

УДК 612.866+612.014.45

Сравнительная характеристика импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов ядра Бехтерева после односторонней делабинтации

С.Г. Саркисян

*Биологический факультет
Ереванского государственного университета
0025, Ереван, ул. А. Манукяна, 1*

Ключевые слова: верхнее вестибулярное ядро, лабиринтэктомия, фоновая импульсная активность, вестибулярная компенсация

Одним из важнейших условий жизнедеятельности человека, которое позволяет ему активно взаимодействовать с внешней средой, является сохранение равновесия и координации движений. Наибольший интерес для физиологии вестибулярной компенсации представляют вестибуло-окулярные реакции после поражения периферического отдела вестибулярного аппарата. Лабиринт имеет четко локализованную анатомическую проекцию к ипсилатеральной верхней прямой мышце. Верхнее ядро связано с одноименной внутренней прямой мышцей и, возможно, с наружной прямой мышцей противоположной стороны. Морфологические данные свидетельствуют о преимущественном окончании первичных волокон вестибулярного нерва в верхнем вестибулярном ядре и многочисленных связях этого ядра со средним мозгом [5]. Поскольку первичные вестибулярные нейроны не имеют перекрещенных волокон, возможны две перекрещенные проекции: от вторичных вестибулярных нейронов ядра Бехтерева к ядру глазодвигательного нерва или пересечение моторных корешков, иннервирующих верхнюю прямую мышцу.

После одностороннего разрушения верхнего вестибулярного ядра дегенерация преимущественно была обнаружена в дорсомедиальной клеточной группе ядерного комплекса III нерва с контралатеральной стороны на уровне задней трети ядра (верхняя прямая мышца). Наиболее обширны связи, обеспечивающие горизонтальные и ротаторные движения глаз. В вестибулярных ядрах наибольшее участие в вертикальных движениях глаз принимает передняя часть ядер, в ротаторных – задняя, а в горизонтальных – промежуточная. Медиальное вестибуляр-

ное ядро связано с одноименной наружной прямой мышцей (через ядро отводящего нерва одноименной стороны) и с внутренней прямой мышцей противоположной стороны. Согласно авторам, источниками вестибулярных проекций к ядрам глазодвигательных нервов являются только медиальное и верхнее вестибулярные ядра [17]. Сигнал о позиции головы относительно тела является не только фактором, участвующим в послеоперационной коррекции дефицита позы, но и влияет на динамику процесса балансировки глаз [14].

В данной работе проведено изучение нейрональных механизмов, лежащих в основе вестибулярной компенсации, что позволит сопоставить динамику активности нейронов и структурные сдвиги с изменениями позы, ориентации и координации.

Целью данного исследования явилось изучение характера импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов верхнего вестибулярного ядра в различные периоды после унилатеральной делабинтации.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых крысах массой 200-230г, наркотизированных нембуталом (40мг/кг) внутривенно. В условиях острого эксперимента экстраклеточно проводили регистрацию фоновой импульсной активности нейронов контра- и ипсилатерального верхнего вестибулярных ядер. Правостороннюю делабинтацию осуществляли по методу А. В. Мокроусовой [2]. Импульсную активность нейронов отводили стеклянными микроэлектродами, заполненными 2М раствором NaCl с диаметром кончика 1-1,5 мкм, сопротивлением 3-5Мом. Стереотаксическую ориентацию электродов в ядро Бехтерева осуществляли по координатам атласа [13]. Исследования проводили в 2 сериях. В I серии использовали животных с интактным лабиринтом (10 крыс, 141 нейрон). II серию проводили на односторонне делабинтированных животных, у которых фоновую импульсную активность нейронов обоих ядер Бехтерева регистрировали в остром эксперименте на 2-й (12 животных, 150 клеток), 7-й (11 крыс, 136 единиц), 12-й (10 крыс, 144 клетки) и 17-й (11 крыс, 146 нейронов) дни после операции. В конце каждого эксперимента проводили гистологический контроль попадания кончика отводящего микроэлектрода в верхнее вестибулярное ядро.

Регистрацию и анализ импульсной активности нейронов осуществляли по специально разработанной компьютерной программе. Анализировались последовательные участки импульсной активности нейронов, включающие до 1200 потенциалов действия. По форме графиков скользящей частоты оценивали стационарность импульсной активности нейронов. В случае стационарности исследуемых выборок

строились нормированные гистограммы межимпульсных интервалов и аутокоррелограммы до 8-го порядка, отражающие вероятность формирования потенциалов действия в различные промежутки времени. По форме аутокоррелограмм проводили классификацию нейронов по трем степеням регулярности импульсного потока: I – регулярные, II – промежуточные по степени регулярности, III – нерегулярно разряжающиеся нейроны. Нестационарные нейроны были объединены в IV группу. Динамическую структуру импульсных потоков определяли путем вычисления сериальных коэффициентов корреляции, совокупность которых с их графическим представлением характеризовала динамику следования межимпульсных интервалов в текущей импульсной активности. Было выявлено 4 типа сериальных коэффициентов корреляции: случайное, локальное, пачечно-групповое и монотонное следование межимпульсных интервалов. Для стационарных нейронов рассчитывали среднюю частоту и коэффициент вариации. По гистограммам межимпульсных интервалов были выделены моно-, би- и полимодальные нейроны. По частоте импульсной активности исследованные нейроны подразделялись на 3 группы: I – низко- (с фоновой частотой до 10 Гц), II – средне- (11-30 Гц), III – высокочастотные нейроны (свыше 31 Гц).

Для оценки достоверности изменения распределения нейронов ядер Бехтерева в различные дни экспериментов использовали критерий χ^2 . Достоверность изменения средней частоты оценивали по критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований выявили, что как в интактной группе животных, так и в последующие экспериментальные дни (2, 7, 12, 17) среди зарегистрированных нейронов верхних вестибулярных ядер доминировали единицы с нерегулярным типом активности: в норме они составляли справа 64,7% и слева 70,0%. Нейроны с регулярным и промежуточным типом активности представлены в правостороннем ядре Бехтерева – 7,1; 22,5%, в левостороннем – соответственно 1,4; 27,2%. Единицы с нестационарной активностью составляли справа 5,7, а слева – 1,4% (рис. 1, AI). После правосторонней делабинтации на вторые сутки и в последующие экспериментальные дни нейроны с регулярным типом активности отсутствовали. Сравнительный анализ показателей межимпульсных интервалов по степени регулярности выявил достоверные изменения между нейронами ипси- и контралатеральной стороны на 2, 12 и 17-е дни после делабинтации.

Спустя 2 дня после поражения периферического конца вестибулярного аппарата на интактной стороне в 1,4 и 1,5 раза больше зарегистрировано нейронов с нерегулярной и нестационарной степенью

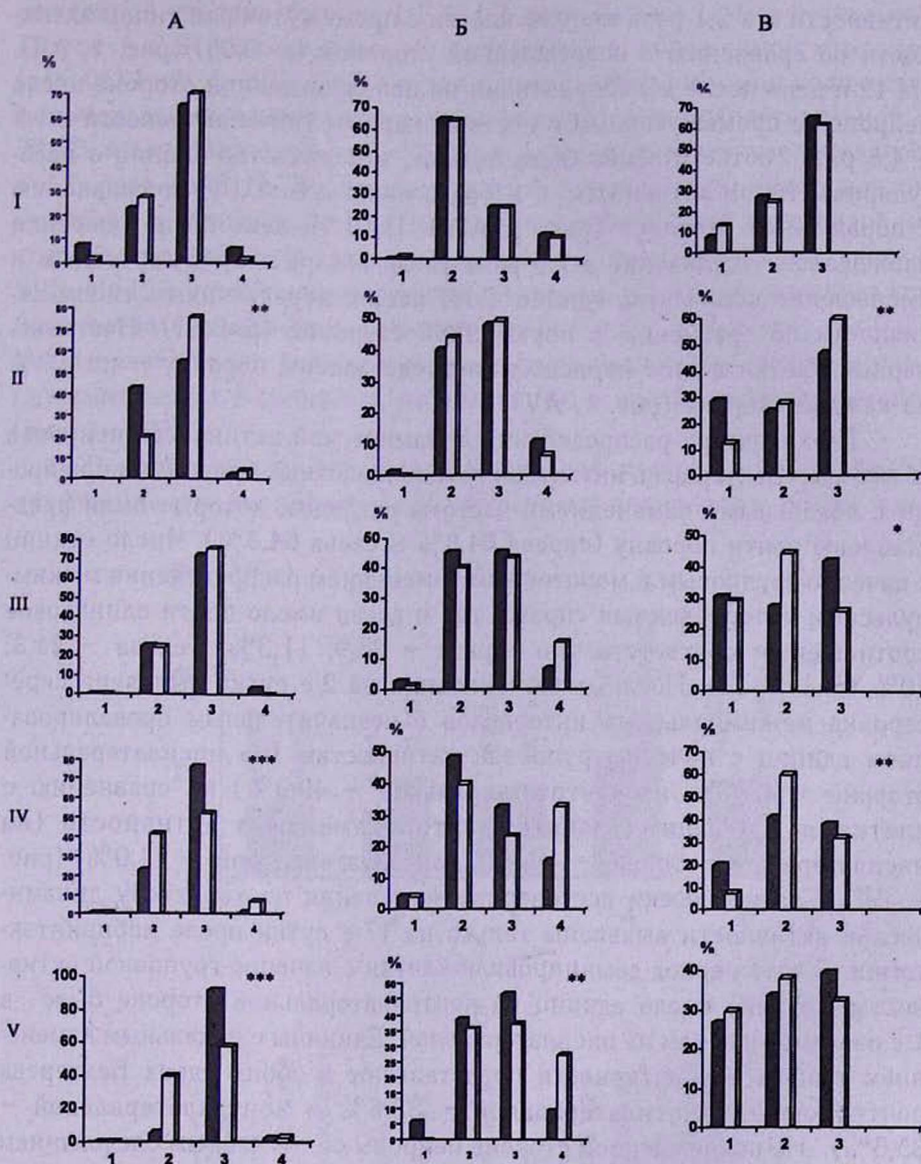


Рис. 1. Динамика относительных количеств нейронов верхнего вестибулярного ядра, которые генерируют фоновую импульсную активность, имеющую различную степень регулярности (А), динамический тип (Б) и модальность гистограмм межимпульсных интервалов (В): I – показатели интактных животных; II-V – соответственно на 2, 7, 12 и 17-й дни после делабинтации. На А: 1 – регулярная, 2 – промежуточная по степени регулярности, 3 – нерегулярная, 4 – нестационарная фоновая активность; на Б: 1 – фоновая активность со случайной последовательностью межимпульсных интервалов, 2 – фоновая активность с локальным изменением частоты, 3 – пачечно-групповая фоновая активность, 4 – с монотонным изменением частоты разрядов; на В: 1 – моно-, 2 – би-, 3 – полимодальные гистограммы межимпульсных интервалов; ■ – ипси-, □ – контралатеральные нейроны * $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,001$

активности и в 2,1 раза меньше клеток с промежуточным типом активности по сравнению с поврежденной стороной ($p < 0,05$) (рис. 1, АП). На 12-й день после делабинтации на неповрежденной стороне число нейронов с промежуточным и нестационарным типом активности в 1,8 и 4,8 раза соответственно было больше, а количество единиц с нерегулярным типом активности в 1,5 раза меньше ($p < 0,01$) по сравнению с пораженной стороной (рис. 1, АIV). На 17-й день после операции наблюдалось увеличение в 7,2 раза числа клеток с промежуточным и уменьшение количества единиц в 1,6 раза с нерегулярным типом активности по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,01$). Нестационарные клетки в этот период были представлены поровну – по 2,7% на каждой стороне (рис. 1, AV).

По характеру распределения динамической активности нейронов обоих ядер Бехтерева в интактной группе животных преобладали нейроны с локальными изменениями частоты разрядов, которые были представлены почти поровну (справа 64,8% и слева 64,3%). Число единиц с пачечно-групповым и монотонным изменением распределения межимпульсных интервалов как справа, так и слева имело почти одинаковое соотношение: соответственно справа – 23,9; 11,3%, слева – 24,3; 10% (рис. 1, БI). После делабинтации на 2-е сутки выявлена перестройка межимпульсных интервалов с незначительным превалированием единиц с пачечно-групповой активностью (на ипсилатеральной стороне – 48,0%, на контралатеральной – 49,3%) по сравнению с клетками, имеющими локальный тип изменения активности (на ипсилатеральной стороне – 40,0%, контралатеральной – 44,0%) (рис. 1, БII). Статистически достоверные изменения по характеру динамической активности выявлены только на 17-е сутки после лабиринтэктомии. В этот период доминировали клетки с пачечно-групповой активностью, однако число единиц на контралатеральной стороне было в 1,2 раза меньше, чем на ипсилатеральной. Единицы с локальным изменением импульсной активности представлены в обоих ядрах Бехтерева почти поровну (ипсилатеральной – 38,6% и контралатеральной – 35,6%). На поврежденной стороне нейроны со случайным следованием представлены 5,5%, а на непораженной стороне они отсутствовали. Единицы с монотонным изменением активности регистрировались в 2,9 раза больше, чем на пораженной стороне ($p < 0,05$) (рис. 1, BV).

В распределении нейронов верхних вестибулярных ядер по модальности гистограмм межимпульсных интервалов в контрольной группе доминировали полимодальные нейроны (справа – 65,6% и слева – 62,3%). Сравнительно меньше зарегистрировано единиц с би- и мономодальными гистограммами межимпульсных интервалов (соответственно справа – 26,9%; 7,5% и слева – 24,6%; 13,1%) (рис. 1, ВI). Статистически значимые изменения выявлены после делабинтации на 2, 7 и 12-е сутки. На 2-е сутки число би- и полимодальных единиц на непов-

режденной стороне было в 1,1 и 1,3 раза больше, а мономодальных клеток в 2,3 раза меньше, по сравнению с пораженной стороной ($p < 0,05$) (рис. 1, ВII). На 7-е сутки после лабиринтэктомии количество мономодальных единиц почти выравнивалось (на ипсилатеральной – 30,5% и контралатеральной – 29,2%), а бимодальных – увеличивалось в 1,6 раза ($p < 0,1$). Во столько же раз уменьшалось число клеток, имеющих полимодальные гистограммы межимпульсных интервалов на контралатеральной стороне, по сравнению с ипсилатеральной (рис. 1, ВIII). На 12-е сутки на неповрежденной стороне в 1,5 раза увеличивалось количество бимодальных и соответственно в 2,7 и 1,2 раза ($p < 0,05$) уменьшалось число единиц с моно- и полимодальными гистограммами межимпульсных интервалов, по сравнению с оперированной стороной (рис. 1, ВIV).

В норме между показателями средней частоты импульсации и коэффициента вариации межимпульсных интервалов обоих ядер

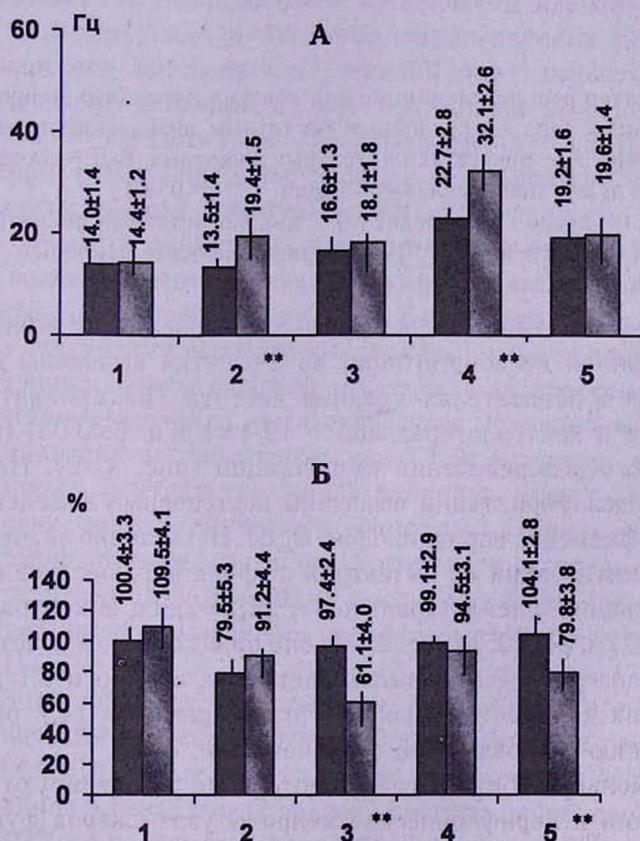


Рис.2. Изменения показателей средней частоты (А) и коэффициента вариации (Б) нейронов верхних вестибулярных ядер в различные дни экспериментов: 1 – показатели интактных животных; 2-5 – соответственно на 2, 7, 12 и 17-й дни после делабинтации. ** $p < 0,05$; ■ – право-, □ – левосторонние нейроны

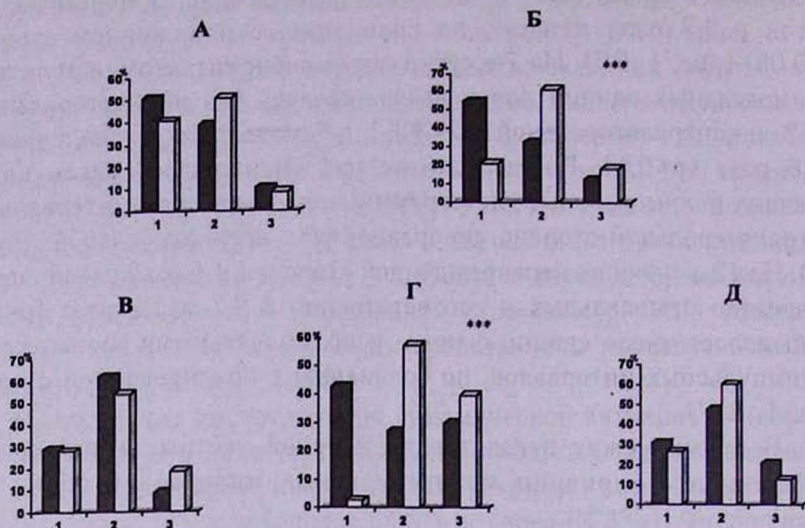


Рис.3. Характер распределения ипси- и контралатеральных нейронов верхнего вестибулярного ядра по различным частотным диапазонам в различные дни экспериментов: А – показатели intactных животных; Б-Д – соответственно на 2, 7, 12 и 17-й дни после делабинтации. *** $p < 0,001$

1 – низко-, 2 – средне-, 3 – высокочастотные нейроны:

■ – ипси-, □ – контралатеральные нейроны

Бехтерева статистически достоверных отклонений не выявлено. После правосторонней делабинтации на 2-е сутки выявлены достоверные изменения в показателях средней частоты (на ипсилатеральной – $13,5 \pm 1,4$ Гц и контралатеральной – $19,4 \pm 1,5$ Гц, $p < 0,05$) (рис. 2, А) и почастотного распределения импульсации (рис. 3, Б). На 7-й и 17-й дни после делабинтации выявлены достоверные изменения в значениях коэффициента вариации (рис. 2, Б). Повышение значения средней частоты импульсации на интактной стороне наблюдалось на 12-й день после операции (ипсилатеральной – $22,7 \pm 2,8$ Гц и контралатеральной – $32,1 \pm 2,6$ Гц, $p < 0,05$) (рис. 2, А), оно происходило за счет увеличения числа среднечастотных и высокочастотных единиц в 2,1 и 1,3 раза и уменьшения количества низкочастотных клеток в 14,7 раза ($p < 0,01$) по сравнению с пораженной стороной (рис. 3, Г).

Поскольку лабиринтные рецепторы не регенерируют после лабиринтэктомии и периферические нейроны узла Скарпа функционально не восстанавливаются, вестибулярная компенсация была отнесена к пластичности ЦНС [1]. Возникающие после односторонней лабиринтэктомии симметричные тонические влияния, оказываемые вестибулярными рецепторами и афферентами на положение головы, тела и глаз в норме, изменяются после унилатеральной делабинтации из-за изъятия

фоновой активности вестибулярного нерва. Это приводит к дисбалансу эфферентных воздействий вестибулярных ядер на глазодвигательную и спинальную моторные системы, вызывая синдром вестибулярного повреждения. Он состоит из выраженной постуральной асимметрии головы и тела, сильного нистагма глаз и головы. Компенсация отмеченных недостатков направлена на форсированную установку нового баланса и иннервации моторных систем [15]. Компенсация ведет почти к полному исчезновению статических рефлексов, триггируемых повреждением, и к ослаблению таковых динамических, ассоциируемых с движением головы. В свою очередь восстановлению рефлексов и стабилизации активности содействует двустороннее повышение чувствительности с последующим обретением интактными нейронами фазических мембранных свойств, а деафферентированными – тонических [4]. Интересен тот факт, что временное постуральное восстановление у лягушек с пре- и постганглионарной гемилабиринтэктомией (т.е. с сохранением ганглия Скарпа) было практически идентичным после сравнения анатомических и электрофизиологических результатов. Предпосылкой для наблюдаемой нервной пластичности является инактивация, а не дегенерация вестибулярных афферентов [10]. Синаптические механизмы компенсации в острый период делабиризации не связаны с вестибулярным дефицитом [6].

Результаты анализа свидетельствуют о том, что после делабиризации на 2-е сутки при вычислении значений сериальных коэффициентов корреляции и коэффициента вариации межимпульсных интервалов ипси- и контралатеральных нейронов ядра Бехтерева статистических достоверных отклонений не выявлено. В острый период односторонней лабиринтэктомии характер фоновой импульсной активности изменялся согласно принципу контроля комиссурального усиления в замкнутых цепях, соединяющих вестибулярные ядра. Как известно, увеличение частоты разрядов контралатеральных нейронов может происходить благодаря прекращению тонического тормозного влияния через вестибулярные комиссуральные пути от вестибулярных ядер делабирированной стороны [16]. Возможно также, что более высокий ритм разрядов объясняется усилившейся активностью ретикуло-вестибулярных связей [11].

Результаты исследований показали, что в норме в обоих ядрах Бехтерева значения средней частоты импульсации были одинаковыми (в правом $-14,0 \pm 1,4$; левом $-14,4 \pm 1,2$ Гц). На 2-е сутки после делабиризации разница в показателях средней частоты нейронов обоих ядер составила 43,7%, а на 7-й день после повреждения – 9%, что статистически не достоверно. На 12-е сутки делабиризации вновь выявлялся дисбаланс в тех же показателях (41,1%) с доминированием значения на контралатеральной стороне. На 17-й день после операции значения средней частоты импульсации парных ядер сравнивались и составляли

на ипсилатеральной стороне – $19,2 \pm 1,6$ Гц, на контралатеральной – $19,6 \pm 1,4$ Гц.

В предыдущих исследованиях нами было показано, что параллельно с изменением электрической активности нейронов меняется и метаболическая активность вестибулярных ядер. Непосредственно после делабинтации при нарушении позы животного наблюдалась значительная асимметрия в метаболической активности: последняя уменьшалась на стороне повреждения. На 7-й день после лабиринтэктомии активность на деафферентированной стороне повышалась и восстанавливалась межъядерная симметрия [3]. Согласно исследованиям [12], неделю спустя после лабиринтэктомии выявлены изменения в уровнях специфических протеинов, свидетельствующие о сверхрегуляции («апрегуляции») митохондриальной функции, синтеза АТФ и фосфатного метаболизма. А в качестве компонента компенсации выявлено стойкое повышение возбудимости после деафферентации [9]. Показано, что поздняя синаптическая блокада ГАМК, глутаматных и глициновых рецепторов (на 2-е сутки, спустя 7 дней) восстанавливает спонтанную активность до исходного уровня [9].

На 12-е сутки, в период декомпенсации, активность на деафферентированной стороне вновь уменьшается. Однако это не означает, что лежащие в основе пластичности изменения локализованы в деафферентированном ядре. Вопросом следует считать установление источника этой приобретенной активности. Увеличение возбудимости контралатеральных нейронов после делабинтации происходит благодаря образованию новых комиссуральных входов, замещающих дегенерировавшие аксосоматические лабиринтные входы. Возможен механизм пластических изменений, ведущий к образованию новых синапсов [7].

Компенсация любых повреждений, в том числе вестибулярных, может рассматриваться как процесс обучения. Известно, что фрагменты молекулы адренокортикотропного гормона (АКТГ) – АКТГ₄₋₁₀ существенно влияют на процессы обучения и памяти, в том числе на вестибулярную компенсацию [8]. АКТГ-подобные нейропептиды могут быть вовлечены в пластические процессы, лежащие в основе восстановления вестибулярной функции после повреждения ЦНС.

Пластические перестройки внутрицентральных отношений происходят на основе изменений синаптических аппаратов за счет реорганизации межнейронных связей, вследствие синапсомодулирующего действия нейропептидных модуляторов. 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.

Միակողմանի դեկաբիրինթացիայի պայմաններում Բեխտերևի կորիզում նույնա- և տարակողմանի նեյրոնների ազդակային ակտիվության համեմատական բնութագիրը

Ս.Հ.Սարգսյան

Միակողմանի դեկաբիրինթացիայի պայմաններում հետազոտվել է վերին անդաստակային կորիզի նույնա- և տարակողմանի նեյրոնների ֆոնային ազդակային ակտիվությունը՝ 2, 7, 12 և 17 օր հետո: Բեխտերևի գույգ կորիզներում, ըստ ազդակային ակտիվության պարբերականության, նեյրոնային հոսքերի հաջորդականության դինամիկայի բնույթի և միջազդակային ժամանակահատվածների հիստոգրամաների մոդալության աստիճանի վերլուծվել է միջազդակային ժամանակահատվածների վերաբաշխումը: Հաշվարկվել են ազդակային ակտիվության հիմնական վիճակագրական ցուցանիշների միջին արժեքները:

Հաստատվել է, որ ստուգիչ խմբի կենդանիների մոտ նեյրոնների ինքնաձիմ ազդակ հաղորդելու հիմնական բնութագրերում անհամաչափությունը բացակայում է: Միջին հաճախականության արժեքի հավաստի շեղումները ի հայտ են գալիս դեկաբիրինթացիայից հետո 2-րդ և 12-րդ օրերին:

Զննարկվում են ստացված արդյունքների առանձնահատկությունները և գործառութային արժեքները:

The comparative characteristics of background impulse activity of ipsi- and contralateral Bekhterev nucleus neurons after unilateral labyrinthectomy

S. H. Sargsyan

The background impulse activity generated by neurons of the right and left superior vestibular nucleus of rats in the norm and after unilateral labyrinthectomy on the 2, 7, 12 and 17th days was subjected to computer analysis. Comparative analysis of characteristics of nucleus both neurons in the control group has not revealed primary asymmetry in the basic characteristics of background activity. Significant changes have been found after 2 and 12 days of labyrinthectomy. Peculiarities and functional values of findings are discussed.

Литература

1. Магнус Р. Установка тела. М.-Л., 1962.
2. Мокроусова А. В. Рос. физ. журнал СССР, 1980, т. LXVI, 4, с. 599-602.
3. Саркисян С.Г., Минасян С.М., Егиазарян М.Л., Меликсетян И.Б., Саркисян Дж.С., Чавушян Е.А. Нейронаука, 2007, т. 3, 11, с. 17-24.

4. Berâneck I., Hachemaoui M., Jdoux E. J. Neurophysiology, 2003, 90 (1): 184-203.
5. Brodal A. Handbook Sens. Physiol., 1974, 6: 239-352.
6. Dieringer N., Precht W. Nature, 1977, 209: 431-433.
7. Dieringer N., Precht W. Exp. Brain Res., 1979, 36: 311-328.
8. Flohr H., Luneburg U. Brain Res., 1982, 248 (1): 169-173.
9. Guilding C., Dutia M. Neuroreport, 2005, 16(13): 1415-1418.
10. Kunkel A., Dieringer N. J. Comp. Physiol., 1994, 174 A.: 621-632.
11. Markham G.H., Yagi T. Acta otolaryng., 1984, 97 suppl. 406. 83-86.
12. Paterson J.M., Short D., Flatman P.W., Seckl J.R., Aitken A., Dutia M.B. J. Physiology, 2006, 575 (3): 777-788.
13. Paxinos G., Watson Ch. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney, Acad. Press, 2005.
14. Pettorossi V.E., Petrosini L. Brain Research, 1984, 324(1): 11-19.
15. Precht W., Dieringer N. Adaptive Mechanisms in Gaze control. Facts and Theories, 1985.
13. Shimazu H., Precht W. J. Neurophysiology, 1966, 29(3): 467-492.
17. Tarlov E. Progress in Brain Research. Basic Aspects of Central Vestibular Mechanisms. Eds. Brodal A. Pompeiano O. Amsterdam: London: New York: Elsevier, 1972, 12: 471-491.