

## ВЛИЯНИЕ ЛАТЕРАЛЬНОГО МАМИЛЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА НА АКТИВНОСТЬ РЕТИКУЛЯРНЫХ НЕЙРОНОВ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА ПРИ ГИПОКСИИ

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

*Ереванский государственный университет,  
кафедра физиологии человека и животных, 0049*

Изучено влияние латерального мамиллярного (ЛМ) ядра гипоталамуса на импульсную активность ретикулярных нейронов дыхательного центра продолговатого мозга в норме и в условиях гипоксии. В условиях нормоксии ЛМ ядра оказывало преимущественно активирующее влияние. В начальной фазе гипоксии на фоне гипоксического активации частотного разряда нейронов активирующее влияние стимуляции ЛМ ядра гипоталамуса было меньше, чем в условиях нормоксии. Во второй фазе гипоксического воздействия активирующее влияние ЛМ ядра было более выраженным.

Երրմայի Լ թրվածնային բաղդի պայմաններում ուսումնասիրվել է ենթատեսաթմբի կողմնային մամիլյար (ԼՄ) կորիզի ազդեցությունն երկարավուն ուղեղի շնչառական կենտրոնի ռետիկուլյար նեյրոնների իմպուլսային ակտիվության վրա: Երրմայի պայմաններում ԼՄ կորիզը ցուցաբերել է առավելապես ակտիվացնող ազդեցություն: Թթվածնային բաղդի սկզբնական փուլում հիպոքսիկ ակտիվ ֆոնի վրա ենթատեսաթմբի ԼՄ կորիզի խթանման ակտիվացնող ազդեցությունն եղել է աննշան երրմայի համեմատ: Թթվածնային բաղդի երկրորդ փուլում ԼՄ կորիզի ակտիվացնող ազդեցությունն եղել է առավել արտահայտված:

The influence of electrical stimulation of lateral mamillary nucleus on the impulse activity of bulbar respiratory neurons under conditions of oxygen deficiency was studied. Under conditions of normoxia both activation and inhibition of impulse activity of bulbar respiratory neurons are observed with activatory action predominance. At the initial stage of oxygen deficiency on the hypoxic activation background, the activatory action of lateral mamillary nucleus is less expressed than under conditions of normoxia. At the second stage of hypoxia the activatory influence of this nucleus was more significant.

*Гипоксия - ретикулярные нейроны - дыхательный центр - латеральное мамиллярное ядро*

Гипоталамус, обладая обширными афферентными и эфферентными связями со многими структурами ЦНС, принимает активное участие в регуляции висцеральных функций, в том числе дыхания [2, 3].

Однако, несмотря на это, до настоящего времени почти отсутствуют экспериментальные работы по изучению роли одного из важнейших ядер гипоталамуса - латерального мамиллярного (ЛМ) 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 ЛМ ядра заднего гипоталамуса и динамики гипоксического воздействия.

**Материал и методика.** Исследования проведены на 22 крысах массой 200-230 г, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (30 и 10 мг/кг соответственно, внутривенно). Животное жестко фиксировали в стереотаксическом приборе для введения раздражающих электродов и отведения активности дыхательных нейронов. Латеральное мамиллярное ядро гипоталамуса раздражали биполярными константовыми электродами (межелектродное расстояние - 0,2-0,3 мм), ориентированными в соответствующую структуру по координатам стереотаксического атласа [9]. Координаты для ЛМ гипоталамуса - AP(+4,52), L ( $\pm$ 1,2), V (9,2).

Для раздражения указанной структуры подавали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,1-0,3 мс, частотой 80-100 Гц в течение 3-10 с. Ток стимуляции составлял 100 - 300  $\mu$ А.

Для отведения активности ретикулярных нейронов (РН) с дорсальной стороны обнажали продолговатый мозг на уровне 3,5 мм роstralнее и каудальнее задвижки (obsc), на 4,5 мм латеральнее от средней линии. Экстраклеточную регистрацию нейронов производили в основном из вентральной зоны дыхательного центра продолговатого мозга стеклянными микроэлектродами, заполненными 4М раствором NaCl (диаметр кончика - 1,5-2 мкм, сопротивление - 3-5 МОм). Координаты положения микроэлектрода определяли в rostroкаудальном направлении - относительно задвижки, латеральном - средней линии и вертикальном - от дорсальной поверхности продолговатого мозга.

Эксперименты проведены в динамике гипоксического воздействия. Для этого животное, фиксированное в стереотаксическом приборе, помещали в барокамеру для «подъема». Регистрацию изучаемых показателей производили до «подъема» животных, 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 ЛМ ядра «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 этанатации внутривенно вводили те же наркотические вещества с превышением дозы в 3 раза (90 и 30 мг/кг хлоралозы и нембутала соответственно).

Регистрацию производили с помощью программы, обеспечивающей в режиме «он-лайн» селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Строилась перистимульная гистограмма межспайковых интервалов (PETH - Peri-Event Time Histogram). Строился график скользящей частоты. При этом со сдвигом в среднем в 70 мс рассчитывали частоту разряда нейронов в интервале 120-150 мс. На основании вычисленных для фоковой активности средней частоты и стандартного отклонения определяли диапазон частот  $M \pm 2SD$  ( $M$  - среднее значение,  $SD$  - стандартное отклонение), относительно которого выявляли периоды постстимульной активации и (или) депрессии. Фазы активации и торможения определяли по тем временным отрезкам, когда величина гистограмм соответственно была больше или меньше вычисленного среднего значения фоковой активности ( $M \pm 2SD$ ). В случае, когда  $2SD$  превышает  $M$ , уровень торможения определяли по 0-й линии. Разность их оценивали по Стьюденту ( $p < 0,05$ ).

**Результаты и обсуждение.** При раздражении ЛМ ядра гипоталамуса регистрировали активность 163 ретикулярных нейронов продолговатого мозга, не обнаруживающих дыхательной периодичности в импульсации. По характеру реакции на раздражение латерального мамиллярного ядра их можно было разделить на три группы: 1 - активировавшиеся (стимуляция привела к повышению импульсной активности), 2 - тормозившиеся (стимуляция привела к снижению импульсной активности), 3 - ареактивные, т.е. нейроны, не проявившие никакой реакции на раздражение.

Вначале реакция ретикулярных нейронов (РН) на раздражение ЛМ производилась в условиях нормоксии, т.е. до «подъема» животного, что послужило контролем для опытов, проводимых при действии острой гипоксии.

До «подъема» животных в ответ на тетаническое раздражение ЛМ активировались 101 (61,9%), снижали активность 41 (25,2%) нейронов. Число ареактивных нейронов составляло 21 (12,8%). Как видим, в условиях нормоксии количество нейронов, отвечавших повышением активности на раздражение ЛМ превалировало над тормозившимися.

С целью наиболее точной оценки характера сдвигов импульсной активности нейронов на раздражение ЛМ ядра была определена степень изменений их активности. Было установлено, что до «подъема» животных при раздражении ЛМ ядра гипоталамуса ретикулярные нейроны, отвечающие на раздражение активацией, увеличивают импульсацию на 31,8%, а нейроны, отвечающие торможением, уменьшают частоту на 20,8% (табл. 1).

Таблица 1. Изменение импульсной активности РН дыхательного центра продолговатого мозга после раздражения ЛМ ядра в условиях гипоксии

Высота, м	Активация			Торможение		
	До раздражения	После раздражения	Степень изменения, %	До раздражения	После раздражения	Степень изменения, %
Норма	22,6±1,68	29,8±2,03	31,8	22,6±2,18	17,92±1,65	20,8
4-5 тыс	27,13±1,61	33,13±2,65	22,1	27,2±2,03	22,06±1,95	18,8
7,5-8 тыс	21,17±1,89	25,43±2,13	20,12	21,19±1,36	17,96±1,43	15,2
Спуск	22,7±2,02	28,7±2,07	26,4	21,75±1,87	17,23±1,66	20,7

При анализе изменений частоты внешнего дыхания выяснилось, что в условиях нормоксии раздражение ЛМ у 60% животных вызывает учащение, у 30% - урежение дыхания, у 10% отсутствовала какая-либо реакция.

После установления исходных данных регистрация реакций тех же РН на такое же раздражение ЛМ продолжалось при действии гипоксии. Динамика изменений импульсной активности РН приводится в табл. 1.

При «подъеме» животных, в начальной фазе, соответствующей высоте 4-5 тыс. м, под воздействием пониженного  $P_{O_2}$  превалировала активация нейронов.

В начальной фазе «подъема» под воздействием небольшого пониженного  $P_{O_2}$  импульсная активность всех функционирующих нейронов была несколько учащена (от 8 до 10%). На таком фоне гипоксической активации продолжали проявлять активность 130 (79,7%) нейронов, из них на раздражение ЛМ отвечали активацией 87 нейронов (66,9%), торможением - 30 (23,1%), а 13 - (10%) оказались ареактивными.

При этом РН, отвечающие на раздражение активацией, увеличивали среднюю частоту разряда, а нейроны, отвечающие на раздражение торможением, уменьшали среднюю частоту (табл. 1).

В этот период гипоксии параллельно с гипоксической активацией импульсного разряда нейронов было зарегистрировано и учащение дыхания. Раздражение ЛМ ядра на этом фоне не вызвало каких-либо изменений дыхания.

При увеличении высоты до максимального уровня (7,5-8 тыс.м), когда животное переживает условия сильно выраженного кислородного дефицита, было обнаружено резкое угнетение импульсного разряда РН.

В этих тяжелых условиях кислородного снабжения продолжали проявлять активность всего 96 (58,8%) РН, а остальные угнетались полностью. Из них на раздражение ЛМ отвечали активацией 70 нейронов (72,9%), торможением - 19 (19,8%), а 7 - (7,3%) оказались ареактивными.

На таком фоне частичного или полного гипоксического угнетения активности нервных единиц раздражение ЛМ на нейроны, продолжающие проявлять спонтанную активность, оказывало активирующее влияние. У тормозившихся нейронов уменьшение частоты разряда было незначительным (табл. 1).

На этой «высоте» дыхание животных под воздействием острой кислородной недостаточности замедляется, становится поверхностным.

После спуска животных, в условиях нормального атмосферного давления, в течение 10-15 мин наблюдалась тенденция к восстановлению исходных показателей как спонтанной ритмической активности, так и реакции на раздражение.

При изучении реакций ретикулярных нейронов продолговатого мозга на раздражение ЛМ гипоталамуса в условиях нормального атмосферного давления было зарегистрировано как увеличение, так и уменьшение частоты разряда нейронов, однако количество нейронов, отвечающих на раздражение активацией, было больше, чем нейронов, отвечавших полным или частичным торможением. Аналогичные изменения получены и другими авторами [1, 2, 3].

Влияние мамиллярного ядра на функциональное состояние нейронов дыхательного центра может осуществляться как за счет конвергенции их афферентных проекций на уровне ствола мозга, амигдалы, так и посредством прямых связей с ядрами продолговатого мозга [4, 5, 6].

В начальной фазе гипоксического действия (4,5-5 тыс. м) на фоне гипоксического облегчения импульсной активности нейронов, когда большинство их разряжалось с высокой частотой импульсации, облегчающий эффект раздражения мамиллярного ядра проявлялся слабо. Возможно, на этой высоте нейроны, будучи возбужденными под гипоксическим воздействием, подвергаются слабому модулирующему влиянию мамиллярного ядра. Однако можно предположить также, что на этой высоте происходит повышение активности корковых элементов [1], приводящее к ослаблению действия мамиллярного ядра. Все описанные процессы, происходящие в сложной структурно-функциональной организации центральной нервной системы, направлены на обеспечение приспособления организма к гипоксии, что более наглядно выражается, как показал анализ экспериментальных данных, на второй стадии гипоксии (7,5-8 тыс. м). На этой стадии гипоксического действия импульсная активность РН продолговатого мозга резко подавлялась. На таком фоне раздражение мамиллярного ядра вызывает выраженный облегчающий эффект на РН дыхательного центра.

Установлено, что на больших высотах кора больших полушарий

отключается раньше других структур мозга, что приводит к выключению его нисходящего тормозного влияния на нейроны гипоталамуса и продолговатого мозга, вследствие чего четко выявляется активирующее нисходящее влияние гипоталамуса на деятельность бульбарного дыхательного центра [1, 2, 7]. Следует допустить также возможное участие компенсаторных механизмов клеток, когда на фоне гипоксического угнетения импульсной активности проявляются резервные возможности нейронов отвечать на раздражение заметным увеличением частоты разряда, что способствует облегчающему влиянию раздражения мамиллярного ядра [1].

Следует отметить, что в динамике гипоксии при раздражении ЛМ ядра не всегда обнаруживается корреляция между изменениями импульсной активности нейронов дыхательного центра и внешнего дыхания. В некоторых случаях на фоне учащения дыхания под воздействием раздражения ЛМ гипоталамуса можно было наблюдать урежение активности нейрона и, наоборот, на фоне урежения дыхания — учащение разряда нейронов. Как отмечает Хори [8], изменение частоты дыхания, являясь интегральным показателем активности дыхательной системы в целом, не всегда соответствует активности отдельных дыхательных нейронов.

Надо учесть, что параллельно с центральными механизмами регуляции дыхания имеет место и непосредственное действие афферентного потока импульсов от хемо- и механорецепторов дыхательной системы на ритмогенные зоны продолговатого мозга или даже всего ствола мозга, где и определяются частотные и амплитудные характеристики сокращения дыхательных мышц. Надо полагать, что при ослаблении влияния надбульбарных структур возрастает роль непосредственного потока импульсов от хемо- и механорецепторов, также действующего на ритмогенные зоны продолговатого мозга.

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. Аюнди И.С., Бакаваджян О.Г., Карапетян М.А. Физиол. журн. СССР им. И.М. Сеченова, 5, 576-581, 1982.
2. Бакаваджян О.Г. Успехи физиол. наук, 31, 4, 11-24, 2000.
3. Бакаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б. Физиол. журн. СССР им. Сеченова, 76, 5, 604-614, 1990.
4. Белехова М.Г. Нейрофизиол., 22, 1, 114-123, 1990.
5. Казаков В.И., Кравицов П.Я., Крахоткина Е.Д., Майский В.А. Нейрофизиол., 24, 1, 87-96, 1992.
6. Казаков В.И., Крахоткина Е.Д., Кравицов П.Я., Андреева В.Ф., Кебкало Т.Г. Нейрофизиол., 22, 4, 435-441, 1990.
7. Hertz H., Schosroe A. Amer. J. Physiol., 227, 3, 710-713, 1974.
8. Hori T. Jap. J. Physiol., 2, 16, 436-449, 1966.
9. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. AP, 1986.

Поступила 11 VII.2007