

Биология

УДК 612.8 +591.18

М. А. КАРАПЕТЯН, Н. Ю. АДАМЯН, Р. С. АРУТЮНЯН

РОЛЬ ВОЛОКНИСТОЙ СИСТЕМЫ СВОДА МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ
ДЫХАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ ПРИ ГИПОКСИИ

Методом регистрации импульсной активности дыхательных нейронов показано, что свод мозга, как волокнистая система, обеспечивающая реципрокные связи между гиппокампом, септумом, гипоталамусом, таламусом и средним мозгом, проявляет активирующее влияние на тонкие механизмы регуляции дыхательной системы. Моделью для изучения изменений состояния структур различных уровней регуляции дыхания служит кислородная недостаточность, которая создается в барокамере путем откачивания воздуха.

Введение. Проблема гипоксических состояний организма была и остается одной из актуальных вопросов биологии и медицины ввиду того, что организм человека в зависимости от условий обитания и интенсивности деятельности постоянно сталкивается с кислородной недостаточностью. Более того, в патогенезе любого заболевания лежит большее или меньшее нарушение кислородного гомеостаза организма, и выявление тонких механизмов регуляции дыхания при гипоксии имеет не только теоретическое, но и прикладное значение.

В условиях гипоксии сохранение газового гомеостаза организма происходит посредством взаимодействия бульбарного дыхательного центра и супрабульбарных образований. Наряду с этими структурами свод мозга, как главная волокнистая система, осуществляющая внутренние связи между лимбическими структурами, оказывает важное регулирующее влияние на дыхание [1–4]. С целью выяснения степени этого влияния в данной работе изучалась реакция дыхательных нейронов продолговатого мозга и дыхания на электрическое раздражение свода в динамике гипоксического воздействия.

Методика исследований. Исследования проводились на белых крысах, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (30 и 10 мг/кг соответственно, внутривенно). Область свода раздражали биполярными константановыми электродами (межэлектродное расстояние 0,2–0,3 мм), ориентированными в соответствующую структуру по координатам стереотаксического атласа [5]. Для этого подавали прямоугольные импульсы тока длительностью

0,1–0,3 мс, частотой 80–100 Гц в течение 3–10 с. Ток стимуляции составлял 100–200 мкА.

Для отведения активности респираторных нейронов после частичного удаления мозжечка микроэлектрод опускали в область задвижки (обех) продолговатого мозга. Для идентификации инспираторных (ИН) и экспираторных (ЭН) нейронов производили одновременную регистрацию дыхания посредством угольного датчика. Совокупность ИН и ЭН по фазе дыхания подразделялась нами на группы: полные, ранние и поздние. Экстраклеточную регистрацию дыхательных нейронов (ДН) проводили 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.), на «высоте» 7,5–8 тыс. м ($pO_2=64–58$ мм рт. ст.) и после «спуска» (в условиях нормального атмосферного давления) до и сразу после раздражения. «Подъем» и «спуск» животного в барокамере производили 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 нейронной активности производилась с помощью программы, обеспечивающей в режиме on-line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Исследовались перистимульные гистограммы межспайковых интервалов (Peri-Event Time Histogram), 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 определялись теми временными отрезками, когда величина гистограмм была соответственно меньше или больше вычисленного среднего значения фоновой активности. В случае, когда 2SD превышает M, уровень торможения определяется по нулевой линии. Отклонения средней величины вычислялись по Стьюденту ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. По характеру реакции на раздражение свода мозга дыхательные нейроны можно разделить на активировавшиеся (стимуляция привела к повышению импульсной активности), тормозившиеся (стимуляция привела к понижению импульсной активности) и ареактивные (не проявившие никакой реакции на раздражение) нейроны.

Вначале реакция ДН на раздражение свода проверялась в условиях нормоксии, т.е. до «подъема» животного. Это послужило контролем для опытов, проводимых при воздействии острой гипоксии. Общая картина реакций всех ДН представлена в таблице. В нормальных условиях нами было зарегистрировано 68 ДН. Из них 42 (61,7%) – ЭН, а 26 (38,3%) – ИН.

Раздражение свода мозга оказывало преимущественно возбуждающее влияние на импульсную активность ДН и на дыхание в целом. При этом было установлено, что средняя частота разряда у активировавшихся ЭН после раздражения увеличилась на 26,23%, а у тормозившихся уменьшилась на 15,3%. Реакция ИН на раздражение тоже носила возбуждающий характер, увеличение частоты разряда составляло 29,8%. После установления исходных данных регистрация тех же респираторных нейронов на такое же раздражение свода продолжалась при воздействии гипоксии.

Реакция ДН дыхательного центра продолговатого мозга на раздражение свода в динамике гипоксического воздействия

Высота	Общее кол-во ДН	Активировавшиеся нейроны	Тормозившиеся нейроны	Ареактивные нейроны
нормоксия	68(100%)	41(60%)	23(34%)	4(6%)
4–5 тыс. м	60 (88%)	32(53%)	24(40%)	4(7%)
7,5–8 тыс. м	42(62%)	20(48%)	15(36%)	7(16%)
после «спуска»	64(94%)	35(55%)	20(31%)	9(14%)

В начальной фазе гипоксии (4–5 тыс. м) импульсная активность всех функционирующих ДН была несколько повышена. На такой «высоте» остались активными 35 (51,5%) ЭН и 25 (36,8%) ИН (см. таблицу). На этом фоне эффект раздражения был менее выраженным: электростимуляция свода вызывала у активировавшихся ЭН увеличение средней частоты импульсации на 19,2%, а у тормозившихся уменьшение на 17,4%. Реакция ИН соответственно составляла 23,27 и 19,56%. В этот период гипоксии параллельно с гипоксической активацией импульсного разряда нейронов было зарегистрировано учащение дыхания.

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 25 ЭН и 17 ИН (см. таблицу). Реакция этих нейронов на раздражение свода следующая: у активировавшихся ЭН импульсная активность увеличилась на 24,3%, а у тормозившихся уменьшалась на 20,2%. Частота разряда у активировавшихся ИН после раздражения увеличилась на 25,1%, а у тормозившихся уменьшилась на 21,4%. Эти данные показывают, что в условиях тяжелой гипоксии свод мозга оказывает преимущественно активирующее влияние.

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

Представленные данные свидетельствуют, что свод мозга, являющийся системой афферентных и эфферентных волокон, связывающих кору гиппокампа с мамиллярными телами гипоталамуса [6], оказывает существенное влияние (прямо или косвенно) на активность нейронов дыхательного центра продолговатого мозга и внешнее дыхание как при нормоксии, так и в динамике гипоксического воздействия [7, 10]. Оно направлено на обеспечение соот-

ветствующих вегетативных рефлексов и общего кислородного гомеостаза при гипоксии. В наших опытах также наблюдалась высокая реактивность нейронов дыхательного центра при электростимуляции свода, что подтверждает вышесказанное.

Таким образом, при «подъеме» животного можно выделить 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 и деполяризацией их мембран [11–13]. В этой фазе на фоне гипоксической активации импульсного разряда нейронов облегчающий эффект раздражения свода проявлялся слабо. Возможно, на этой «высоте» нейроны, возбужденные под гипоксическим воздействием, подвергаются слабому модулирующему влиянию импульсов, идущих по волокнистой системе свода. Однако можно предположить также, что происходит повышение активности корковых элементов [14], приводящее к ослаблению действия подкорковых структур.

Вторая фаза наступала при увеличении «высоты» до 7,5–8 тыс. м, когда, наоборот, происходило угнетение активности нейронов. Это являлось результатом нарушения структурно-функциональной организации клеточных мембран, а также развития клеточного ацидоза и увеличения количества ГАМК в мозгу [15, 16]. В этой фазе, наоборот, острая нехватка кислорода привела к резкому угнетению импульсной активности нейронов всех структур ЦНС, в том числе и продолговатого мозга. На таком фоне раздражение свода оказывало выраженное облегчающее действие на дыхательные нейроны продолговатого мозга. Очевидно, это объясняется тем, что на больших высотах кора больших полушарий отключается раньше других структур мозга, а подкорковые образования мозга (в том числе и свод) высвобождаются из-под тонического тормозного влияния коры и усиливают контроль за активностью нейронов дыхательного центра, обеспечивая кислородный гомеостаз организма.

Сравнивая механизмы активации ранних и полных ЭН и ИН, можно предположить, что описанные изменения объясняются усилением притоков импульсации от периферических и центральных хеморецепторов, уменьшением порогового потенциала ДН и сокращением времени восстановления мембранного потенциала нейронов до порогового уровня. Нейрохимической основой этих быстрых мембранных процессов, вероятнее всего, являются возбуждающие и тормозные аминокислоты – глицин и ГАМК. Вероятно, глицин реализует функцию быстрого выключения фазы дыхательного цикла, воздействуя через ранние ЭН при вдохе и ранние ИН при выдохе, а ГАМК обеспечивает продолжающееся течение вдоха и выдоха [17].

Все это указывает на то, что в регуляции дыхания решающим является не один уровень регуляции, а взаимодействие иерархических уровней. И 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Баклаваджян О.Г.** Нейронная организация гипоталамо-висцеральной рефлекторной дуги. Л.: Наука, 1988, 86 с.
2. **Ткаченко Б.И.** Нормальная физиология человека. М.: Медицина, 2005, 900 с.
3. **Вальдман А.В.** Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 595 с.
4. **Костюк П.Г.** Физиология центральной нервной системы. Киев: Вища Школа, 1977, с. 317.
5. **Raxinos G., Watson Ch.** The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. N-Y.: Academic Press, 1986.
6. **Хамильтон Л.У.** Основы анатомии лимбической системы крысы. М.: Изд-во МГУ, 1984, 183 с.
7. **Дорошенко Н.З., Майский В.А., Карцева А.Г.** – Докл. АН СССР, 1985, т. 282, № 1, с. 232–236.
8. **Cheatham M.J., Matzke H.** J. Compar. Neurol., 1966, v. 127, p. 369–379.
9. **Меркулова Н.А.** Механизмы интегративного объединения надбульбарных структур с дыхательным центром. В кн.: Современные проблемы физиологии вегетативных функций. Самара, 2001, с. 152.
10. **Казаков В.Н., Кравцов П.Я., Крахоткина Е.Д., Майский В.А.** Нейрофизиология, 1992, т. 24, № 1, с. 87–96.
11. **Лукьянова Л.Б.** Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1997, т. 124, № 9, с. 244–254.
12. **Самойлов М.О.** Реакция нейронов мозга на гипоксию. Л.: Наука, 1985, 160 с.
13. **Сафонов В.А., Миняев В.И., Полунин И.Н.** Дыхание. М., 2000, 254 с.
14. **Акопян Н.С.** Электрофизиологическое исследование деятельности мозга при гипоксии. Ер., 1987, 171 с.
15. **Pisani A., Calabresi P., Bernardi G.** Neuroreport, 1997, v. 8, № 5, p. 1143–1147.
16. **Тараканов И.А., Сафонов В.А.** Физиология человека, 1998, т. 24, № 5, с. 116–128.
17. **Сафонов В.А.** Человек в воздушном океане. М., 2006, 216 с.

Մ. Ա. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ, Ն. ՅՈՒ ԱՂԱՄՅԱՆ, Ռ. Ս. ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ

ԹԹՎԱԾՆԱԶԱՐԳՅԻ ՊԱՅՍԱՆՆԵՐՈՒՄ ՈՒՂԵՂԻ ԿԱՄԱՐԻ ԹԵԼԱԶԵՎ
ՀԱՍԱԿԱՐԳԻ ԴԵՐԸ ՇՆՉԱՌԱԿԱՆ ՆԵՅՐՈՆՆԵՐԻ ԿԱՐԳԱՎՈՐՄԱՆ
ԳՈՐԾՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ու մ

Շնչառական նեյրոնների իմպուլսային ակտիվության գրանցման մեթոդով ցույց է տրված, որ ուղեղի կամարը՝ թաղը, որն ապահովում է խաչաձև կապեր լիմբիական համակարգի տարբեր գոյացությունների միջև, իրականացնում է որոշակի ակտիվացնող ֆունկցիա շնչառական համակարգի նուրբ մեխանիզմների կարգավորման գործում: Շնչառական համակարգի տարբեր գոյացությունների վիճակի փոփոխությունների ուսումնասիրման համար իբրև մոդել կիրառվում է թթվածնաքաղցը, որն ստեղծվում է ճնշախցիկում՝ օդի արտամղման եղանակով:

M. A. KARAPETYAN, N. Yu. ADAMYAN, R. S. HARUTUNYAN

REACTION OF MEDULLA OBLONGATA RETICULARY NEURONS TO
FORNIX STIMULATION IN HYPOXIA CONDITIONS

Summary

In the oxygen deficiency conditions we studied the influence of irritation of fornix stimulation on the impulse activity of the reticular neurons and on the respiration. Phases of hypoxia were the model of experiment.

At the initial stage of hypoxia (4000–5000 *m* higher) the frequency of reticular neurons was growing. Against this background the facilitating influence of stimulation of fornix was less prominent, though it prevailed over its inhibiting action. At the maximal altitude (7500–8000 *m* higher) however, the frequency of stimuli was falling, and mainly the facilitating effect of stimulation of fornix was continuing. The rats after being brought back to the normal atmospheric pressure displayed gradual recovery of initial exponents with respect to both the spontaneous rhythmic activity of neurons and the reactions to stimulation.

Those different reactions of irritation fornix have regulation sense on respiratory neurons.