

**Активность нейронов ядра солитарного тракта при
высокочастотной стимуляции гипоталамических ядер
в условиях унилатеральной лабиринтэктомии,
сочетанной с вибрационным воздействием**

**С.Г. Саркисян¹, М.А. Даниелян², В.А. Чавушян²,
С.М. Минасян¹**

¹ЕГУ, биологический факультет,

Институт общей биологии, группа физиологии человека и животных

²Институт физиологии им. Л.А. Орбели НАН РА

0028, Ереван, ул. Бр. Орбели, 22

Ключевые слова: лабиринтэктомия, вибрационное воздействие, ядро солитарного тракта, стимуляция гипоталамуса

Среди различных проявлений вестибулярной дисфункции особое место занимает нарушение равновесия. В последние десятилетия все более важное значение приобретают методы физического воздействия на статокINETическую систему [3,6]. По данным многих авторов, в область ядра солитарного тракта (ЯСТ) по висцеральным и соматическим волокнам стекается обширная афферентация от механо-, баро-, хемо- и проприорецепторов. Афферентные волокна блуждающего нерва входят в солитарный тракт и доходят до его ядер [11]. Часть нейронов ядер солитарного тракта получает первичную вестибулярную информацию, а большая часть афферентов поступает в мозжечок. К нейронам II порядка (за исключением интерстициальных ядер) идут афференты от контралатеральных вестибулярных ядер, от мозжечка, ретикулярной формации и спинного мозга. Многие волокна центральных отрезков блуждающего нерва после узлового ганглия становятся тонкими и лишаются миелиновой оболочки, превращаясь в немиелинизированные [24]. Нейроны ЯСТ получают афферентацию по «С» волокнам блуждающего нерва, и в передаче афферентных влияний на нейроны ЯСТ определенную роль играют NMDA-рецепторы [41]. Установлено, что при поражении диэнцефального уровня вестибулярный нистагм резко тормозится, а вегетативные реакции резко увеличиваются. При подкорковом поражении в височно-теменно-лобных областях возникает асимметрия по направлению экспериментального нистагма, с сильным головокружением, тоничностью реакции в сторону быст-

рого компонента нистагма, особенно при декомпенсации вестибулярной функции. В сложном процессе вестибулярной компенсации особое значение имеют сенсомоторная активность и физиологические упражнения [19]. Вестибулярная компенсация зависит от сенсорных импульсов, поступающих от визуальных и проприоцептивных источников, а также от работающей части вестибулярного аппарата. Эти сенсорные импульсы, включая сложные нейрофизиологические и адаптационные механизмы, способствуют функциональному восстановлению вестибулярного анализатора. Любые факторы, которые способны усилить эти импульсы, следует считать благоприятными и необходимо использовать в клинике при лечении больных с односторонним периферическим поражением [3,19]. В свою очередь, нейросекреторная система гипоталамуса (в частности, супраоптическое ядро – СОЯ) играет важную роль в ответах организма на вибрационное воздействие (ВВ) [25]. Нейроны паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гипоталамуса, получая билатеральные афференты, усиливают бульбарные стимулы с целью интеграции вегетоавтономных рефлексов [23]. Для активации последних в гипоталамус передается бульбарная информация, обработанная преимущественно в верхнем и латеральном вестибулярном ядрах [22]. Активность нейронов ПВЯ изменяется также в ответ на интеро- и экстерорецепторные стрессоры [40]. Вышеотмеченное служит основанием морфофизиологического изучения двусторонних гипоталамо-бульбарных эффектов от PV и SO к ЯСТ после унилатеральной лабиринтэктомии (УЛ), сочетаемой с ежедневным ВВ у крыс, с целью выявления его возможного протекторного воздействия. Немногочисленные изучения указывают на возможную активирующую роль ВВ на бульбарные нейроны [8]. Остается актуальной роль ВВ в бульбарной компенсации.

Целью данного исследования явилось электрофизиологическое и морфогистохимическое изучение гипоталамо-бульбарной системы в условиях УЛ, сочетанной с ВВ.

Материал и методы

Наркотизированные (нембутал 40 мг/кг, в/б) крысы линии Альбино (250±50г) подвергались правосторонней УЛ по методу А.В. Мокроусовой (электрокоагуляция постоянным током 8.0-8.5 мА в течение 2 мин) [5]. Спустя 2 дня животные подвергались ВВ (частотой 60 Гц, амплитудой 0.4 мм) в течение 15 дней, ежедневно по 2 часа на вибростенде ЭВ-1. Спустя 17 дней после УЛ в остром эксперименте животных под уретановым наркозом (1.2 г/кг, в/м) обездвиживали 1% дитилином (25 мг/кг, в/б) и переводили на искусственное дыхание. Высокочастотную стимуляцию (ВЧС) ПВЯ и СОЯ осуществляли биполярными концентрическими электродами с межэлектродным расстоянием 0.5-0.8 мм, диаметром кончика 30

мкм. Стереотаксически ориентированный стеклянный микроэлектрод с кончиком 1–2 мкм, заполненный 2М раствором NaCl, вводили в ЯСТ для регистрации импульсной активности одиночных нейронов, вызванной на ВЧС ПВЯ и СОЯ с ипсилатеральной (и) и контралатеральной (к) стороны (прямоугольными толчками тока длительностью 0.05 мс, амплитудой 0.12 - 0.18 мВ и частотой 100 Гц на протяжении 1 сек). Отводящий и раздражающий электроды вводили согласно стереотаксическим координатам по атласу Paxinos G and Watson C. [28]. Электрофизиологическую регистрацию производили на основе программно обеспеченной селекции и одновременного многоуровневого статистического анализа импульсного потока нейрональной активности до и после раздражения с последующим построением перистимульных временных гистограмм, развернутой картины распределения спайков в реальном времени, гистограмм частоты спайков с вычислением средней частоты и средних квадратических отклонений ($M \pm SD$). Анализ обеспечивал также построение комплексных усредненных и суммированных гистограмм, кумулятивных и частотных, а также растровых гистограмм спайкинга сразу от множества нейронов. Для определения статистической достоверности различий в длительности межспайковых интервалов до и после действия стимула использовался непараметрический критерий проверки однородности двух независимых выборок – двухвыборочный критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Так как число регистрируемых спайков было достаточно велико (до нескольких сотен спайков за 10-секундный интервал после действия стимула), использовалась разновидность указанного теста, учитывающая его асимптотическую нормальность – z-тест. Сравнение критических значений с табличными значениями нормального распределения при уровнях значимости 0.05, 0.01 и 0.001 (для различных испытаний), показывает, что в результате ВЧС для большинства выборок спайкинга нейрональной активности имеется статистически значимое изменение как минимум с уровнем значимости 0.05.

Для гистохимического исследования соответствующие участки мозга крыс фиксировали 1-2 дня в 5% нейтральном формалине, приготовленном на фосфатном буфере. Фронтальные замороженные срезы ЯСТ (40-50 μM) обрабатывали согласно новому подходу по выявлению активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы, разработанному Меликсетян И.Б. [4]. После промывки слайсы проявляли в 3% растворе сульфида натрия и заключали в канадский бальзам.

Результаты и обсуждение

а) Электрофизиологическое исследование. В электрофизиологических изучениях исследован характер реакций 121 единицы одиночных нейронов ЯСТ на ВЧС переднегипоталамических ядер при УЛ в сочетании

с ВВ. Выявлены следующие типы ответов: возбуждающие – ТП, ПТП, ТП+ПТП; тормозные – ТД, ПТД, ТД+ПТД и смешанные – ТД+ПТП. На пораженной стороне ЯСТ было зарегистрировано 53, из коих ареактивные на стимуляцию ПВЯ и СОЯ были только 2 единицы, а на интактной стороне – 68 единиц, ареактивные отсутствовали. Из числа ответоспособных нейронов (51 единица) делабиризированной стороны ЯСТ на стимуляцию ПВЯк и СОЯи мономодальный характер к каждому раздражителю проявили по 3 и 5.9 %, соответственно, а остальные 45 нейронов отвечали на стимуляцию обоих гипоталамических ядер (88.2% – бимодальный характер). Большинство бимодальных единиц (50.9%) обладали разнонаправленными эффектами с преобладанием тормозных. Однонаправленными реакциями были представлены 19 единиц (37.3%). Из 68 реактивных нейронов интактной стороны ЯСТ на стимуляцию ПВЯи и СОЯк мономодальными оказались 2 единицы (по 1.5%), а 66 нейронов были бимодальными с преобладанием разнонаправленных эффектов (97.1%) и только 31 единица (45.6%) проявляла однонаправленные эффекты.

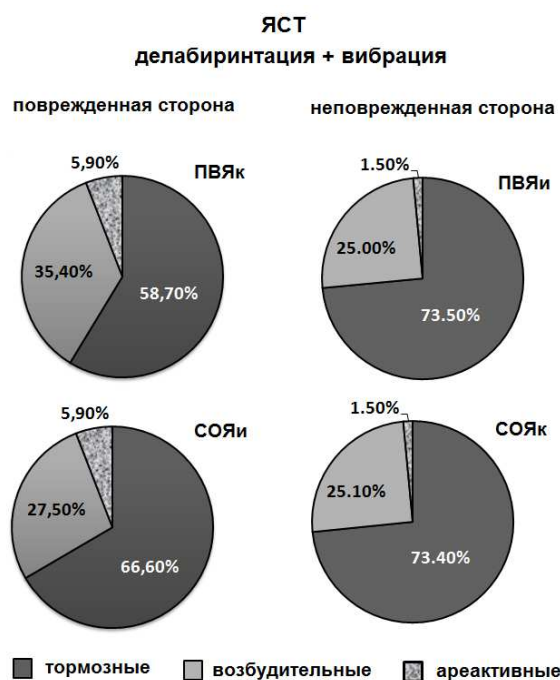


Рис.1. Долевое соотношение (в %) тормозных, возбуждающих и ареактивных типов ответов нейронов ЯСТ поврежденной и неповрежденной стороны на двустороннюю ВЧС гипоталамических ядер после УЛ, сочетанной с ВВ. Сокращения: ПВЯи–паравентрикулярное ядро ипсилатеральной, по отношению к регистрирующему электроду, стороны, ПВЯк – то же контралатеральной стороны, СОЯи – супраоптическое ядро ипсилатеральной по отношению к регистрирующему электроду стороны, СОЯк – то же контралатеральной стороны

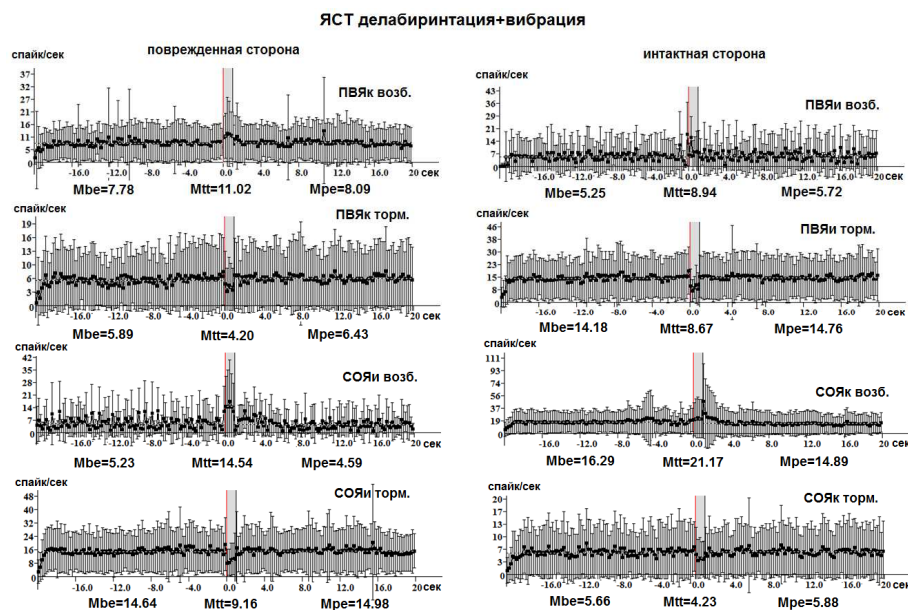


Рис. 2. Перистимульные диаграммы средней частоты спайков, построенные на основе усреднения пре- и постстимульной спайковой активности всего массива единичных нейронов ЯСТ группы Делабинтация+вибрация, проявляющих возбудительные (возб.), тормозные (торм.) ответы при ВЧС ПВЯ, СОЯ гипоталамуса. Снизу указаны цифровые значения средней частоты (спайк/сек) в реальном времени 20 сек до (Мбе) и 20 сек после (Мпе) ВЧС, включая временной отрезок ВЧС (Мтт в течение 1 сек). Сокращения: ПВЯк – паравентрикулярное ядро контралатеральной (по отношению к регистрирующему электроду) стороны, ПВЯи – соответственно ипсилатеральной стороны, СОЯк – супраоптическое ядро контралатеральной (по отношению к регистрирующему электроду) стороны, СОЯи – соответственно ипсилатеральной стороны; be (before event) – временной отрезок до стимуляции, pe (post event) – временной отрезок после стимуляции, tt (time tetanization) – время ВЧС

Процентная доля нейронов с возбудительным, тормозным и смешанным типом ответов представлена на рис.1. На стимуляцию ПВЯк и СОЯи регистрировали ПТД (47.0 и 54.8% соответственно), ПТП (31.4 и 19.6% соответственно), ТП (2.0 и 2.0% соответственно) и ТД (11.7 и 11.8% соответственно) (рис.1). При стимуляции ПВЯи и СОЯк на интактной стороне ЯСТ распределение ответов по типу реакций таково: высокий уровень посттетанической депрессии ПТД – 41.1 и 63.1% соответственно, ПТП – 23.5 и 22.1% соответственно и ТД – 16.3 и 10.3% соответственно. Итак, на основании полученных данных видно, что на интактной (неповрежденной) стороне при стимуляции ПВЯи и СОЯк доминирует депрессия – 73.5 и 73.4% соответственно, а возбудительный эффект составляет 25.0 и 25.1% соответственно (рис.1). Делабинтированная сторона представлена следующим образом: при стимуляции ПВЯк и СОЯи

также преобладает депрессия (58.7 и 66.6%), по сравнению с возбуждением (35.4 и 27.5% соответственно) (рис.1).

Анализ выраженности возбудительных и депрессивных ответов нейронов ЯСТ на основе диаграмм средней частоты представлен на рис. 2. В нейронах ЯСТ поврежденной стороны возбудительные ответы выражены слабо: 1.4 раза (11.02 : 7.78) на ВЧС ПВЯк и 2.8 раза (14.54 : 5.23) на ВЧС СОЯи (рис. 2). Доминирующие по численности нейроны ЯСТ поврежденной стороны проявляли выраженные ТД ответы: 1.4 раза (5.89 : 4.2) и 1.6 раза (14.64 : 9.16) на ВЧС ПВЯк и СОЯи соответственно. В нейронах ЯСТ интактной стороны регистрировали следующие эффекты. Выраженность ТП – 1.7 раза (8.94 : 5.25) на ВЧС ПВЯи и ПТП – 1.3 раза (21.17 : 16.29) на ВЧС СОЯк. Тормозные ответы нейронов ЯСТ интактной стороны более выражены: 1.6 раза (14.18 : 8.67) и 1.3 раза (5.66 : 4.23) на ПВЯи и СОЯк соответственно (рис. 2). В нейронах ЯСТ интактной стороны регистрировали следующие эффекты. Выраженность ТП – 1.7 раза (5.25 : 8.94) на ВЧС ПВЯи и ПТП – 1.3 раза (21.17 : 16.29) на ВЧС СОЯк. Депрессорные ответы нейронов ЯСТ интактной стороны более выражены: 1.6 раза (14.18 : 8.67) и 1.3 раза (5.66 : 4.23) на ПВЯи и СОЯк соответственно (рис. 2).

В настоящей серии экспериментов получены данные, свидетельствующие о высокой чувствительности нейронов ЯСТ к комбинированному воздействию УЛ и ВВ. В последние десятилетия в связи с увеличением нейродегенеративных заболеваний придается все большее значение вопросам нарушения взаимодействия нейромедиаторов в синхронизации работы нервных сетей. При ряде нейродегенеративных заболеваний показаны нарушения коммуникационных связей различных нейротрансмиттерных систем, в частности, между глутамат- и ГАМК-ергической системами. Полагается, что ГАМК и глицин могут играть важную и, возможно, изменяющуюся роль в развивающейся и зрелой центральной вестибулярной системе. В свою очередь, установлена решающая роль событий, опосредованных рецепторами ГАМК в нейронах вестибулярных ядер при восстановлении функции после УЛ, известных в качестве вестибулярной компенсации [31-34]. Далее, при ВВ отмечается одновременное нарушение моноаминовых, аминокислотных и других нейрорегуляторных механизмов, что, безусловно, является отражением их тесных взаимосвязей в норме [35]. Так, низкочастотное ВВ (20 Гц с амплитудой 0.4 мм) повышает уровень ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы в стволе мозга, мозжечке у зрелых (12-месячных) крыс. В то же время активность ГАМК аминотрансферазы остается в основном неизменной; в отмеченных структурах мозга наблюдаемые изменения наиболее отчетливы на 30-й минуте и снижаются на 7 час и 30-й день вибрации [30]. У кошек после проведенной односторонней вестибулярной неврэктомии и воздействия пассивных, или статичных, визуальных стимулов после повреждения

нейрональный ответ остался неизменным. Напротив, в группе животных, подвергшихся раннему воздействию динамических визуальных стимулов, связанных с их двигательным поведением, наблюдался ответ вестибулярных нейронов на стороне повреждения, который повышает их активированную импульсацию до 1 Гц. Это поддерживает концепцию превалирования визуальных стимулов, то есть процесса сенсорного замещения на клеточном уровне, способного определять быстрые изменения визуальной обстановки на основе зрительных сигналов (вместо отсутствующей вестибулярной информации) [42].

С целью идентификации нейромедиаторов, участвующих в процессе восстановления вестибулярного равновесия, проведены экспериментальные иммунохимические исследования [20]. Авторы на зрелых кошках показали, что унилатеральная вестибулярная нейроэктомия вызывает интенсивную реактивную клеточную пролиферацию в деафферентированных вестибулярных ядрах [38]. Большинство этих новых клеток выживают один месяц после повреждения, вновь генерированные нейроны выражают ГАМК-ергический фенотип и могут соотноситься морфологически к внутренним комиссуральным нейронам, локальным вестибулярным интернейронам, или к группе II, III, IV, представляющих вестибуло-окулярные, вестибуло-оливарные и вестибуло-спинальные нейроны, соответственно [18]. Согласно результатам данного изучения, спустя 17 дней после УЛ в сочетании с ВВ в нейронах ЯСТ как поврежденной, так и неповрежденной стороны доминировал депрессивный тип ответов. Имеются данные, что после УЛ клеточная пролиферация наблюдается в ГАМК-ергических нейронах деафферентированного вестибулярного ядра [36]. Постповреждающее восстановление нарушенной вестибулярной функции изучено на различных животных моделях, однако остается открытым вопрос – способствуют ли функционально реактивный астрогенез и ГАМК-ергический нейрогенез вестибулярной компенсации [21]. Для детерминирования функциональной роли реактивной клеточной пролиферации в процессе вестибулярной компенсации, митотическая активность делящихся новых клеток блокировалась введением в четвертый желудочек cytosine- β -D arabinofuranoside (AraC, S phase-specific antimetabolic drug). Блокада клеточного деления и их соответствие выявлялось посредством BrdU, GAD67 и GFAP иммунореактивного окрашивания. Последствия воздействия AraC на процесс поведенческого восстановления оценивались при помощи окуломоторного и постуролокомоторного тестов [16]. Высокое число вновь генерированных нейронов наблюдали в медиальном, латеральном и нижнем вестибулярных ядрах, которые в основном ассоциировались со статической и динамической постуральной функцией [41]. Функциональное восстановление этих животных зависело не только от нейрогенеза и глиогенеза, но нуждалось в других субпроцессах на различных уровнях. Описаны различные механизмы пластичности, лежащие в основе вести-

булярной компенсации: молекулярные и нейрохимические изменения на пре- и постсинаптическом уровне вестибулярных нейронов [13,27], синаптическая пластичность [17], спраутинг аксонных коллатералей [15] и астроглиальная и микроглиальная реакция [12,14].

Интересно, что пик BrdU-позитивных клеток деафферентированных вестибулярных нейронов приходится на 3-й день унилатеральной вестибулярной нейроэктомии [38], что коррелирует с пиком BDNF и NGF (Brain derive neurotrophic factor, nerve growth factor, соответственно) иммунореактивных клеток [37], предполагающую, что нейротрофины, секретируемые как нейронами, так и глиальными клетками, могут модулировать клеточную пролиферацию, выживание и дифференциацию [29]. Чтобы выяснить функциональную роль ГАМК в данной модели и детерминировать природу ингибиторного действия ГАМК в сравнении с возбуждающим действием, необходимы специфические исследования по иммунореактивности. Однако результаты морфогистохимического изучения подтверждают нейропротекторную роль ВВ в условиях УЛ.

б) Гистохимическое изучение. В настоящем исследовании раздражением СОЯ и ПВЯ гипоталамуса сделана попытка выяснить роль и механизм воздействия нейропептидов на активность Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах ЯСТ мозга крыс. Результаты свидетельствуют, что при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крыс отчетливого набухания нервных клеток в ЯСТ не наблюдается, в сравнении с интактными животными. Форма их нарушена, внутрицитоплазматическая грануляция усилена (рис. 3 А, В, Е). Наблюдаемая в нейронах ЯСТ высокая фосфатазная активность свидетельствует о повышении метаболизма. Важно отметить, что во всех нейронах ядра занимают центральное положение (рис. 3 В-Е), у большинства нервных клеток ядра увеличены и резко ограничены от цитоплазмы выраженной мембраной (рис. 3 Д). В ЯСТ у большинства нейронов перестают реагировать отростки (рис. 3 А-Е), но у некоторых клеток сохраняются деформированные отростки (рис. 3 Е), которые значительно укорачиваются, в отличие от нервных клеток других областей мозга, у которых в ответ на раздражение СОЯ и ПВЯ отростки прослеживаются на далеком от тела расстоянии, причем активность КФ высокая на всем их протяжении [7].

При описанном морфофункциональном состоянии нервных клеток отмечается активность ядер глиальных клеток, которые увеличиваются в размерах (рис. 3 В-Е).

В ответ на раздражение ядер гипоталамуса нейроглия реагирует против патогистологических изменений, происходящих в нервной паренхиме, в форме реактивных пролиферативных процессов. Нейроглия может играть нейропротекторную роль и усиливать процесс восстановления клеток. В межклеточном пространстве отмечается большое количество

зернистых телец (рис. 3 Д, Е), присутствие которых свидетельствует о явлениях очистки от продуктов расщепления и выделения. При раздражении СОЯ и ПВЯ, наряду с отмеченными клеточными структурами, реагируют кровеносные сосуды микроциркуляторного русла мозга. Снаружи на стенках кровеносных сосудов видны темноокрашенные перициты (рис. 3 А, Б, Г).

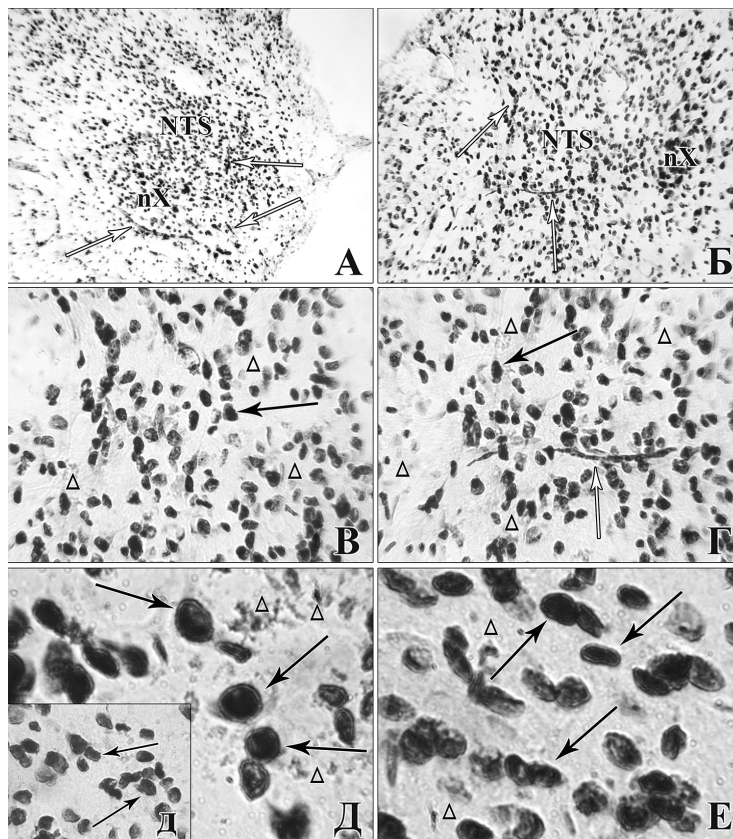


Рис. 3. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крысы. (На фоне реакции ядер нейроглии выявляются нейроны ЯСТ с набухшими гиперфосфорилированными ядрами (черные стрелки). Межклеточное пространство заполнено круглыми светлоокрашенными зернистыми тельцами (треугольники); белые стрелки указывают на кровеносные сосуды с перицитами; NTS – nucleus of the solitary tract; nX – ядро блуждающего нерва).

Увеличение : ок. 10, об. 10 (А); 16 (Б); 40 (В, Г); 100 (Д, д, Е)

Таким образом, изменения, наблюдаемые в морфологической картине ЯСТ, свидетельствуют о высокой ферментативной активности ее нейронов в ответ на ВЧС раздражение СОЯ и ПВЯ гипоталамуса, что, видимо, отражает мобилизацию защитных возможностей клетки при раз-

дражении вышеуказанных ядер гипоталамуса. При гипоталамическом раздражении у лабиринтэктомированных животных, подвергнутых вибрации, в ЯСТ характерно наличие реактивных явлений со стороны глиальных элементов, которые имеют в действительности огромное значение в обменных процессах нервной ткани [39]. Прежде всего отмечается активность ядер глиальных клеток, которые увеличиваются в размерах, форма становится изменчивой. Сателлитная нейроглиа стереотипно реагирует путем размножения для очистки этой области от продуктов расщепления, появившихся в результате поражения.

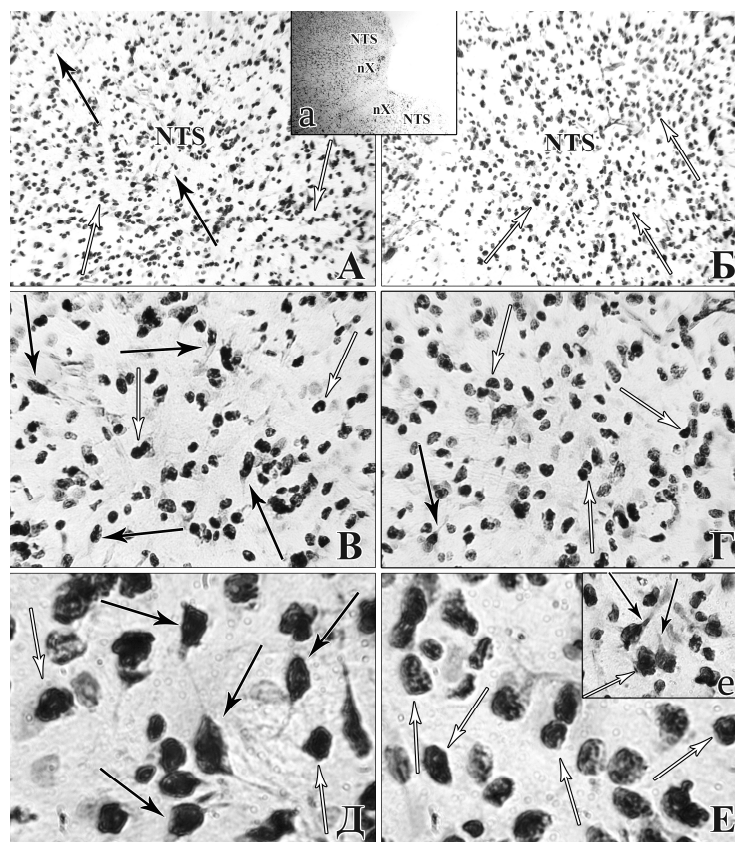


Рис. 4. Микрофотографии нейронов ядра солитарного тракта мозга лабиринтэктомированных крыс, подвергнутых вибрации, при ВЧС раздражении СОЯ и ПВЯ гипоталамуса крыс (А-В – неповрежденная и Г-Е – поврежденная стороны; белые стрелки – нейроны с набухшими гиперфосфорилированными ядрами на фоне реакции ядер нейроглии; черные стрелки – сохранившие форму и отростки нейроны с высокой ферментной активностью; выявляются капилляры с темнокрашенными перицитами; NTS – nucleus of the solitary tract; nX – ядро блуждающего нерва).

Увеличение: ок. 10, об. 2.5 (а); 16 (А, Г); 40 (Б, Д); 100 (В, Е, е)

Данные настоящего исследования выявили, что при гипоталамическом раздражении в ответ на вибрацию на лабиринтэктомированной стороне наблюдается смешанная морфологическая картина. Большинство нейронов теряют свою характерную форму и округляются. В таком состоянии клетки вздуваются, у большинства из них перестают реагировать отростки (рис. 4 Г-Е). Ядра клеток также оказываются сильно вздутыми, часто занимают почти всю цитоплазму. Морфологическая картина, присущая неспецифическим нейрональным поражениям, является ответной реакцией нейронов ЯСТ на одностороннюю лабиринтэктомию [10]. Местами среди нейронов, подвергнутых хроматолизу, наблюдаются сморщенные клетки с высокой ферментной активностью (рис. 4 Д). Следует отметить, что на лабиринтэктомированной стороне встречаются нейроны с нормальной морфологией, что является важным опознавательным фактором степени выживаемости клеток под воздействием вибрации (рис. 4 Д,Е).

На интактной стороне не наблюдается отчетливого набухания нейронов ЯСТ. Форма подавляющего большинства нейронов не нарушена, ядра занимают центральное расположение, внутрицитоплазматическая грануляция усилена, а в перикарионах большинства нервных клеток интенсивность окрашивания настолько усилена, что создает впечатление гомогенной окраски и субклеточные структуры не видны из-за темной и диффузной окраски (рис. 4 А-В). У единичных нейронов при наличии повышенной фосфатазной активности перинуклеарной зоны ядра нейронов выглядят светлыми (рис. 4 В). Местами встречаются сморщенные нейроны с нарушением контуров, без реакции отростков (рис. 4 Б, В). Характерным фактом гипоталамического раздражения является реакция отростков. У большинства нейронов интактной стороны ЯСТ отростки прослеживаются на далеком от тела расстоянии в данной плоскости сечения, причем активность КФ высокая на всем их протяжении (рис. 4 А-В). Таким образом, при гипоталамическом раздражении у лабиринтэктомированных животных, подвергнутых вибрации, в ЯСТ нейроны весьма интенсивно окрашены, что свидетельствует об их высокой ферментной активности. На интактной стороне активность кислой фосфатазы в нейронах более высокая, чем поврежденной. Уместно отметить, что наряду с указанными клеточными структурами реагируют кровеносные сосуды микроциркуляторного русла мозга, на стенках которых снаружи реагируют темноокрашенные перициты (рис. 4 Г-Е). Морфологическая картина является выражением ответной реакции на различные патологические воздействия экзо- и эндогенного происхождения, присущие неспецифическим нейрональным поражениям.

Данные предыдущих морфологических исследований ядра солитарного тракта у подвергнутых комплексному (лабиринтэктомия и вибрация) воздействию животных свидетельствуют о пролиферирующих процессах в

ЯСТ (отмечается увеличение плотности расположения клеток), о положительных изменениях в структуре нейронов данного ядра, выявлена регенерация нейронов, отмечается тенденция к восстановлению нормальной морфологической картины. Морфологическая картина напоминает картину, полученную нами у интактных крыс, за исключением того, что у лабиринтэктомизированных животных под воздействием вибрации на поврежденной и интактной сторонах наблюдается снижение ферментной активности, которое является результатом расстройства обменных процессов. Наличие нейронов с нормальной морфологией свидетельствует об их резистентности. Снижение процессов фосфорилирования в нейронах является морфологическим доказательством расстройства их метаболизма, однако, анализируя изложенные данные, можно сказать, что под воздействием вибрации после лабиринтэктомии, благодаря действию компенсаторно-приспособительных механизмов, отмечается тенденция к восстановлению морфологической картины в ядре солитарного тракта [2].

В настоящей работе было обнаружено, что при гипоталамическом раздражении в нейронах ЯСТ крыс, подвергнутых комплексному влиянию лабиринтэктомии и вибрации, наблюдается повышение активности КФ (повышение метаболизма), усиление процессов фосфорилирования в клеточных структурах изучаемой области мозга, что в конечном итоге служит обеспечению оптимальных условий для процессов клеточного выживания и регенерации. Наши результаты дают основание предположить, что гормоны гипоталамуса, воздействуя на биохимические процессы мозга, являются регуляторами Ca^{2+} -зависимой КФ и усиливают ее активность в клеточных структурах центральной нервной системы, в частности в нейронах ЯСТ.

В заключение отметим, что одним из важнейших открытий последних лет стало выявление таких адаптационных свойств головного мозга, как нейрогенез и нейропластичность. Пластичность – фундаментальное свойство клетки, проявляющееся относительно устойчивыми модификациями реакций нейрона, внутриклеточными его преобразованиями, обеспечивающими изменения эффективности и направленности межнейронных связей. Выделяют несколько основных феноменов пластичности: привыкание, сенситизацию, клеточные аналоги ассоциативного обучения, явления долговременной потенциации и депрессии, пластичность пейсмейкерного механизма клетки. Благодаря нейропластичности обеспечивается компенсация и возможность восстановления утраченной функции при различных неврологических заболеваниях [1]. Если раньше при изучении процессов нейропластичности основное внимание уделялось корковым структурам, то в настоящее время считается, что процессы пластичности могут осуществляться на различных уровнях – как корковых, так и субкортикальных [26]. Анатомической основой нейропластичности является реорганизация соответствующих отделов головного мозга,

увеличение эффективности использования сохранившихся структур и более активное использование альтернативных проводящих путей [1]. Процесс компенсации обеспечивается наличием многосторонних анатомических связей между различными отделами нервной системы и пластичностью нервных центров. Утраченная функция восполняется целой функциональной системой с наличием многосторонних анатомических связей со взаимодействующими центральными и периферическими образованиями, создающими единый комплекс. Проблема восстановления связана с теорией динамической локализации функций и ее системной организацией, что позволило считать реорганизацию функций основным механизмом восстановления. Это нашло подтверждение в фактах конвергенции на одни и те же нейроны множества импульсов, несущих разномодальную информацию. В основе современных представлений о пластичности центральной нервной системы лежат: принцип полисенсорной функции нейрона (или нейронального пула) и иерархичность структур ЦНС. Важно также учитывать возможность воздействия на «патологическую» систему через активацию так называемых антисистем, что достигается либо физиологическими механизмами саногенеза, либо фармакологическими воздействиями [26].

Поступила 11.10.17

**Միայնակ խրճի կորիզի նեյրոնների ակտիվությունը
ենթատեսաթմբի կորիզների բարձրահաճախ գրգռման
ժամանակ միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի և թրթռային
ազդեցության համակցման պայմաններում**

Ս.Հ. Սարգսյան, Մ. Հ. Դանիելյան, Վ.Ա. Չավուշյան, Ս.Մ. Մինասյան

Կատարվել է միայնակ խրճի կորիզի մեկական նեյրոնների ակտիվության հաճախականության փոփոխությունների ծրագրային վերլուծություն ենթատեսաթմբի հարփորոքային (ՀՓԿ) և վերտե սողական (ՎՏԿ) կորիզների բարձրահաճախ գրգռման ժամանակ միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի պայմաններում՝ համակցված բազմօրյա թրթռային ազդեցությամբ: Միայնակ խրճի կորիզի անվնաս կողմի նեյրոններում ենթատեսաթմբի հարփորոքային և վերտե սողական կորիզների բարձրահաճախ գրգռման ժամանակ գերակշռում են արգելակող պատասխանները (73.50% և 73.40% համապատասխանաբար): Վնասված հատվածում ևս գերակշռում են արգելակող պատասխանները (58.70%

և 66.60% համապատասխանաբար)՝ դրդիչ ազդեցություններին զուգընթաց (35.40% և 27.50% համապատասխանաբար):

Ենթադրվում է, որ ԳԱԿԹ-էրգիական արդյունքների գերակշռումը նպաստում է միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայից հետո անդատակային փոխհատուցմանը: Ձևաբանահյուսվածաքիմիական հետազոտությունների արդյունքները հաստատում են թրթռային ազդեցության նյարդապաշտպանիչ դերը միակողմանի լաբիրինթէկտոմիայի պայմաններում:

Activity of the neurons of solitary tract nucleus at stimulation of hypothalamic paraventricular and supraoptic nuclei in conditions of unilateral labyrinthectomy combined with vibration exposure

S.H. Sarkisyan, M.H. Danielyan, V.A. Chavushyan, S.M. Minasyan

We have performed a programmed analysis of frequency changes of single neuronal spike activity flow of the nucleus of the solitary tract (NST) in rats, evoked by high frequency stimulation (HFS) of paraventricular (PVN) and supraoptic nuclei (SON) of hypothalamus in conditions of unilateral labyrinthectomy (UL) combined with multi-day vibration exposure (VE).

In neurons of the uninjured side of the NST HFS PVN and SON dominate inhibitory responses (73.50% and 73.40%, respectively), on the affected side also predominate the inhibitory responses (58.70% and 66.60%, respectively) along with the excitatory ones (35.40% and 27.50%, respectively). It is assumed that the dominance of GABAergic effects contributes to vestibular compensation after UL. The results of the morphological and histochemical study confirm the neuroprotective role of VE in conditions of UL.

Литература

1. Дамулин И.В. Постинсультные двигательные расстройства. Consilium Medicum. 2003.
2. Даниелян М.А., Саркисян С.Г. Морфофункциональные изменения в ядре солитарного тракта крыс после лабиринтэктомии в комплексе с вибрацией. Вестник БГМУ, Уфа, 2017, 4, с.60-66.
3. Лучихин Л.А. Мат. Всероссийской научно-практической конференции. 2002, с. 17-21.
4. Меликсетян И.Б. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы в клеточных структурах мозга крыс. Морфология, СПб, 2007, 131, 2, с. 77- 80.
5. Мокроусова А. В. Делабиринтация белых крыс методом электрокоагуляции. Рос. Физ. жур. СССР, 1980. т. 66, 4, с. 599-602.
6. Пальчун В.Т., Лучихин Л.А. Актуальные вопросы клинической отоларингологии. Мат. Международной конференции. М., 1992, с. 224-242.
7. Саркисян Дж.С., Саркисян С.Г., Меликсетян И.Б., Минасян С.М., Чавушян В.А. Морфо-физиологическое изучение проекции паравентрикулярного и супраоп-

- тического ядер гипоталамуса к верхнему вестибулярному ядру в норме и в условиях односторонней лабиринтэктомии. Асимметрия, М., 2010, т. 4, 1, с. 24-37.
8. Саркисян С.Г. Поствибрационные изменения фоновой импульсной активности нейронов ядра солитарного тракта. Биол. журн. Армении, 2009, 1(61), с. 24 - 33.
 9. Саркисян С. Г., Минасян С. М., Мелкумян К.В., Айрапетян Т. А. Сравнительная характеристика импульсной активности ипси- и контралатеральных нейронов ядра солитарного тракта у делабиринтированных крыс. Мат. конф. «Функциональная межполушарная асимметрия и пластичность мозга», М., 2014, с. 778-785.
 10. Саркисян С.Г., Даниелян М.А., Чавушян В.А., Минасян С.М. Эффект высокочастотной стимуляции при изучении проекций паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса к ядру солитарного тракта в норме и в условиях односторонней лабиринтэктомии. Мат. Второй Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация», М., 2016, с. 229-236.
 11. Bianchi A.L. Geterokontsentrisheskaya skhodimost' retikulyarnykh neyronov s dykhatel'nyim ritmom. C. R. Soc. Biol., Paris, 1966, Vol. 160, p. 2387-2391.
 12. Campos Torres A., Vidal P.P., de Waele C. Evidence for a microglial reaction within the vestibular and cochlear nuclei following inner ear lesion in the rat. Neuroscience, 1999. Vol. 92, p. 1475-90.
 13. Darlington C.L., Smith P.F. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. Prog. Neurobiol., 2000, Vol. 62, p. 313-25.
 14. de Waele C., Campos Torres A., Josset P., Vidal P.P. Evidence for reactive astrocytes in rat vestibular and cochlear nuclei following unilateral inner ear lesion. Eur. J. Neurosci., 1996, Vol. 8, p. 2006-2018.
 15. Dieringer N. Vestibular compensation: neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. Prog. Neurobiol., 1995, Vol. 46, p. 97-129.
 16. Dutheil S., Brezun J. M., Leonard J. et al. Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence. Neuroscience, 2009, Vol. 164, 4, p.1444-56.
 17. Gacek R. R., Khetarpal U., Schoonmaker J. Morphological and neurochemical correlates of vestibular compensation. Auris. Nasus. Larynx., 1998, Vol. 25, p.193-201.
 18. Holstein G.R. Inhibitory amino acid transmitters in the vestibular nuclei. In: Neurochemistry of the Vestibular System (eds. Beitz A.J., Anderson J.H.) CRC Press, Florida, 2000, p. 143-162.
 19. Jenkins H., Cohen H., Kimball K. Long-term vestibulo-ocular reflex changes in patients with vestibular adiation. Acta otolaryngologica, 2000, 120, 2, p.187-191.
 20. Lacour M., Tighilet B. Vestibular compensation in the cat: the role of histaminergic system. Acta Otolaringol. (Stockh.), 2000, Suppl. 544, p. 15 - 18.
 21. Lacour M. Restoration of vestibular function: basic aspects and practical advances for rehabilitation. Curr. Med. Res. Opin., 2006, Vol. 22, p. 1651-1659.
 22. Liu F., Uemura T. Effects of stimulation of the vestibular nuclei on posterior hypothalamic neuron activity in guinea pigs. Brain Res. Bull., 1986, Vol. 16, 5, p. 739-743.
 23. Liu F., Inokuchi A., Komiyama S. Neuronal responses to vestibular stimulation in the guinea pig hypothalamic paraventricular nucleus. Neuroscience, 1997, Vol. 81, p. 405 - 426.
 24. Mei N., Condramin M., Boyer A. The composition of the vagus nerve of the cat. Cell Tissue Res., 1980, Vol. 209, p. 423-431.
 25. Nakamura H., Moroji T., Nohara S. et al. Effects of whole-body vibration stress on substance P- and neurotensin-like immunoreactivity in the rat brain. Kosm. Biol. Aviakosm. Med., 1990, Vol. 24, p. 32.
 26. Otte A. The plasticity of the brain. Eur. J. Nucl. Med., 2001, Vol. 28, p. 263-265.

-
27. *Paterson J.M., Short D., Flatman P.W. et al.* Changes in protein expression in the rat medial vestibular nuclei during vestibular compensation. *J. Physiol.*, 2006, Vol. 575, p. 777-88.
 28. *Paxinos G. and Watson C.* The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, Acad. Press, New York, 5th ed., 2005.
 29. *Pencea V., Bingaman K.D., Wiegand S.J., Luskin M.B.* Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J. Neurosci.*, 2001, Vol. 21, p. 6706-17.
 30. *Safarov M. I., Kerimov S. A.* The effect of low frequency vibration on GABA metabolism in brain structures. *Fiziol. Zh.*, 1991, Mart-Apr; Vol. 37(2), p. 3-7.
 31. *Scherer S. S., Kamholz J., Jakowlew S. B.* Axons modulate the expression of transforming growth factor-beta in Schwann cells. *Glia*, 1993. Vol. 8, p. 265 - 276.
 32. *Shao M., Hirsch J.C., Peusner D.K.* Emergence of action potential generation and synaptic transmission in vestibular nucleus neurons. *J. Neurophysiol.* 2006, Vol. 96, p. 1215 - 1226.
 33. *Smith P.F., Curthoys I.S.* Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res. Rev.*, 1989, Vol. 14, p. 155-180.
 34. *Sokal D.M., Giarola A.S., Large C.H.* Effects of GABA(B), 5-HT(1A), and 5-HT(2) receptor stimulation on activation and inhibition of the rat lateral amygdala following medial geniculate nucleus stimulation in vivo. *Brain Res.*, 2005, Vol. 1031(34), p. 141-150.
 35. *Straka H., Vibert N., Vidal P.P. et al.* Intrinsic membrane properties of vertebrate vestibular neurons: function, development and plasticity. *Prog. Neurobiol.*, 2005, Vol. 76, p. 349-392.
 36. *Tighilet B., Lacour M.* Gamma amino butyric acid (GABA) immunoreactivity in the vestibular nuclei of normal and unilateral vestibular neurectomized cats. *Eur. J. Neurosci.*, 2001, Vol. 13, p. 2255-67.
 37. *Tighilet B., Gustave Dit Duflo S., Gaubert C., Lacour M.* Role of the Neurotrophins in Vestibular Compensation in the cat. In Abstracts Barany Society XXIII International Congress, *J. Vestib. Res.*, 2004, Vol. 14, p. 95-294.
 38. *Tighilet B., Brezun J.M., Sylvie G.D. et al.* New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat. *Eur. J. Neurosci.*, 2007, Vol. 25, p. 47-58.
 39. *Verkhatsky A., Toescu E. C.* Neuronal – glial networks as substrate for CNS integration. *J. Cell. Mol. Med.*, 2006, Vol. 10, 4, p. 826-836.
 40. *Watanabe S., Kunitake T., Kato K. et al.* Single-unit activity of paraventricular nucleus neurons in response to intero- and exteroceptive stressors in conscious, freely moving rats. *Brain Res.*, 2004, Vol. 995, 1, p. 97-108.
 41. *Wilson V.J., Melvill Jones G.A.* New Look at Anchoring Effects: Basic Anchoring and Its Antecedents. *Journal of Experimental Psychology: General*, 1996, Vol. 125, 4, p. 387-402.
 42. *Zennou-Azogui Y., Xerri C., Harlay F.* Visual sensory substitution in vestibular compensation: neuronal substrates in the alert cat. *Brain Res.*, 1994, Vol. 98, 3, p. 457-73.