, отражающие вероятность формирования потенциалов действия в различные моменты времени. По форме АКГ проводилась классификация нейронов по трем степеням регулярности импульсного потока: I – регулярные нейроны; II – промежуточные по степени регулярности; III – регулярно разряжающиеся. Нестационарные нейроны были объединены в четвертую группу. Динамическая структура импульсных потоков определялась путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции (СКК). Коэффициенты корреляции (КК) последовательных ГМИ рассчитывались для совокупности смежных интервалов, пар межимпульсных интервалов, взятых через один интервал, два и более – до КК 50-го порядка. Отличие КК от нуля оценивалось при уровне достоверности  $p < 0,05$ . Совокупность СКК и их графическое представление характеризовали динамику следования ГМИ в текущей импульсной активности. Было выявлено 4 типа СКК: для случайного, локального, пачечно-группового и монотонного следований ГМИ.

Для стационарных нейронов рассчитывалась средняя частота разрядов. По паттернам ГМИ были выделены моно-, би- и полимодальные ней-

роны. По частоте ИА исследованные нейроны подразделялись на 3 группы: I – низко- (с фоновой частотой до 10Гц), II – средне- (11–30Гц), III – высоко- частотные (свыше 30Гц) нейроны.

Для оценки достоверности изменения распределения нейронов МВЯ в различные дни экспериментов использовался критерий  $\chi^2$ . Достоверность изменения средней частоты оценивалась по критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Результаты исследований свидетельствуют, что среди 79 лево- и 92 правосторонних нейронов, зарегистрированных у интактных животных, по степени регулярности импульсных потоков доминируют нерегулярные нейроны (51% и 56% соответственно). Несколько меньше промежуточных по степени регулярности ИА клеток (34% в левом, 29% в правом МВЯ). Нестационарные и регулярные единицы в обеих сторонах МВЯ представлены одинаковым количеством (по 11% и 4% соответственно). Различия в распределении лево- и правосторонних единиц МВЯ по степени регулярности фоновой ИА в норме носили недостоверный характер (рис. 1).

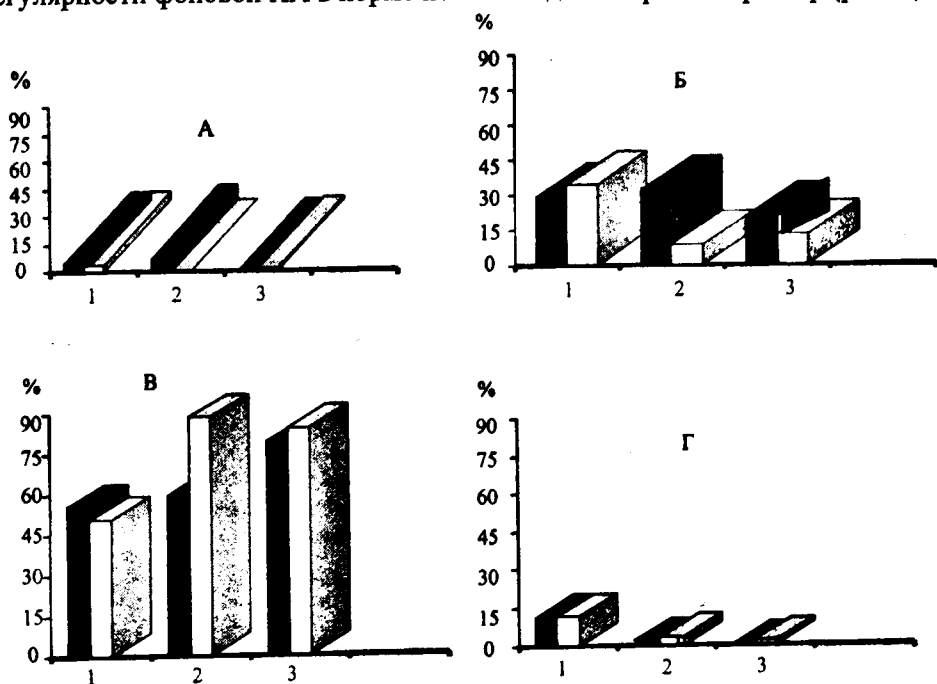


Рис. 1. Характер распределения ипси- (■) и контралатеральных (□) нейронов МВЯ по степени регулярности в различные дни после правосторонней лабиринтэктомии. А – регулярные, Б – промежуточные по степени регулярности, В – нерегулярные, Г – нестационарные нейроны; 1 – показатели интактных животных; 2, 3 – через 2 и 7 дней после односторонней лабиринтэктомии соответственно.

Анализ результатов проведенных исследований выявил, что ОД приводит к дисбалансу в распределении нейронов контра- и ипсилатерального МВЯ (к- и и-МВЯ) по степени регулярности. При этом на 2-ые сутки после ОД в к-МВЯ доминируют нерегулярно разряжающиеся нейроны, число которых превосходит аналогичные показатели и-МВЯ в 1,5 раза. В этот период количество регулярных и промежуточных по степени регулярности

фоновой ИА клеток в и-МВЯ соответственно в 7 и 4 раза больше, чем в интактной стороне ( $p < 0,001$ ). На 7-й день после ОД дисбаланс в распределении нейронов парного МВЯ урегулировался и статистически значимых изменений в этот период не наблюдалось (рис. 1).

Анализ распределения нейронов МВЯ по типам динамической активности у интактных животных выявил преобладание нейронов с локальными изменениями частоты разрядов (57% в левом и 49% в правом МВЯ). Клетки с пачечно-групповой активностью и монотонным изменением частоты в левостороннем МВЯ составляли 21% и 19%, а в правостороннем – 23% и 28% соответственно. Т.е. ОД не приводит к дисбалансу в распределении нейронов МВЯ по типам динамической активности.

В распределении нейронов МВЯ по модальности ГМИ у интактных животных доминировали полимодальные нейроны (67% в левом и 72% в правом МВЯ). Регистрация клеток к-МВЯ на вторые сутки после ОД (рис. 2) выявила увеличение в 1,3 раза полимодальных клеток и уменьшение соответственно в 3,9 и 1,9 раза количества моно- и бимодальных клеток по сравнению с поврежденной правой стороной ( $p < 0,001$ ).

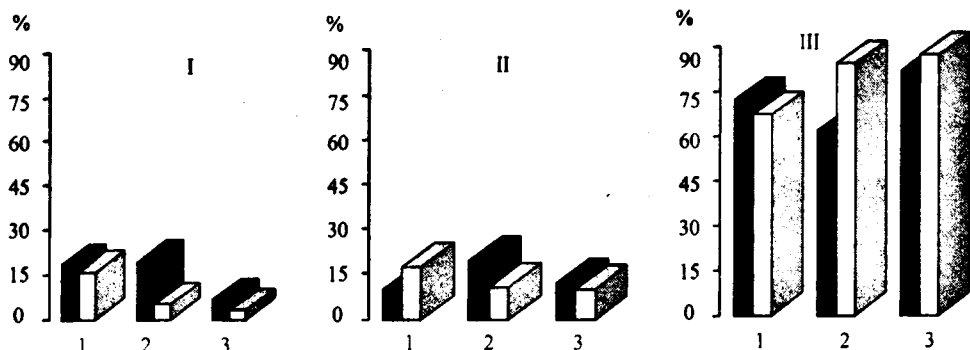


Рис. 2. Характер распределения ипси- (■) и контралатеральных (□) нейронов МВЯ по модальности гистограм в различные сроки после правосторонней лабиринтэктомии. I – моно-, II – би-, III – полимодальные нейроны; 1 – показатели интактных животных; 2, 3 – через 2 и 7 дней после ОД соответственно.

Средняя частота нейронов в левом и правом МВЯ интактных животных составляла (в Гц)  $23,6 \pm 1,5$  и  $16,6 \pm 1,7$  соответственно. На рис. 3 представлена динамика средней частоты фоновых разрядов парного МВЯ в различные дни экспериментов. ОД вызывала усиление имеющегося дисбаланса средней частоты (Гц) – ее уменьшение на деафферентированной ( $14,7 \pm 0,9$ ) и увеличение на интактной ( $26,9 \pm 4,7$ ) стороне ( $p < 0,001$ ). Увеличение средней частоты происходило вследствие резкого возрастания количества высокочастотных единиц, которые в 5 раз превосходили таковые в поврежденной стороне. На 7-й день после ОД наблюдалось возвращение показателей средней частоты импульсации обеих сторон МВЯ к основному уровню (рис. 3).

Сравнительный анализ показателей ИА нейронов МВЯ показал, что у интактных животных основные характеристики лево- и правосторонних нейронов статистически не отличались. С одной стороны, у исследуемых животных синдромы нарушения движения и позы ослабевали уже на 2-ые сутки

после лабиринтэктомии, с другой же, одностороннее повреждение частично прекращало поступление в нервные центры специфической информации. После ОД достоверно изменялись показатели степени регулярности импульсных разрядов, модальности ГМИ, частотного распределения нейронов (на неповрежденной стороне увеличивалось число высокочастотных нейронов, а на оперированной оно соответственно уменьшалось), в результате чего наблюдался дисбаланс и в значениях средней частоты импульсации. Результаты наших исследований подтверждаются исследованиями последних лет, посвященных изучению нейрональной активности вестибулярных ядер и изменений, вызванных угловыми ускорениями в процессе вестибулярной компенсации [6-9]. Авторы отмечают, что возникновение межъядерного дисбаланса является неотъемлемой частью вестибулярной компенсации.

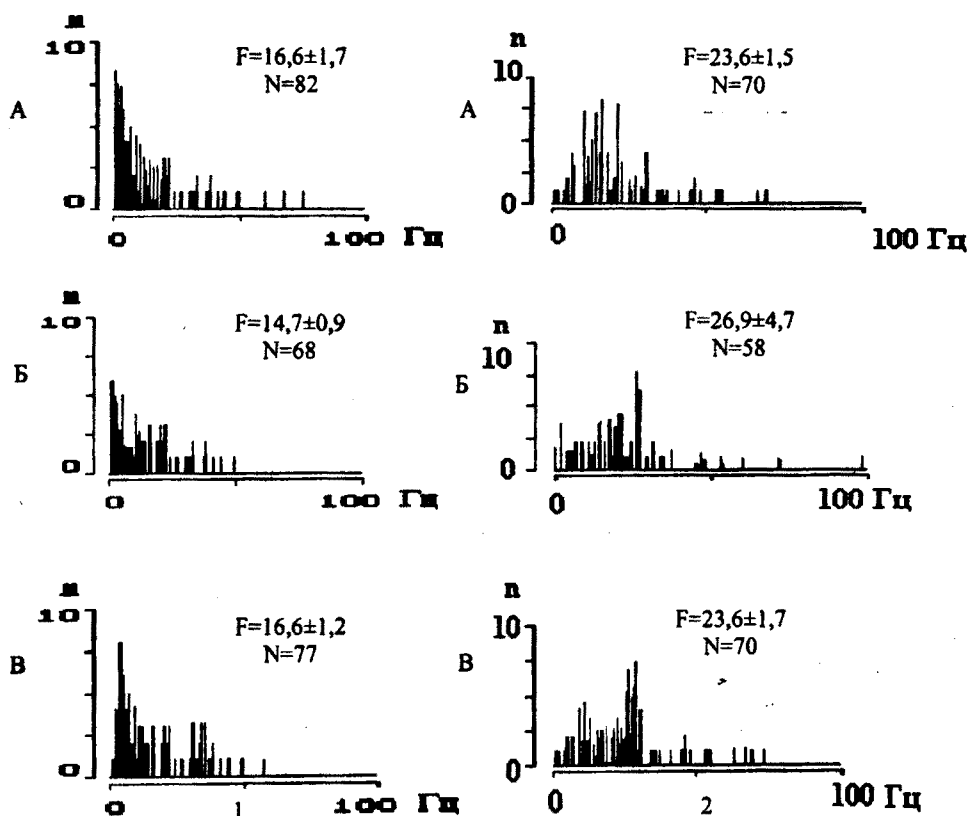


Рис. 3. Гистограммы средних частот ипси- (1) и контралатерального (2) МВЯ в различные дни экспериментов. А - контроль, Б, В - через 2 и 7 дней после лабиринтэктомии соответственно; N - общее количество нейронов; n - количество нейронов на гистограммах; F - средняя частота разрядов (шаг гистограммирования 1Гц).

Согласно нашим экспериментальным данным, через 2 дня после периферического повреждения вестибулярного аппарата одновременно со снижением спонтанной активности нейронов на ипсилатеральной стороне наблюдалось увеличение частоты разрядов в к-МВЯ. Увеличение частоты импульсации нейронов на интактной стороне может быть результатом прекращения

тонического тормозного влияния через вестибулярные комиссуральные пути от вестибулярных ядер, расположенных на стороне повреждения [7, 9, 10]. ГАМК-рецепторы способствуют тормозному влиянию комиссуральных связей в ходе вестибулярной компенсации [10]. По сведениям других авторов [11, 12], начальным результатом ОД является двустороннее угнетение спонтанной активности вестибулярных ядер, которое на интактной стороне приписывается мозжечковому или перекрестному вестибулярному торможению. Позднее возникает асимметрия за счет еще большего снижения активности на деафферентированной стороне.

Анализ результатов полученных нами данных выявил одинаковый уровень нейродинамической активности обоих ядер МВЯ на 7-ые сутки после односторонней деафферентации. Существующие в литературе данные о длительности восстановления статических симптомов противоречивы. Одни авторы показывают, что у большинства видов млекопитающих они компенсируются спустя 52 часа после операции [6], другие же указывают на более дальние сроки [8]. Необходимо отметить, что процесс восстановления нейродинамической активности вестибулярных ядер связан с глубокими преобразованиями в нервной системе, включая изменения ферментативных систем. К числу вероятных факторов, способствующих развитию компенсации, М. Гото и соавт. [13] относят адаптацию в интактном вестибулярном нерве, а также сверхчувствительность деафферентированных вестибулярных ядер, связанную с денервацией. Одним из возможных механизмов пластических перестроек в вестибулярной системе во время ОД представляется аксонный спраунтинг, возникающий в результате формирования новых функциональных синапсов на вакантных местах сомы и проксимальных дендритов вестибулярных нейронов [14].

Принято считать, что пластические перестройки внутрицентральных отношений происходят на основе изменений синаптических аппаратов за счет реорганизации межнейронных связей, вследствие чего можно предположить синапсомодифицирующее действие нейропептидных модуляторов. Вместе с тем, учитывая быстроту эффекта, можно предполагать, что в основе их действия лежит не преобразование синаптических связей, а активация уже существующих. Пластичность, лежащая в основе вестибулярной компенсации, представляет собой одну из наиболее важных характеристик нервной системы и определяется длительными модификациями синаптической эффективности и изменениями эндогенных свойств нейрона и его мембраны.

*Кафедра физиологии человека и животных*

*Поступила 11.04.2005*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ris L., de Waele C., Serafin M., Vidal P., Godaux E. – J. Neurophysiol., 1995, v. 74, p. 2087–2099.
2. Dieringer N. – Prog. in Neurobiology, 1995, v. 46, p. 97–129.
3. Мокроусова А.В. – Росс. физиол. журнал СССР, 1980, т. LXVI, № 4, с. 599–602.
4. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate. Sydney: Acad. Press, 1986.
5. Sarkisyan S.H., Yeghiazaryan M.L., Minasyan S.M. – J. Neurophysiol., 2003, v. 35, № 4, p. 275–282.

6. Smith P.F., Curthoys I.S. – Brain Res. Rev., 1989, v. 14, p. 155–180.
7. Curthoys I.S., Halmagyi G.M. – J. Vestib. Res., 1995, v. 5, p. 67–107.
8. Ris L., Godaux E. – J. Neurophysiol., 1998, v. 80, p. 2352–2367.
9. Graham B., Dutta M. – Exp. Brain Res., 2001, v. 137, № 3–4, p. 387–396.
10. Balaban C., Beryozkin G. – Exp. Brain Res., 1998, v. 2, № 2, p. 200–212.
11. Kitahara T., Takeda N., Kubo T., Kiyama H. – Acta otolaryngol., 1998, v. 118a, p. 685–691.
12. Ris L., de Waele C., Seraffin M., Vidal P., Godaux E. – J. Neurophysiol., 1995, v. 74, p. 2087–2099.
13. Goto M., Straka H., Dieringer N. – Exp. Brain Res., 2002, v. 147, № 3, p. 374–386.
14. Dieringer N., Precht W. – Exp. Brain Res., 1979, v. 36a, № 3, p. 311–328.

Ս. Մ. ՄԻՆԱՅԱՆ, Ս. Հ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Մ. Լ. ԵԴԻԱԶԱՐՅԱՆ

**ՄԻԱԿՈՂՄԱՆԻ ԼԱԲԻՐԻՆԹԷԿՏՈՍԻԱՅԻ ԵՆԹԱՐԿԱԾ ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՄԻՋԱՅԻՆ ԱՆՂԱՍՏԱԿԱՅԻՆ ԿՈՐԻՉԻ ԻՄՊՈՒԼՍԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՑՈՒՑԱՆԻՇՆԵՐԻ ՀԱՄԵՍԱՏԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ**

**Ամփոփում**

Համակարգչային ծրագրով գրանցվել և վերլուծվել է բնականոն և միակողմանի լաբիրինթեկտոմիայի ենթարկած ապիտակ առնետների իսիսի- և կոնտրալատերալ միջային անդաստակային կորիզների (ի- և կ-ՄԱԿ) նեյրոնների իմպուլսային ակտիվությունը (ԻԱ): Ուսումնասիրվել են նեյրոնների կանոնավորության աստիճանը, դինամիկական ակտիվությունը, մոդալությունը, հաճախության միջին արժեքը: Աջակողմյան լաբիրինթեկտոմիան 2 օր հետո նպաստում է ի- և կ-ՄԱԿ-երի նեյրոնների հիմնական ցուցանիշների միջև հավաստի փոփոխությունների դրսևորմանը: Միակողմանի լաբիրինթեկտոմիայից յոթ օր հետո աջ և ձախ կողմերում ՄԱԿ-ի նեյրոնների ԻԱ-ի հիմնական ցուցանիշների միջև չեն դիտվում հավաստի փոփոխություններ:

S. M. MINASYAN, S. H. SARGSYAN, M. L. YEGHIAZARYAN

**THE COMPARATIVE ANALYSIS IMPULSE ACTIVITY OF A MEDIAL VESTIBULAR NUCLEUS NEURON'S IN CONDITIONS OF LABYRINTHECTOMY**

**Summary**

With the use of new approaches and modern experimental methods of research the complex study of parameters background neuronal activity (BNA) of medial vestibular nucleus (MVN) in norm and various terms after unilateral labyrinthectomy. It is shown, that in 2 days after delabyrinthation the dynamic balance existing between vestibular nuclei of both parts in norm, is broken. The comparative analysis impulse activity in 7days unilateral labyrinthectomy has revealed an identical level neurodynamic activity kontra- and ipsilateral MVN.