

УДК 612.822:612:826

**Изменение вегетативных показателей вариабельности
сердечного ритма и фоновой импульсации
висцеросенсорных нейронов ядра солитарного тракта
при стимуляции супраоптического ядра гипоталамуса
в условиях психоэмоционального стресса у крыс**

Э.А. Аветисян^{*}, А.А. Петросян^{*}, Н.А. Саакян^{},
Л.Ю. Симонян^{**}**

^{}Институт физиологии им.акад.Л.А.Орбели НАН РА
^{**}Армянский педагогический университет
0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22*

Ключевые слова: супраоптическое ядро гипоталамуса, ядро солитарного тракта, вариабельность сердечного ритма, стресс

При воздействии сильных внешних и внутренних стрессогенных факторов, одним из которых является психоэмоциональный стресс, происходит нарушение гомеостаза организма, для восстановления которого запускаются центральные регуляторные системы лимбического мозга. Наиболее значительным звеном в контроле гомеостаза являются, в первую очередь, гипоталамические ядра, запускающие нейрогуморальные механизмы регуляции вегетативных и поведенческих реакций путем гиперактивации гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной оси (ГГАО), начальным звеном которой являются паравентрикулярное (ПВЯ) и супраоптическое ядра (СОЯ) [8-10].

Наиболее чутким индикатором дисрегуляции адаптивных реакций всего организма является сердечно-сосудистая система. Изучение вегетативных показателей деятельности сердца методом математического анализа вариабельности ритма сердца (МА ВРС), основанного на изменении соотношения низко- и высокочастотных колебаний в ритмограмме сердца, позволяет выявить нарушение симпато-парасимпатического равновесия, степень напряженности регуляторных систем и ряд других показателей, вплоть до мельчайших отклонений от нормы, связанных с разного рода патологиями [4, 6, 7].

Среди структур мозга, обеспечивающих целенаправленную регуляцию гомеостаза, все более возрастающий интерес, наряду с ПВЯ, привлекает СОЯ гипоталамуса, реализующее выброс вазопрессина в гипофиз. Вазопрессинергические нейроны СОЯ проецируются в разные регионы

лимбического мозга, а также к стволу и спинному мозгу, однако роль СОЯ в центральной регуляции текущей импульсации висцеросенсорных нейронов ядра солитарного тракта (ЯСТ), а также его воздействия на деятельность сердечно-сосудистой системы в норме и при психоэмоциональном стрессе до настоящего времени окончательно не выяснена. В данном фрагменте исследовано влияние тетанической стимуляции СОЯ на импульсную активность нейронов медиального подъядерного образования ЯСТ, являющегося первым реле висцеральных сигналов, поступающих в ЦНС по афферентным волокнам блуждающего нерва. Методом МА ВРС изучены вегетативные показатели сердечного ритма у крыс в норме и при психоэмоциональном стрессе.

Материал и методы

Эксперименты проведены на белых нелинейных крысах массой 280-360г, анестезированных уретаном (1,2г/кг внутривенно) и обездвиженных дитилином. После соответствующего хирургического вмешательства биполярные раздражающие электроды с диаметром 100мк и межполюсным расстоянием 50мк вводились в область СОЯ гипоталамуса по координатам атласа D.Paxinos [11] (AP-1,8; L-1,3; DV-7,9-8). Экстраклеточная регистрация активности нейронов осуществлялась стеклянными микроэлектродами, которые вводились в медиальную область ЯСТ на уровне либо каудальнее задвижки.

On-line регистрация импульсной и вызванной активности нейронов ЯСТ проводилась по программному математическому анализу, разработанному В.С.Каменецким. Применялась высокочастотная пачечная стимуляция СОЯ (50, 100Гц). Запись фоновой импульсации длилась в течение 10 с, длительность тетанического стимула составляла 1 с, постстимульные изменения поведения нейронов ЯСТ регистрировались в течение 10 с в 200 либо 400мс/бине. У части интактных крыс вызывали психоэмоциональный стресс посредством долговременной иммобилизации (5 часов) животного на спине с фиксацией конечностей. Запись ЭКГ во втором стандартном отведении проводили посредством серебряных электродов у бодрствующих крыс до и сразу после 5-часовой иммобилизации. Стимуляция СОЯ осуществлялась биполярным concentрическим электродом. Анализ сердечной деятельности проводился посредством МА ВРС. Изучались наиболее значимые показатели: частота сердечных сокращений (ЧСС), вегетативный показатель ритма (ВПР) и индекс напряженности регуляторных систем (ИНРС). Данные обработаны с помощью электронной таблицы Microsoft Excel, уровень статистической достоверности определяли посредством t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов данного исследования выявил следующую закономерность – нейроны ЯСТ (n-60), независимо от частоты фоновой импульсации (10-120 имп/с), в большинстве случаев (56%) чувствительны к нисходящим гипоталамическим разрядам, тем не менее в период стимуляции (1 с) часть из них подвергалась резкой тетанической потенциации (n-14) либо депрессии (n-20) с последующим восстановлением или учащением фоновой ритмики. Изучение изменений импульсной активности нейронов ЯСТ в условиях стресса проведено нами лишь на 14-й день постстрессового периода, поскольку крысы не выдерживали наркоз, сложное хирургическое вмешательство и последующую стимуляцию СОЯ, в результате чего происходило резкое ухудшение дыхания и ЧСС, приводящее к гибели животного. Только на 14-й день нам удалось осуществить полную программу эксперимента.

Анализ фоновой импульсации висцеросенсорных нейронов ЯСТ (n-38) в постстрессовом периоде показал значительную флюктуацию спонтанного фонового ритма. При стимуляции СОЯ частотой 100 Гц часть нейронов реагировала тетанической потенциацией (n-10), которая постепенно угасала, достигая к 10-й секунде исходного уровня (рис. 1). Тетаническая

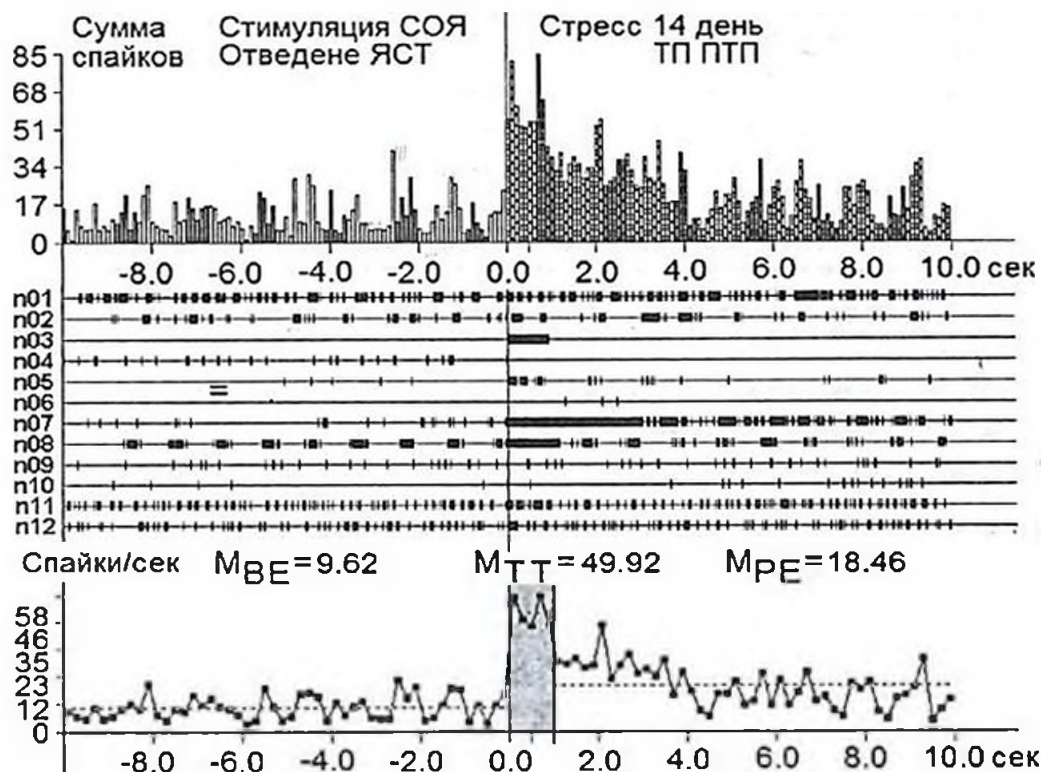


Рис. 1. Тетаническая потенциация висцеросенсорных нейронов ЯСТ при стимуляции СОЯ частотой 100 Гц

M_{BE} – показатели частоты фоновой импульсации до тетанизации (10 с); M_{TT} – во время тетанизации (1 с); M_{PE} – показатели текущей импульсации в посттетанический период

депрессия с последующим восстановлением текущей импульсации после тетанизации СОЯ выявлена нами у 20 фоновоактивных единиц ЯСТ со средней частотой импульсации 16,19 имп/с (рис.2). Остальные 8 единиц ЯСТ реагировали тоническим урежением спонтанных разрядов в период тетанизации с последующим восстановлением фонового ритма.

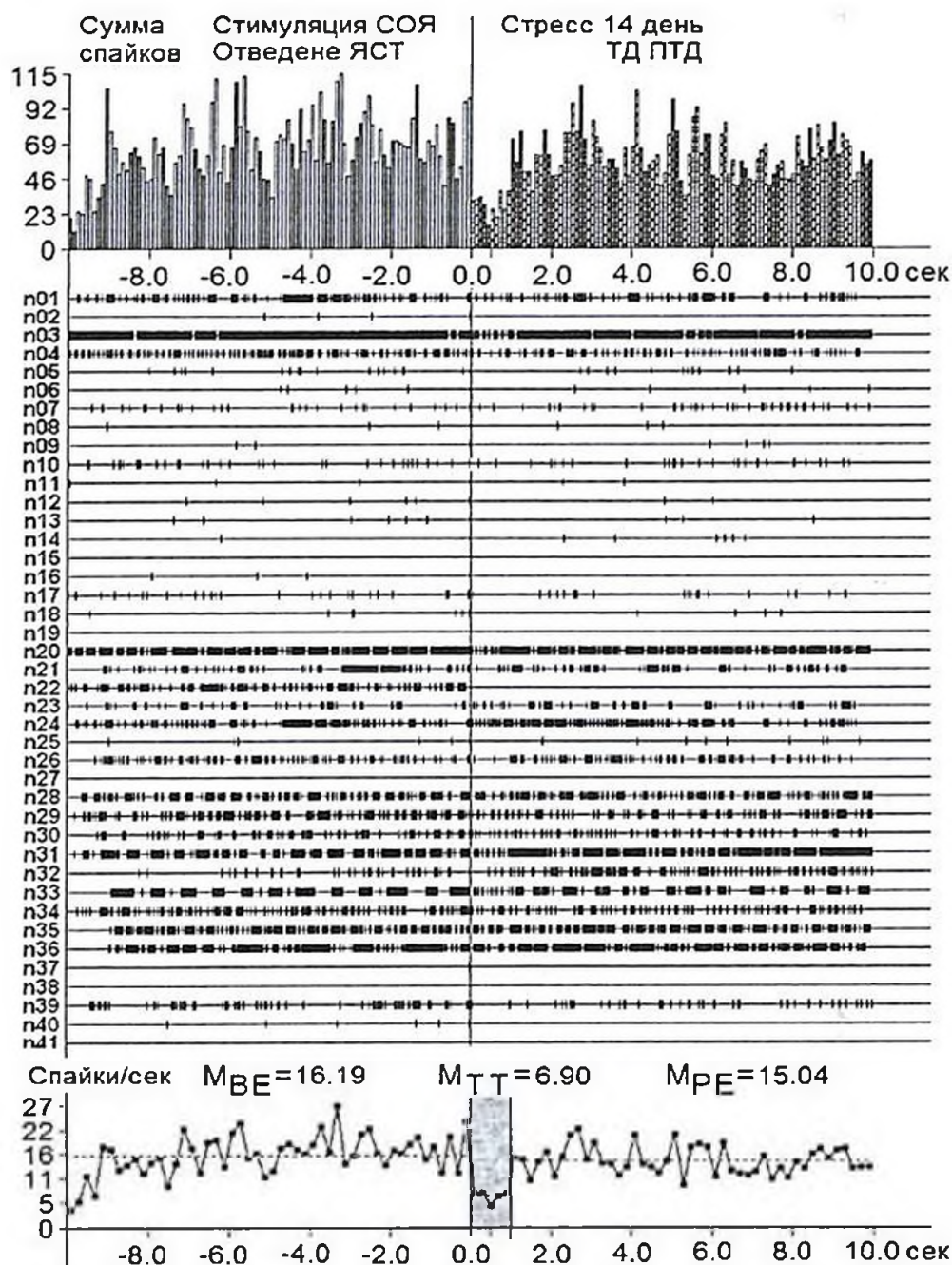


Рис. 2. Тетаническая депрессия нейронов ЯСТ при стимуляции СОЯ частотой 100 Гц. Обозначения те же, что и на рис. 1

Сопоставление ряда показателей функционального состояния регуляторных систем мозга до и в разные сроки постстрессового периода, полученных нами методом МА ВРС, выявило весьма интересные факты.

Из представленной таблицы отчетливо явствует, что психоэмоциональный стресс вызывает изменение не только ЧСС, но и его вегетативных показателей, которые не нормализуются даже на 14-й день постстрессового периода. Особое внимание привлекло резкое трехкратное повышение ИНРС и двукратное повышение ВПР сразу после снятия животного с иммобилизации, которое сохранялось в течение всего периода адаптации. Согласно мнению А.Д. Ноздрачева, такое повышение ВПР и ИНРС свидетельствует об общей активации симпатической системы организма, происходящей при психоэмоциональном стрессе, и указывает на «общий сдвиг вегетативного гомеостаза в сторону преобладания симпатической нервной системы над парасимпатической» [4, 7]. Итак, несмотря на кажущуюся нормализацию сердечного ритма, в стресс-реакцию вовлекаются интегративные системы висцерального мозга, особенно передние гипоталамические структуры, которые играют ключевую роль в гормональных механизмах центральной нейрогуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы для восстановления симпато-парасимпатического равновесия [4, 6, 7].

Таблица

Вегетативные показатели ВРС в норме и в постстрессовый период ($P < 0,05$)

Показатели	Контроль	Сразу после стресса	На 14-й день	
			без стимуляции СОЯ	при стимуляции СОЯ
ЧСС	280±15,6	357±19,1	290±14,1	330±16,5
ВПР	15,5±2,3	34±6,8	30±4,2	29,5±5,6
ИНРС	540±20,3	1670±35,6	1230±28,1	1320±29,6

Основываясь на данных, полученных в настоящем исследовании, предыдущих наших работах по афферентной и эфферентной нейронной организации гипоталамо-солитарного комплекса [1-3,5], а также ряда исследований о наличии прямых двусторонних связей между гипоталамическими структурами и ядром солитарного тракта [12-14], мы полагаем, что нисходящий гипоталамический разряд осуществляет постоянный тонический контроль активности парасимпатических нейронов ЯСТ для своевременной модуляции уровня активности входных висцеросенсорных нейронов, принимающих импульсацию по афферентным волокнам блуждающего нерва в области первого центрального реле по принципу возвратного “feedback” механизма, как в норме, так и в условиях стресса, способствуя быстрой адаптации организма для восстановления гомеостаза.

Առնետների սրտային ռիթմի փոփոխականության վեգետատիվ
ցուցանիշների և մենավոր ուղու կորիզի ընդերազգայական
նեյրոնների ֆոնային իմպուլսացիայի փոփոխությունները
հիպոթալամուսի սուպրաօպտիկ կորիզի խթանման ժամանակ
հոգեհուզական սթրեսի պայմաններում

Է.Ա. Ավետիսյան, Ա.Ա. Պետրոսյան, Ն.Ա. Սահակյան, Լ.Յ. Միմոնյան

Ուրետանով թմրեցված և դիտվիճով անշարժացված ոչ գծային սպիտակ առնետների մոտ ուսումնասիրվել է հիպոթալամուսի սուպրաօպտիկ կորիզի (ՍՕԿ) վայրէջ ազդեցությունը մենավոր ուղու կորիզի (ՄՈւԿ) միջին ենթակորիզային շրջանի ընդերազգայական նեյրոնների (n-40) ընթացիկ իմպուլսային ակտիվության վրա: Դիտվել է ՄՈւԿ-ի նեյրոնների զգալի ռեակտիվություն (56%) հիպոթալամիկ վայրէջ պարպման նկատմամբ՝ դրդող էֆեկտի գերիշխմամբ: ՍՕԿ-ի 1 վրկ տևողությամբ և 100 Հց հաճախականությամբ գրգիռը ուսումնասիրվող նեյրոններում առաջացնում է կամ տետանիկ պոտենցիալացիա, կամ դեպրեսիա, որին հաջորդում է ռիթմի վերականգնումը, երբեմն՝ հաճախացումը: Հոգեհուզական սթրեսի պայմաններում սրտի ռիթմի փոփոխականության մաթեմատիկական վերլուծման մեթոդով ուսումնասիրվել են որոշ ցուցանիշներ՝ սրտի կծկումների հաճախականությունը (ՄԿՀ), ռիթմի վեգետատիվ ցուցանիշը (ՌՎՑ), կարգավորող համակարգերի լարվածության ինդեքսը (ԿՀԼԻ): Բացահայտվել է ուսումնասիրվող ցուցանիշների կտրուկ բարձրացում, հատկապես ԿՀԼԻ-նը՝ գրեթե 3 անգամ նորմայի համեմատ, որոնք մնացել են այդ մակարդակին մինչև հետսթրեսային 14-րդ օրը (540, 1670, 1320, պ. մ. համապատասխանաբար), ինչն, ըստ երևույթին, պայմանավորված է ուղեղի լիմբիկ համակարգերի ներգրավմամբ սիմպաթո-պարասիմպաթիկ հավասարակշռությունը պահպանելու համար, որի ապացույցն է նաև ՄՈւԿ-ի նեյրոնների արգելակումը ՍՕԿ-ի խթանման պայմաններում հետսթրեսային 14-րդ օրը՝ վազովազալ ռեֆլեքսների իրականացումը ապահովելու համար, դրանով իսկ պահպանելով ընդերային հոմեոստազը:

The change of vegetative indices of heart rate variability and background impulses of viscerosensory neurons of the solitary tract nucleus by stimulation of the hypothalamic supraoptic nucleus under a psychoemotional stress in rat

E.A. Avetissian, A.A. Petrossian, N.A. Saakyan, L.U. Simonyan

On anesthetized with urethane and immobilized by ditilin white nonlinear rats we studied the descending influence of supraoptic nucleus (SON) of the hypothalamus on the character of changes in the current impulses of viscerosensory neurons of the medial subnuclear region of the solitary tract nucleus (NTS) (n=40). A significant reactivity (56%) of solitary neurons descending hypothalamic discharges with the prevalence of excitatory effects was registered. Tetanic stimulation of SON with 100 Hz for one second causes potentiation or depression of studied units during tetanization followed by reduction or increased frequency of background rhythm. By mathematical analysis of heart rate variability (MA HRV) there have been studied some indices of heart rate variability: heart rate, vegetative index of rhythm and the index of tension of regulatory systems (ITRS) under the emotional stress. A sharp increase in all investigated parameters, especially ITRS, which increases three times compared to the control, and remained almost on the same level till the 14th day of the post-stress period (540, 1670, 1320 c.u., respectively), suggesting the involvement of limbic structures of brain to restore the sympathetic- parasympathetic balance. The proof of this is also the predominance of inhibitory effects of NTS neurons with high-frequency stimulation of SON on the 14th day of the post-stress period, ensuring the implementation of vago-vagal reflexes to maintain the visceral homeostasis.

Литература

1. *Аветисян Э.А., Петросян А.А., Саакян Н.А.* Характер влияния паравентрикулярного ядра гипоталамуса на импульсную активность висцеросенсорных нейронов ядра солитарного тракта и вариабельность сердечного ритма при психоэмоциональном стрессе у крыс. В сб. материалов Всероссийской конференции: «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга», М., 13–14 декабря 2012, с.231-235.
2. *Аветисян Э.А., Петросян А.А.* Влияние стимуляции некоторых лимбических структур на фоновую и вызванную активность вагосенситивных нейронов ядра солитарного тракта. В сб.: Актуальные проблемы интегративной деятельности и пластичности нервной системы. Мат. конференции с международным участием. Ереван, 2009, с.7-11.
3. *Адамян Ф.А., Саркисян С.Г., Аветисян Э.А.* Вызванные потенциалы и реакции нейронов гипоталамуса при раздражении ядра солитарного тракта. Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. Ереван, 1985.
4. *Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З.* Математический анализ сердечного ритма при стрессе. М., 1984.
5. *Баклаваджян О.Г., Адамян Ф.А., Саркисян С.Г., Аветисян Э.А.* Реакции нейронов различных структур гипоталамуса на раздражение висцеросенсорной области ядра

- одиночного пучка продолговатого мозга. Физиологический журнал СССР, 1982; 70(8):1100-1107.
6. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давыденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: представление о механизмах. Физиология человека, 2002; 26(1):130-141.
 7. Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы. Физиология человека, 2004, 27(6):95-101.
 8. Судаков К.В. Новые акценты классической концепции стресса. Бюл. exper. биологии и медицины, 1997; 123(2):124-130.
 9. Шалыпина В.Г., Ракицкая В.В. Реактивность гипофизарно-адренкортикальной системы на стресс у крыс с активной и пассивной стратегиями поведения. Российский физиологический журнал им.И.М.Сеченова, 2009, 89(5):585-590.
 10. Herman J.P., Ostrander M.M., Muebler M.K. et al. Limbic system mechanisms of stress regulation: Hypothalamo-pituitary adrenocortical axis. Prog. Neuropharmacol. Biol. Psychiatry, 2005; 29(8):1201-1213.
 11. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Elsevier Academic Press, 5th ed., San Diego, CA, 2005.
 12. Sukimoto T., Toyhama M., Satoh K., Kinugasa T., Tanizawa O., Kurachi K., Shimizu N. Afferent fiber connections from lower brain stem to hypothalamus studied by the horseradish peroxidase method with special reference to noradrenaline innervation. Exp. Brain Res., 1978; 31(1):81-94.
 13. Saper C.B., Loewy A.D., Swanson L.W., Cowan W.M. Direct hypothalamo autonomic connections. Brain Res., 1976; 117:305-312.
 14. Sawchenko P.E., Swanson L.W. Immunohistochemical identification of neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus that project to the medulla or the spinal cord in the rat. J.Comp. Neurol., 1982; 205(3):260-272.