

Биология

УДК: 612.8±591.18

Р. С. АРУТЮНЯН

**РОЛЬ ЛАТЕРАЛЬНОГО МАМИЛЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА
В РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ ПРИ ГИПОКСИИ**

Изучено влияние латерального мамиллярного (LM) ядра гипоталамуса на импульсную активность дыхательных нейронов продолговатого мозга. В условиях нормального атмосферного давления электрическое раздражение LM ядра гипоталамуса оказывало преимущественно активирующее влияние. На «высоте» 4–5 тыс. м на фоне гипоксической активации раздражение LM ядра не оказывало характерного влияния. Во второй фазе гипоксии (7,5–8 тыс. м) наблюдалось угнетение активности нервных единиц. На таком угнетенном фоне возбуждающее влияние LM ядра гипоталамуса было более выраженным.

Введение. Проблема гипоксических состояний организма была и остается одной из актуальных в биологии и медицине ввиду того, что даже здоровый организм человека и животного в зависимости от условий обитания, интенсивности его деятельности постоянно сталкивается с кислородной недостаточностью.

В условиях гипоксии сохранение газового гомеостаза организма происходит посредством взаимодействия бульбарного дыхательного центра и супрабульбарных образований. Наряду с другими супрабульбарными лимбическими структурами, гипоталамус как высший центр вегетативной нервной системы оказывает мощное регулирующее влияние на все жизненно важные функции организма, в том числе и на дыхание [1–3]. Однако, несмотря на важность гипоталамического уровня регуляции висцеральных систем, до настоящего времени почти отсутствуют экспериментальные работы по изучению роли одного из важнейших ядер гипоталамуса – латерального мамиллярного (LM) ядра – в регуляции дыхания в условиях гипоксии. В связи с этим целью нашей работы явилось изучение реакций дыхательных нейронов продолговатого мозга и дыхания на электрическое раздражение LM ядра в динамике гипоксического воздействия.

Методика исследований. Исследования проводились на белых крысах, наркотизированных смесью хлоролозы и нембутала (30 и 10 мг/кг

соответственно, внутрибрюшинно). LM ядро гипоталамуса раздражали биполярными константовыми электродами (межэлектродное расстояние 0,2–0,3 мм), ориентированными в соответствующую структуру по координатам стереотаксического атласа [4]: AP (+4,52), L (\pm 0,2), V (9,2). Для раздражения указанной структуры подавали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,1–0,3 м, частотой 80–100 Гц в течение 3–10 с. Ток стимуляции составлял 100–200 мкА.

Для отведения активности респираторных нейронов после частичного удаления мозжечка (методом отсасывания) микроэлектрод опускали в область задвижки (обех) продолговатого мозга. Для идентификации инспираторных (ИН) и экспираторных (ЭН) нейронов производили одновременную регистрацию дыхания посредством угольного датчика. Экстраклеточную регистрацию дыхательных нейронов производили в основном из вентральной зоны дыхательного центра продолговатого мозга стеклянными микроэлектродами, заполненными 4 М раствором NaCl (диаметр кончика 1,5–2 мкм, сопротивление 3–5 МОм).

Эксперименты проводили в динамике гипоксического воздействия. Для этого животное, зафиксированное в стереотаксическом приборе, помещали в барокамеру для «подъема». Регистрацию изучаемых показателей производили до «подъема» животного, т.е. в условиях нормоксии ($pO_2=142$ мм рт. ст.), на «высоте» 4–5 тыс. м ($pO_2=109–85$ мм рт. ст.) и 7,5–8 тыс. м ($pO_2=64–58$ мм рт. ст.), а также после «спуска», в условиях нормального атмосферного давления, до и сразу после раздражения мамиллярного ядра. «Подъем» и «спуск» животного в барокамере осуществляли со скоростью 15–20 м/с.

После эксперимента проводили электрокоагуляцию точек раздражения для последующего гистологического контроля. По окончании опытов для эвтаназии внутрибрюшинно вводили те же наркотические вещества с превышением дозы в 3 раза.

Регистрация производилась с помощью программы, обеспечивающей в режиме on-line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Строились пред- и постстимульные гистограммы межспайковых интервалов, а также графики скользящей частоты. При этом со сдвигом в среднем в 70 мс рассчитывалась частота разряда нейронов в интервале 120–150 мс. На основании вычисленных для фоновой активности средней частоты (M) и стандартного отклонения (SD) определялся диапазон частот $M \pm 2SD$, относительно которого выявлялись периоды посттетанической активации и (или) депрессии. Фазы торможения и активации соответствовали тем временным отрезкам, когда величина гистограмм была больше или меньше вычисленного среднего значения фоновой активности ($M \pm 2SD$). В случае, когда $2SD$ превышал M, уровень торможения определялся по нулевой линии. Отклонения средней величины вычислялись по Стьюденту ($p < 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение. По характеру реакции на раздражение LM ядра респираторные нейроны можно разделить на три группы: 1 – активировавшиеся (стимуляция привела к повышению импульсной активности), 2 – тормозившиеся (стимуляция привела к понижению импульсной активности), 3 – ареактивные нейроны (не проявившие никакой

реакции на раздражение). К той или иной группе относили нейроны, у которых эффекты раздражения были обратимыми при прекращении раздражения и воспроизводимыми при повторном раздражении. Ответная реакция нейронов на раздражение LM ядра определялась по количеству активировавшихся и тормозившихся нейронов, а также по степени изменения их активности.

Вначале регистрация дыхательных нейронов на раздражение LM ядра производилась в условиях нормоксии, т.е. до «подъема» животного, что послужило контролем для опытов, проводимых при воздействии острой гипоксии. В условиях нормоксии раздражение LM ядра оказывало преимущественно возбуждающее влияние на импульсную активность дыхательных нейронов и на дыхание в целом. Так, из 48 ЭН активировались 30 (62,5%), тормозились 16 (33,3%), а остальные нейроны оказались ареактивными (см. табл.). При этом было установлено, что частота разряда активировавшихся нейронов до раздражения составляла 21,56 имп./с, а после раздражения увеличивалась до 28 имп./с, т.е. на 29,8%. У тормозившихся ЭН уменьшение частоты разряда составляло от 25 до 19,03 имп./с, т.е. 23,88% (рис. 1).

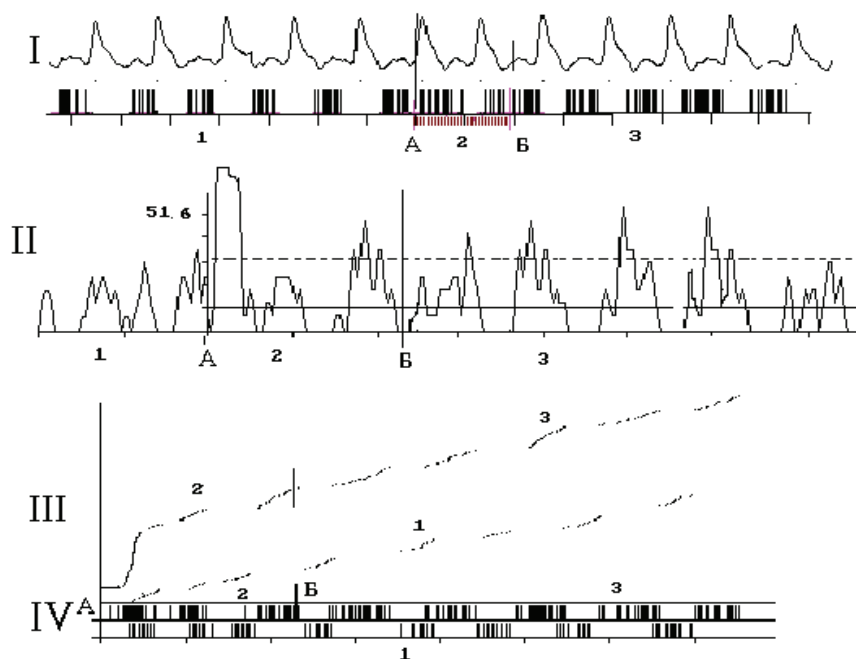


Рис. 1. Пред- и постстимульные характеристики импульсного потока экспираторного нейрона дыхательного центра продолговатого мозга при раздражении LM ядра гипоталамуса в норме. Здесь и на следующих рисунках показана наиболее динамичная часть эксперимента: 1 – до стимуляции, 2 – во время (А – начало, Б – конец стимуляции), и 3 – после стимуляции. I – нейрональная активность с регистрацией внешнего дыхания (верхняя кривая). II – кривая скользящей частоты активности нейронов; по оси абсцисс – частота импульсации, по оси ординат – время (сплошная линия относится к средней частоте (M), пунктирная линия – к уровню + 2SD). III – кумулятивная кривая спайковой активности, которая дается для наглядной оценки периодов активации и торможения по изменению угла наклона постстимульной кривой (3) по отношению к фоновой кривой (1).

По оси абсцисс – время, по оси ординат – суммация спайков после стимуляции. IV – спайковая активность в реальном времени.

Реакция ИН на раздражение того же ядра гипоталамуса была следующей: из 32 ИН 21 увеличили среднюю частоту разряда от 23,04 до 30,00 имп./с (на 30,2%), а 9 тормозившихся нейронов уменьшили среднюю частоту импульсации от 26,26 до 20,03 имп./с, т. е. на 23,7%.

Влияние раздражения латерального амиглярного ядра гипоталамуса на дыхательные нейроны продолговатого мозга в условиях гипоксии

Условия опыта	Общее кол-во нейронов	Активировавшиеся нейроны	Тормозившиеся нейроны	Ареактивные нейроны
Экспираторные нейроны				
норма	48 (100%)	30 (62,5%)	16 (33,3%)	2 (4,2%)
4–5 тыс.м	35 (73%)	20 (57,14%)	12 (34,3%)	3 (8,57%)
7,5–8 тыс.м	28 (58%)	17 (60,7%)	9 (32,14%)	2 (7,14%)
«спуск»	45 (94%)	25 (55,6%)	17 (37,7%)	3 (6,66%)
Инспираторные нейроны				
норма	32 (100%)	21 (65,6%)	9 (28,13%)	2 (6,25%)
4–5 тыс.м	28 (88%)	17 (60,7%)	10 (35,7%)	1 (3,57%)
7,5–8 тыс.м	19 (59,4%)	12 (63,16%)	6 (31,6%)	1 (5,26%)
«спуск»	30 (94%)	18 (60%)	9 (30%)	3 (10%)

После установления исходных данных регистрация тех же респираторных нейронов на такое же раздражение ЛМ ядра гипоталамуса продолжалась при воздействии гипоксии.

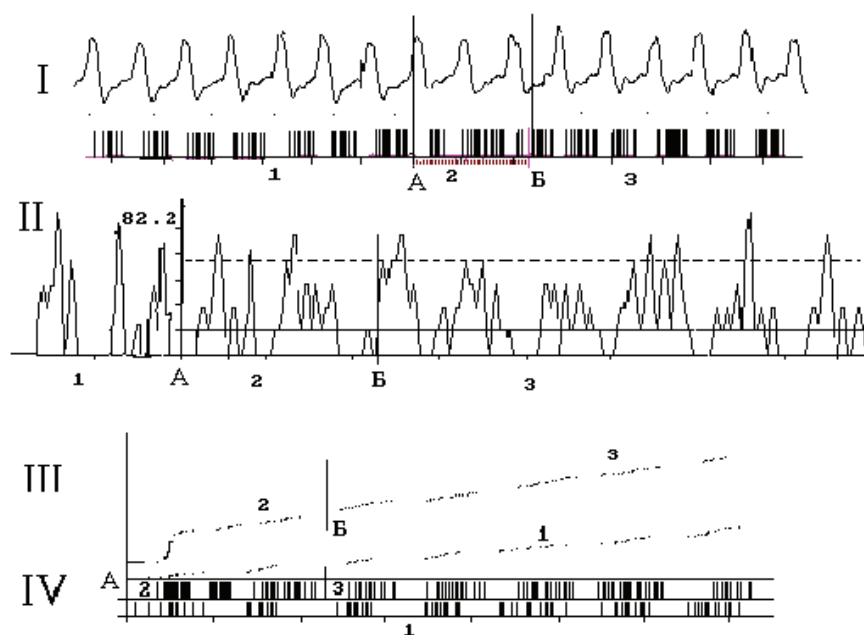


Рис. 2. Пред- и постстимульные характеристики импульсного потока экспираторного нейрона дыхательного центра продолговатого мозга при раздражении ЛМ ядра гипоталамуса в условиях первой стадии гипоксии (4–5 тыс.м).

В начальной фазе гипоксии (4–5 тыс. м) импульсная активность всех функционирующих нейронов в результате гипоксического воздействия была

несколько увеличена. На таком облегченном фоне раздражение LM ядра вызывало у активировавшихся ЭН увеличение средней частоты импульсации на 18,7%, а у тормозившихся – уменьшение средней частоты на 20,39%. Реакция ИН соответственно составляла 23,27 и 19,56%. В этот период параллельно с гипоксической активацией импульсного разряда нейронов было зарегистрировано и учащение дыхания. На этом фоне эффект раздражения LM ядра был менее выраженным (рис. 2).

Во второй фазе гипоксического воздействия (7,5–8 тыс. м) изменение импульсной активности дыхательных нейронов выражалось в уменьшении количества импульсов в залпе, а в ряде случаев – в полном угнетении их активности. При этом продолжали оставаться активными всего 28 ЭН и 19 ИН (см. таблицу). Реакция этих нейронов на раздражение LM ядра гипоталамуса следующая: у активировавшихся ЭН наблюдалось увеличение импульсной активности на 23%, а у тормозившихся – уменьшение на 21,29%. Частота разряда активировавшихся ИН после раздражения увеличилась на 25%, а у тормозившихся – уменьшилась на 20,54% (рис. 3). Эти данные показывают, что в условиях тяжелой гипоксии LM ядро оказывает преимущественно активирующее влияние.

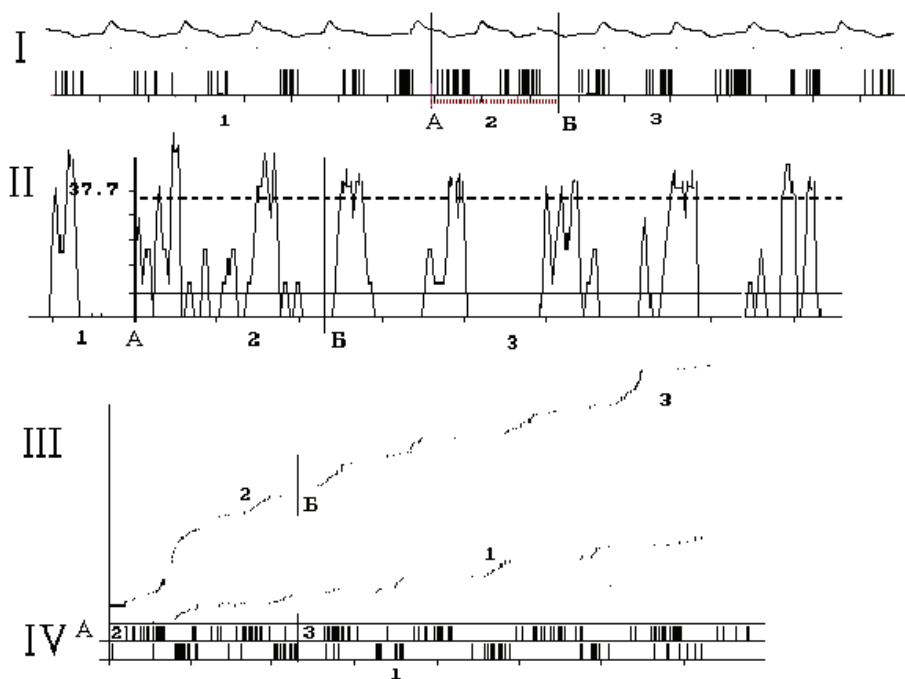


Рис. 3. Пред- и постстимульные характеристики импульсного потока экспираторного нейрона дыхательного центра продолговатого мозга при раздражении LM ядра гипоталамуса в условиях второй стадии гипоксии (7,5–8 тыс.м).

Спустя 10–15 мин после возвращения животного в условия нормального атмосферного давления происходило постепенное восстановление как исходной импульсной активности нейронов и дыхания, так и реакции их на раздражение (рис. 4).

Результаты представленных данных свидетельствуют, что LM ядро гипоталамуса оказывает существенное влияние на активность нейронов дыхательного центра продолговатого мозга и на внешнее дыхание как при нормоксии, так и в динамике гипоксического воздействия. Оно направлено на обеспечение соответствующих вегетативных рефлексов и общего кислородного гомеостаза при гипоксии. В наших опытах наблюдалась высокая реактивность нейронов дыхательного центра при электростимуляции LM ядра, что свидетельствует о тесной связи гипоталамуса с дыхательным центром продолговатого мозга [5, 6].

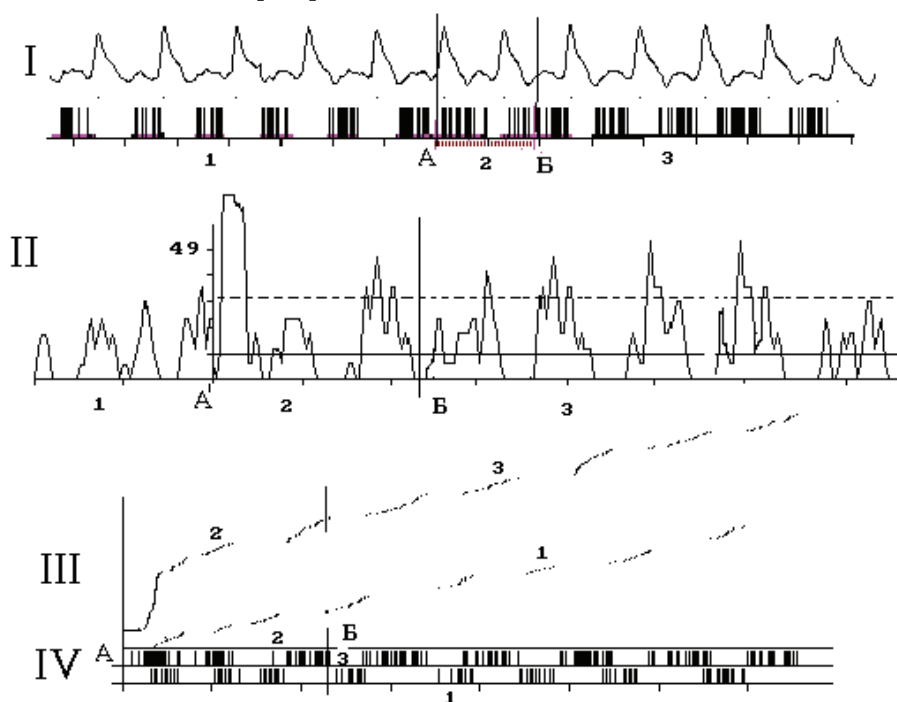


Рис. 4. Пред- и постстимульные характеристики импульсного потока экспираторного нейрона дыхательного центра продолговатого мозга при раздражении LM ядра гипоталамуса после «пуска».

В условиях пониженного pO_2 происходят заметные изменения во взаимоотношениях между структурами лимбической системы, в частности гипоталамуса и дыхательного центра продолговатого мозга. Глубокий анализ этих взаимоотношений, особенно в динамике гипоксического воздействия, имеет важное теоретическое и практическое значение.

Так, при «подъеме» животного были выделены две фазы: первая – на «высоте» 4–5 тыс. м, когда наступало повышение активности дыхательных нейронов, обусловленное как рефлекторным, так и непосредственным воздействием пониженного pO_2 на нервные клетки, а также деполяризацией их мембраны [7, 8].

Вторая фаза наступала при увеличении «высоты» до 7,5–8 тыс. м, когда, наоборот, происходило угнетение активности нейронов. Это является результатом нарушения структурно-функциональной организации клеточных

мембран, а также развитием клеточного ацидоза и увеличением ГАМК в мозгу [7, 9].

При изучении реакций дыхательных нейронов продолговатого мозга на раздражение LM ядра гипоталамуса в условиях нормального атмосферного давления было зарегистрировано как увеличение, так и уменьшение частоты разряда нейронов, что отмечалось также у авторов [2, 10], однако активировавшихся нейронов было больше, чем нейронов, отвечавших полным или частичным торможением. Сложность и неоднозначность влияния LM ядра на дыхательные нейроны можно объяснить тем, что в раздражаемом ядре диффузно рассеяны как активирующиеся, так и тормозившиеся нейроны с выраженным преобладанием тех или других [10]. Влияние LM ядра гипоталамуса на функциональное состояние нейронов дыхательного центра может осуществляться как за счет конвергенции их эфферентных проекций на уровне ствола мозга, амигдалы, так и посредством прямых связей с ядрами продолговатого мозга [1, 11, 12].

В начальной фазе гипоксического воздействия (4–5 тыс. м) на фоне гипоксической активации импульсного разряда нейронов облегчающий эффект раздражения LM ядра проявлялся слабо. Возможно, на этой высоте нейроны, будучи возбужденными гипоксическим воздействием, подвергаются слабому модулирующему влиянию LM ядра гипоталамуса. Однако можно предположить также, что на этой высоте происходит повышение активности корковых элементов [13, 14], приводящее к ослаблению действия LM ядра.

Во второй фазе гипоксии (7,5–8 тыс. м), наоборот, острая нехватка кислорода приводит к резкому угнетению импульсной активности нейронов всех структур ЦНС, в том числе и продолговатого мозга. Очевидно, это объясняется тем, что на больших высотах кора больших полушарий отключается раньше других структур мозга, при этом гипоталамус (в том числе LM ядро) высвобождается из под тонического тормозного влияния коры, усиливая контроль активности нейронов дыхательного центра и обеспечивая кислородный гомеостаз организма.

Все это указывает на то, что в регуляции дыхания решающим является не один уровень регуляции, а их взаимодействие. Только такая интеграция корковых и подкорковых, центральных и периферических, активирующих и тормозящих механизмов может обеспечить наиболее совершенное и надежное приспособление организма к постоянно меняющимся условиям потребления кислорода.

Кафедра физиологии человека и животных

Поступила 20.12.2006

ЛИТЕРАТУРА

1. **Баклаваджян О.Г.** Нейронная организация гипоталамо-висцеральной рефлекторной дуги. Л.: Наука, 1988, 86с.
2. **Вальдман А.В.** Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 595 с.
3. **Ткаченко Б.И.** Нормальная физиология человека. М.: Медицина, 2005, 900 с.
4. **Paxinos G., Watson Ch.** The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. N-Y.: Academic Press, 1986.

5. Дорощенко Н.З., Майский В.А., Карцева А.Г. – Докл. АН СССР, 1985, т. 282, № 1, с. 232–236.
6. Saper C.B., Swanson L.W., Cowan W.M. – J. Comp. Neurol., 1976, v. 169, p. 409–442.
7. Лукьянова Л.Б. – Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1997, т. 9, № 124, с. 244–254.
8. Сергеев О.С. – Физиол. журн., 1995, № 81, т. 1, с. 48–55.
9. Тараканов И.А., Сафонов В.А. – Физиология человека, 1998, № 24, т. 5, с. 116–128.
10. Нерсесян Л.Б. – Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1985, LXXI, № 3, с. 304–309.
11. Белехова М.Г. – Нейрофизиол., 1990, т. 22, № 1, с. 114–123.
12. Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Крахоткина Е.Д., Майский В.А. – Нейрофизиол., 1992, т. 1, № 24, с. 87–96.
13. Акопян Н.С. Электрофизиологическое исследование деятельности мозга при гипоксии. Ер., 1987, 171 с.
14. Акопян Н.С., Баклаваджян О.Г., Карапетян М.А. – Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 1982, LXVIII, № 5, с. 576–581.

Ռ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆ ՅԱՆ

ԹԹՎԱԾՆԱԲԱՐՎՅԻ ՊԱՅՍԱՆՆԵՐՈՒՄ ԵՆԹԱՏԵՍԱԹՄԻ ՍԱՄԻԼՅԱՐ
ՍԱՐՄՆԻ ԿՈՂՄԱՅԻՆ ԿՈՐԻՉԻ ԳԵՐԸ ՇՆՉԱՌՈՒԹՅԱՆ
ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ ԳՈՐԾԸՆԹԱՑՈՒՄ

Ա ս փ ո փ ո ս մ

Ուսումնասիրվել է ենթատեսաթմբի կողմնային մամիլյար (ԿՄ) կորիզի ազդեցությունը երկարավուն ուղեղի շնչառական նեյրոնների իմպուլսային ակտիվության վրա նորմայում և թթվածնային անբավարարության պայմաններում: Մթնոլորտային ճնշման բնականոն պայմաններում ենթատեսաթմբի ԿՄ կորիզի էլեկտրախթանումը թողել է առավելապես ակտիվացնող ազդեցություն: 4 5 հազ. մ «բարձրության» դեպքում հիպօքսիկ ակտիվ ֆոնի վրա ԿՄ կորիզի խթանումը չի թողել բնորոշ ազդեցություն: Թթվածնաքաղցի երկրորդ փուլում՝ 7,5 8 հազ. մ «բարձրության» վրա դիտվել է նյարդային բջիջների ակտիվության անկում: Նման ճնշված ֆոնի վրա ԿՄ կորիզի դրդող ազդեցությունը եղել է առավել արտահայտված:

R. S. ARUTUNYAN

THE ROLE OF THE NUCLEUS LATERALIS MAMILLARIS OF THE
HYPOTHALAMUS IN RESPIRATORY NEURONS IN HYPOXIA
CONDITIONS

Summary

In the normal as well as in the oxygen deficiency conditions research has been made to study the influence of irritation of lateral mamillary (LM) nucleus of the hypothalamus on impulse activity of respiratory neurons of medulla oblongata. In conditions of normal atmospheric pressure the electrical stimulation of the LM nucleus has had mainly activating influence. In the initial phase, on 4–5 thousand meter altitude, activation of frequent discharge of neurons occurred. In this situation stimulation of the LM induced uncharacteristic reactions of those neurons. In the second phase (7,5–8 thousand meters) on the reduction of the impulse activity of neurons, stimulation LM nucleus of hypothalamus was more accentuated than in conditions of normoxia.