

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О.С. О принципах организации интегративной деятельности мозга. М., 1976.
2. Брагина Т.А. В сб.: Ассоциативные системы мозга, 59-61, Л., 1985.
3. Коренюк И.И. Автореф. докт. дисс., 44, 1990.
4. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. 303-372, М., 1978.
5. Леонтович Т.А. Там же. 102-307, М., 1978.
6. Szabo J., Cobus P. Corticothalamic projections and sensorimotor activities (Ed. T. Frigessi, E. Rinvik, M.D. Jahr). New York: Raven Press, 379-385, 1972.
7. Hassler R., Muhs-Clement K. J. Hirnforsch, 46, 6, 377-420, 1964.
8. Houser C.R., Vaghn J.E., Barber R.T., Roberts E. Brain Res., 200, 2, 341-354, 1980.
9. Jasper H.H., Ajmone Marsan C. A stereotaxic Atlas of the Cat. Nat. Res. Counc. Canada, Ottawa, 1954.
10. Jones E.G., Powell T.P.S. J. Comp. Neurol., 143, 2, 185-216, 1971.
11. Nauta W.I.H., Gyga P.A. Stain Technology, 29, 1, 91-93, 1954.
12. Olson C.R., Lawler R. J. Comp. Neurol., 259, 1, 13-30, 1987.
13. Robertson R.T. Brain Behav. Evol., 14, 3, 161-184, 1977.
14. Robertson R.T., Cunningham T.J. J. Comp. Neurol., 199, 4, 569-585, 1981.
15. Robertson R.T., Rinvik E. Brain Res., 51, 61-79, 1973.
16. Scheibel M.E., Scheibel A.B. Brain Res., 1, 43-62, 1966.
17. Weber J.T., Yin T.C.T. J. Comp. Neurol., 224, 2, 206-230, 1984.

Поступила 20.VI.1997

Биолог. журн. Армении, 1 (52), 1999

УДК 6/12.11/12 -616.15.092

РОЛЬ АМИГДАЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССА СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

М.В. НАДИРЯН, С.В. АМИРЯН

Ереванский государственный университет, кафедра физиологии человека и животных, 375049

В хронических опытах на кроликах исследована роль миндалевидного комплекса мозга в регуляции процесса гемокоагуляции. При сравнительном анализе гиперкоагуляционных эффектов стимуляции различных ядерных образований амигдалы впервые выявлено, что максимальные сдвиги наблюдаются при раздражении кортикомедиальных ядер миндалевидного комплекса. Обсуждаются центральные механизмы амигдаларной регуляции процесса свертывания крови.

Երկարատև փորձերի վրա խրոնիկական փորձերի ընթացքում ուսումնասիրված է նշանակալի տարրեր կառուցվածքների դերը արյան մակարդման գործում: Նշանակալի տարրեր կորիզախմբերի խթանման հիպերկոագուլյացիոն էֆեկտների համեմատական վերլուծման ժամանակ առաջին անգամ հայտնաբերված է, որ առավել շեղումները դիտվում են նշանակալի կեղևամիջային կորիզախմբի խթանման դեպքում: Քննարկվում են

արյունամալարողման պրոցեսի նշահամալիրային կարգավորման կենտրոնական մեխանիզմները:

The role of amygdaloid complex in regulation of hemacoagulation is studied during chronic experiments on rabbits. Firstly the maximum deviations are observed at stimulation of cortico-medial nuclei of amygdaloid complex during comparative analysis of hypercoagulative effects of stimulation of amygdala nuclear formations. The central mechanisms of amygdaloid complex regulation in hemacoagulation process are discussed.

Амигдала - гомокоагуляция - гиперкоагуляция

Гомокоагулология - одно из важнейших направлений современной физиологии, изучающих механизмы приспособления организмов к изменениям внешней и внутренней среды. Определение различных параметров гомокоагуляции дает возможность диагностирования многих патологических состояний системы свертывания крови. С этой точки зрения важное значение имеет изучение механизмов регуляции системы гомокоагуляции. Важная роль в регуляции процесса свертывания крови отводится различным отделам центральной нервной системы, значительное место в которой занимает лимбическая система мозга, в частности амигдаллярный комплекс [1-5]. Однако до настоящего времени нет полного представления об удельном значении различных структур амигдалы в регуляции процесса свертывания крови. Не изучены также особенности влияния разночастотного (5 и 100 Гц) раздражения кортикомедиальных (АСМ), центрального (АС) и базолатеральных (ABL) ядер миндалевидного комплекса на систему свертывания крови.

Целью настоящего исследования было изучение вопросов, касающихся характера и механизмов влияния амигдаллярного комплекса на систему гомокоагуляции.

Материал и методика. Опыты проводили на 30 половозрелых кроликах и условиях хронического эксперимента. Наркотизацию производили нембуталом (40 мг/кг) внутривенно. Животное фиксировали в стереотаксическом приборе. В изучаемые структуры амигдалы вводили биполярные константные электроды (диаметр 0,1 мм, межэлектродное расстояние 1-1,5 мм) по координатам атласа [10]. Опыты проводили через 10 дней после операции.

Электростимуляцию осуществляли прямоугольным током частотой 5 и 100 Гц, амплитудой 5-15 В в течение 30 сек. Широкий диапазон амплитуды объясняется тем, что факт достижения цели электрического раздражения определялся визуально, по внешней реакции животного, поскольку в нашем эксперименте практически невозможно было определить порог стимуляции (для этого было бы необходимо взятие дополнительных проб крови в каждом отдельном эксперименте). Пробы брали до и через 5, 45, 90 и 120 мин после электрического раздражения. Каждое животное использовали многократно, с интервалами 5-6 дней (для полного восстановления нормального уровня исследуемых параметров). Кровь из сердца брали по общепринятой методике.

Для биохимического анализа в шприц предварительно набирали 0,5 мл оксалата натрия, затем общий объем доводили до 5 мл. Оксалатную кровь переносили в центрифужные пробирки и центрифугировали при комнатной температуре (3000 об/мин, в течение 4 мин) для получения плазмы, в которой затем определяли биохимические показатели свертываемости крови: время рекальцификации [15], содержание протромбина [20], концентрацию фактора VIII [17], свободного гепарина [9], концентрацию фибриногена [8] и фибринолитическую активность.

Для проведения тромбоэластографического анализа 0,5 мл крови помещали в кювету тромбоэластографа для записи кривой. Определяли: R - время реакции (от начала записи тромбоэластограммы до расширения кривой на 2 мм); T - общее время свертывания (длина всей кривой); K - время образования сгустка, измеряемое от конца R до расширения

кривой на 20 мм; S - синереза, характеризующая фазу образования фибриногена; mА - максимальная амплитуда. Все данные подвергнуты статистическому анализу с использованием *t* критерия Стьюдента [7].

После проведения серии экспериментов осуществляли электрокоагуляцию локуса вживления электродов током силой 0,8-1,0 А; мозг животного фиксировали в 10%-ном растворе формалина для гистологического контроля.

Результаты и обсуждение. Для выявления доли участия в регуляции процесса гемокоагуляции различных структур миндалевидного комплекса мозга был проведен сравнительный анализ изменения биохимических параметров свертывания крови для трех исследуемых групп ядер. Данные анализа представлены на рис. 1-3. Здесь отчетливо видно, что максимальные изменения всех параметров гемокоагуляции происходят на 45-90 мин постстимуляционного периода ($p < 0,01$), причем при высокочастотной электростимуляции эти изменения выражены отчетливее. К концу второго часа эксперимента наблюдается тенденция к восстановлению исходного уровня параметров свертывания крови.

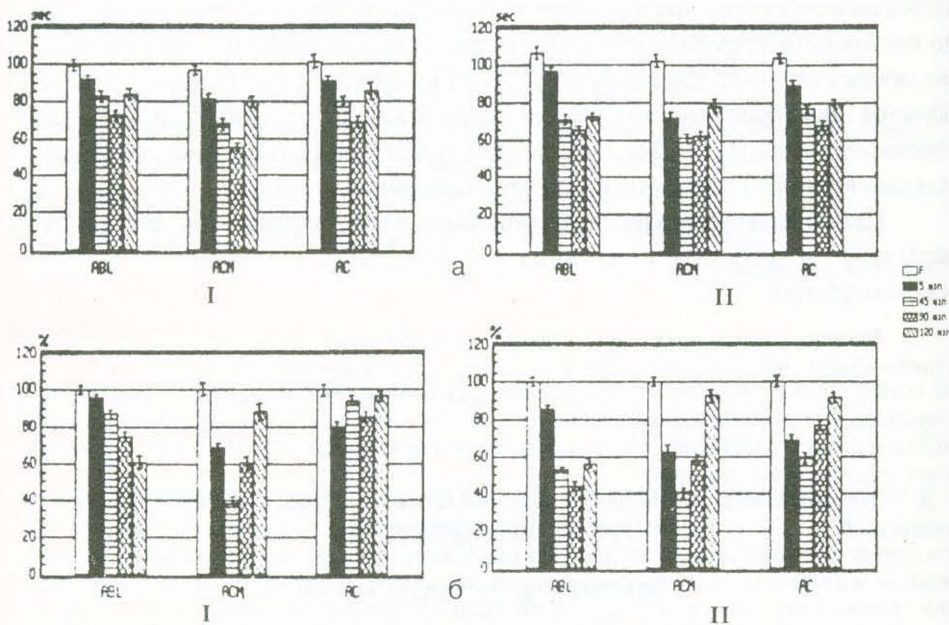


Рис. 1. Гистокоагулограммы изменения а) времени рекальцификации (по оси ординат - время образования сгустка в сек); б) содержания свободного гепарина (по оси ординат - концентрация в %) при низко- (1) и высоко- (2) частотном раздражении амигдалы.

По оси абсцисс - сроки стимуляции трех групп ядер.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что и низко- (5 Гц) и высокочастотная (100 Гц) электростимуляция исследуемых структур приводит к достоверным гиперкоагуляционным изменениям в системе свертывания крови, что выражается в сокращении времени рекальцификации ($p < 0,001$), свидетельствующем об общем ускорении процесса гемокоагуляции. Увеличивается также концентрация протромбина ($p < 0,05$), антигемофильного фактора А (фактора VIII) ($p < 0,001$), фибриногена ($p < 0,001$), незначительно

- фибринолитическая активность ($p < 0,001$), уменьшается содержание свободного гепарина ($p < 0,001$), отражающее взаимодействие факторов свертывания и антисвертывания. Эти результаты свидетельствуют о том, что происходящие в системе свертывания крови изменения биохимических параметров однонаправленны. Однако имеется существенное количественное различие как в зависимости от стимулируемой структуры, так и от частоты стимуляции (рис. 1-3). Так, наиболее выраженные изменения происходят в системе гемокоагуляции при раздражении АСМ электрическим током частотой 100 Гц ($p < 0,001$), наименее выражены эти изменения при стимуляции ABL электрическим током частотой 5 Гц ($p < 0,001$).

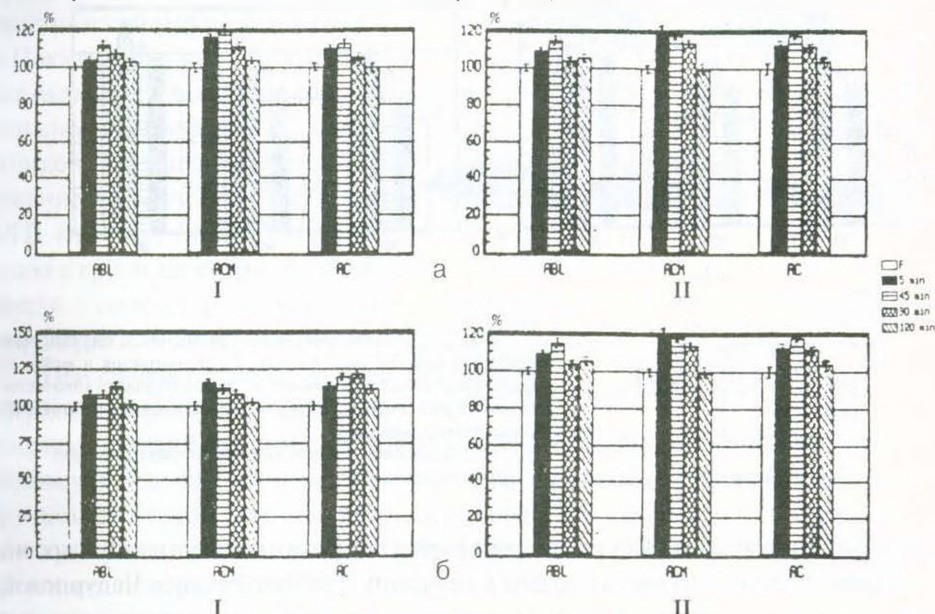


Рис. 2. Гистокоагулограммы изменения а) содержания протромбина (по оси ординат - концентрация в %); б) концентрации фактора VIII (по оси ординат - концентрация в %) при низко- (1) и высоко-частотном (2) раздражении амигдалы.

По оси абсцисс - сроки стимуляции трех групп ядер.

Исследование тромбоэластографических показателей гемокоагуляции представило новые доказательства однонаправленности изменений в системе свертывания крови при электростимуляции исследуемых ядер амигдалы током низкой и высокой частот. На рисунках 4 и 5 приведены тромбоэластограммы, отражающие изменение параметров гемокоагуляции при разночастотной электростимуляции центральных и базолатеральных структур амигдаларного комплекса. Отчетливо видно, что и низко- и высокочастотная электростимуляция АС и ABL приводит к уменьшению времени реакции (R), сокращению общего времени свертывания крови (T), увеличению максимальной амплитуды (mA) (рис. 4, схема).

При исследовании влияния раздражения ядер миндалевидного комплекса на показатели свертывающей системы крови Ведяев и Калиман [2] установили, что электростимуляция ядер амигдалы вызывает отчетливые изменения в системе гемокоагуляции: уменьшается время рекальцификации,

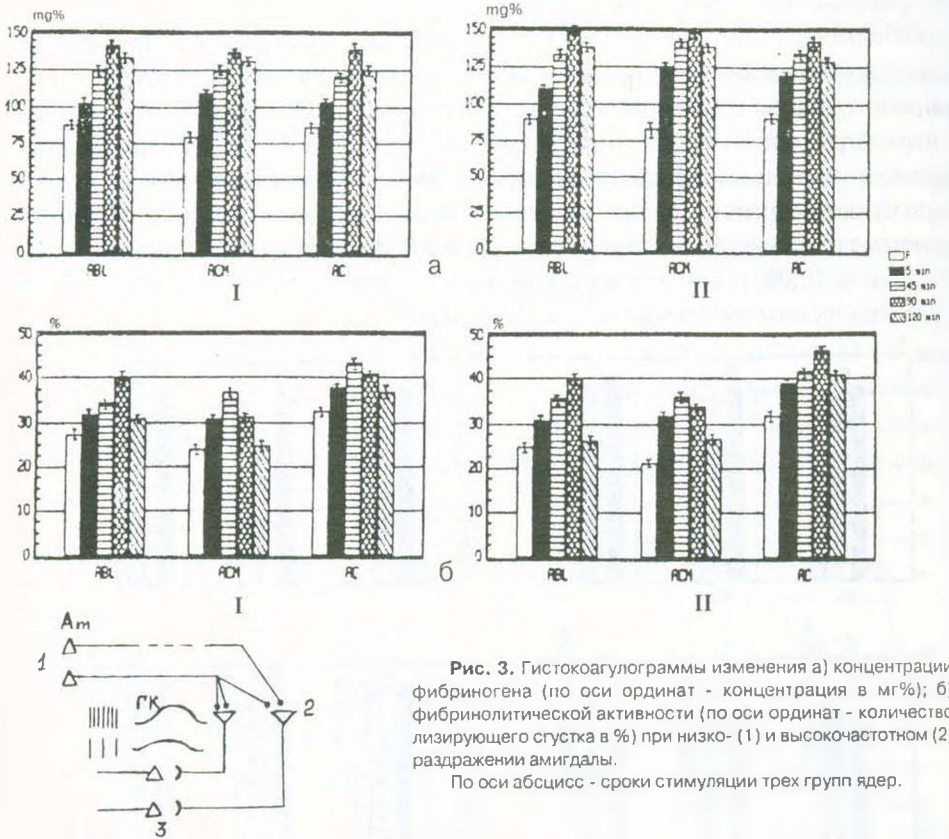


Рис. 3. Гистокоагулограммы изменения а) концентрации фибриногена (по оси ординат - концентрация в мг%); б) фибринолитической активности (по оси ординат - количество лизирующего сгустка в %) при низко- (1) и высокочастотном (2) раздражении амигдалы.

По оси абсцисс - сроки стимуляции трех групп ядер.

протромбиновое время Квика, укорачивается общее время свертывания крови, повышается толерантность плазмы к гепарину. По Чепурнову и Чепурновой [12], электростимуляция ABL приводит к гиперкоагуляционным изменениям в системе свертывания крови. С ними согласуются данные Ермолаева [3] о гиперкоагуляции крови при электрическом раздражении базолатеральной миндалины.



Рис. 4. Тромбоэластограммы изменения процесса свертывания крови при а) низкочастотной, б) высокочастотной стимуляции центрального ядра амигдалы. А - фон, Б - 5, В - 45, Г - 90, Д - 120 минуты постстимуляции; в) схема тромбоэластографической кривой: R - время реакции, K - время тромбообразования, T - общая константа свертывания, S - константа уплотнения, отражающая концентрацию фибриногена в крови, t - специфическая константа коагуляции.

Согласно данным Черкеса, прямая стимуляция хронически вживленными электродами базальных, медиальных и центральных ядер миндалевидного комплекса вызывает у кошек двухфазный от-
лично выраженный кожно-гальванический потенциал (КГП) [13], на основании чего делается вывод об участии миндалины в регуляции симпатической нервной активности. Показано также [13], что ами-
гдала оказывает влияние на систему гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, повышая в крови содержание гормонов, в частности АКТГ, которые, приводя к повышению в крови адреноподобных веществ, в свою очередь действуют на структуры лимбической системы.

При сравнительном анализе гиперкоагуляционных эффектов стимуляции различных ядерных образований амигдаларного комплекса нами впервые установлено, что максимальные сдвиги происходят при раздражении кортикомедиальной группы ядер амигдалы. Эти данные согласуются с данными ряда авторов о более выраженном нисходящем влиянии кортикомедиальных образований амигдаларного комплекса на активность бульбарных дыхательных нейронов [6], системное артериальное давление и симпатические разряды белых соединительных веточек L2-L3 сегментов спинного мозга [1]. Результаты наших исследований свидетельствуют об однонаправленных гиперкоагуляционных сдвигах в свертываемости крови при низко- и высокочастотном раздражении всех ядерных структур амигдалы. Нам не удалось выявить разнонаправленных сдвигов в процессе свертывания крови, в то время как, согласно ряду литературных данных, низкочастотное (5 Гц) раздражение лимбических структур мозга, в частности гипоталамуса [16, 18] и амигдаларного комплекса, вызывает депрессорные реакции, высокочастотное же - прессорные [1].

Результаты, полученные в настоящем исследовании, согласуются с данными об однонаправленной реакции бульбарных дыхательных нейронов, более выраженной, как и в наших экспериментах, при высокочастотной стимуляции [6].

Реверсия вазомоторных реакций при низко- и высокочастотном раздражении амигдалы и отсутствие ее в отношении активности дыхательных нейронов и симпатизирующих нейронов системы центральной регуляции процесса свертывания крови, возможно, связаны с особенностями

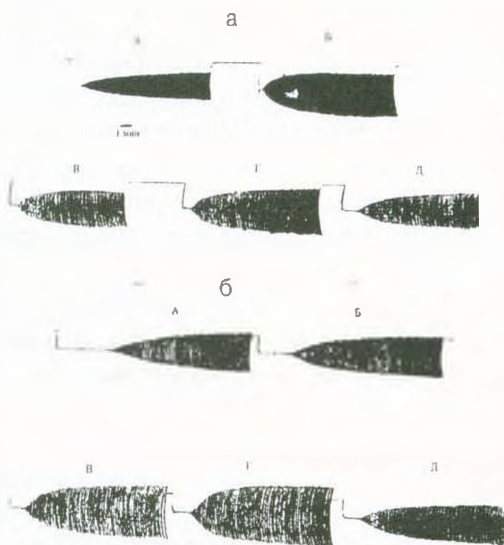


Рис. 5. Тромбозаграммы изменения процесса свертывания крови при а) низкочастотной, б) высокочастотной стимуляции базолатеральной группы ядер амигдалы.

Обозначения те же, что и на рисунке 4.

структурно-функциональной организации бульбарных дыхательных нейронов и, очевидно, с наличием двух дифференцированных популяций симпатизирующих нейронов продолговатого мозга, участвующих в регуляции вазомоторных реакций и процессов свертывания крови.

Эта гипотеза более вероятна, так как амигдала, как структура более интегративная, чем гипоталамус и тем более продолговатый мозг, запускает более генерализованный нисходящий разряд, и различие в эффектах складывается на уровне более специализированных нейронов продолговатого и спинного мозга.

Питтс с соавторами [19] предполагают, что реверсия вазомоторных реакций при низко- и высокочастотном раздражении гипоталамуса зависит от активации двух различных систем: симпатотонизирующая зона продолговатого мозга возбуждается легче при низкой частоте раздражения, симпатотонизирующая - при высокой.

Мы также полагаем, что реверсия вазомоторных реакций при низко- и высокочастотном раздражении гипоталамуса и амигдалы имеет бульбарный генез [1]. Согласно нашей гипотезе, низкочастотное раздражение этих структур после начального разряда бульбарного симпатотонизирующего нейрона и выходного симпатического преганглионарного нейрона спинного мозга приводит к одновременной активации бульбарных симпатотонизирующих нейронов, вследствие чего симпатический вазомоторный преганглионарный нейрон переходит в состояние длительного торможения, на фоне которого не реализуется последующий нисходящий разряд.

При высокочастотном же раздражении из-за низкой лабильности бульбарных вазомоторных симпатотонизирующих нейронов (возможно наличие системы возвратного торможения, ограничивающей функциональную лабильность нейронов) выключается система нисходящего торможения, и нисходящий симпатический вазомоторный разряд реализуется беспрепятственно, вызывая длительное повышение тонуса вазоконстрикторных симпатических нейронов спинного мозга, - кровяное давление повышается [1].

Очевидна совершенно другая структурно-функциональная организация бульбарных респираторных нейронов и специфической популяции симпатотонизирующих нейронов продолговатого мозга, принимающих участие в реализации гипоталамо-амигдаларных влияний на функции дыхания и процесс свертывания крови. Вероятно, в этих двух системах бульбарных вегетативных нейронов отсутствует механизм возвратного торможения, и нейроны запускаются как при низко-, так и при высокочастотном раздражении (рис. 3, схема). Более выраженный эффект высокочастотного раздражения амигдалы на процесс свертывания крови (рис. 1-3), очевидно, связан с явлениями временного и пространственного облегчения.

Представленная гипотеза, конечно, не безальтернативна и нуждается в экспериментальной проверке. Интерпретация этих феноменов, касающихся функций вазомоторных и коагуляционных систем, возможно, связана с наличием реципрокных и нереципрокных механизмов на уровне самого спинного мозга. Возможно, трансформация ритмов в пределах симпатических

нейронов происходит только на уровне вазомоторных популяций симпатических преганглионарных нейронов спинного мозга. Однако, по данным ряда авторов [11, 18], длительная фаза торможения симпатического преганглионарного нейрона, вызванного периферическим и центральным раздражением, имеет бульбарный генез.

Данные настоящего исследования о возможных нейронных механизмах влияния амигдаллярного комплекса на процесс свертывания крови в сопоставлении с литературными данными о влиянии амигдаллярных структур на различные вегетативные функции свидетельствуют о существовании еще не выясненных нейронных механизмов центральных процессов амигдаллярной регуляции висцеральных систем организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баклаваджян О.Г., Еганова В.С., Скобелев В.А., Худоян Е.А. Физиол. журн. СССР, 70, 6, 737-746, 1984.
2. Ведяев Ф.П., Калиман В.А. Физиол. журн. СССР, 55, 7, 833-836, 1969.
3. Ермолаев Ю.А. Тез. докл. III Всес. конф. по физиол. ВНС, Ереван, 1971.
4. Кубанцева И.В. Тез. докл. III Всес. конф. по физиол. ВНС, Ереван, 1971.
5. Маркосян А.А. Нервная регуляция свертывания крови, М., 1960.
6. Нерсисян Л.Б. Докл. III съезда Арм. физиол. общ-ва, Ереван, 1979.
7. Ойвин И.А. Журн. пат. физиол. и эксперим. терапии, 4, 4, 76-85, 1959.
8. Рутберг Р.А. В кн.: Методы лабораторных клинических исследований, 238-239, М., 1972.
9. Сирмаи Э. Проблемы гематологии и переливания крови, 2, 6, 38-44, 1957.
10. Фифкова Е., Маршал Дж. В кн.: Электрофизиологические методы исследования, 384-426, М., 1962.
11. Хаятин В.М., Соснина Р.С., Лукошкова Е.В. Центральная организация вазомоторного контроля, 352, М., 1977.
12. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Миндалевидный комплекс мозга, 256, М., 1981.
13. Черкес В.А. Физиол. журн. СССР, 15, 3, 556-565, 1969.
14. Andersen P., Eccles J.C. Nature, 196, 645-647, 1962.
15. Bergerhof A., Roka L. Vitamin-Hormon Fermentforsch, 6, 1, 25, 1954.
16. Berry C., McKinley W., Hodes R. Amer. J. Physiol., 135, 338-346, 1942.
17. Bounameux G. In: Experientia-Basel, 355, 1956.
18. Koizumi K., Sato A., Brooks C.M. Brain Res., 11, 2, 212-224, 1968.
19. Pitts R.F., Larrobee M.G., Bronk D.W. Amer. J. Physiol., 13, 3, 359-383, 1941.
20. Quick A.J. Amer. J. Physiol., 140, 212, 1943.

Поступила 30.III.1998

