

УДК 612.751.3

ИЗМЕНЕНИЕ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ, БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНСПИРАТОРНЫХ МЫШЦ И НЕЙРОНОВ ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА ПРИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОМ РАЗДРАЖЕНИИ ФАСТИГИАЛЬНОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА¹

© 2004 Н.А. Меркулова, А.Н. Инюшкин, В.И. Беляков²

В острых опытах на наркотизированных крысах изучены реакции паттерна дыхания, активности инспираторных мышц и нейронов дыхательного центра (ДЦ) при электростимуляции фастигиального ядра мозжечка. Отмечено тормозное влияние данного церебеллярного ядра преимущественно на временные показатели дыхания. Анализ импульсной активности дыхательных нейронов амбигуального ядра показал, что электрическое раздражение фастигиального ядра приводит к угнетению активности инспираторных нейронов и стимуляции активности экспираторных нейронов. Значительно уменьшается в этих условиях тоническая активность ретикулярных нейронов. На основании литературных данных о наличии фастигио-амбигуальных связей и установленных в работе изменений нейронной активности амбигуального ядра при раздражении фастигиального ядра делается заключение о непосредственном участии исследуемой структуры ДЦ в реализации респираторных влияний мозжечка.

Введение

Важная роль в обеспечении деятельности дыхательного центра (ДЦ) продолговатого мозга принадлежит супрабульбарным отделам головного мозга. Благодаря респираторным влияниям супрабульбарных отделов происходят перестройка деятельности ДЦ и приспособление дыхания к изменяющимся условиям жизнедеятельности организма [15, 16, 20]. Оценивая участие различных супрабульбарных структур в регуляции дыхания, следует признать особую роль мозжечка в этих центральных механизмах.

¹Представлена доктором биологических наук профессором Н.М. Матвеевым.

²Меркулова Нина Андреевна, Инюшкин Алексей Николаевич, Беляков Владимир Иванович (vladbelakov@mail.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

Мозжечок млекопитающих животных является структурно сложным полифункциональным образованием, интегрирующим информацию самой различной модальности [1–3, 8, 23, 31]. Становление функций мозжечка неразрывно связано с совершенствованием форм двигательной активности организмов [13, 14, 21, 29]. Включенность дыхательного компонента в реализацию моторного поведения позволяет говорить об эволюционных предпосылках структурно-функционального взаимодействия мозжечка с бульбарным ДЦ.

К настоящему моменту накоплены многочисленные экспериментальные данные о респираторных влияниях мозжечка у различных видов животных [9, 10, 17, 25, 30, 32–35]. В приведенных исследованиях описываются разнообразные изменения дыхания при электростимуляции, разрушении различных структур мозжечка, локальном воздействии на них биоактивных веществ различной природы, экстирпации всего мозжечка. Следует отметить, что авторы, по существу, не останавливаются на рассмотрении морфологических путей, обеспечивающих передачу респираторных влияний данной супрабульбарной структуры, выявлении в пределах ДЦ конкретных "мишеней" такой передачи. Между тем решение этих вопросов является важным на современном этапе изучения интегративного взаимодействия супрабульбарных структур и ДЦ, его функциональной организации и адаптационных возможностей.

Имеются сведения [4, 27, 28] о наличии анатомических связей ростральной части фастигиального ядра мозжечка с амбигуальным ядром ДЦ, которые могут являться вполне возможной морфологической основой для передачи респираторных влияний мозжечка. В известной нам литературе мы не встретили данных об участии амбигуального ядра ДЦ в реализации респираторных влияний структур мозжечка. В связи с этим для изучения характера респираторных влияний фастигиального ядра мозжечка у крыс и возможного участия амбигуального ядра в механизме их реализации в настоящем исследовании были поставлены следующие задачи:

1. Изучить изменения паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц при электростимуляции фастигиального ядра мозжечка.
2. Проанализировать изменения активности различных видов нейронов амбигуального ядра ДЦ при электрическом раздражении фастигиального ядра мозжечка.

1. Методика исследования

Эксперименты проведены на 24 взрослых нелинейных крысах обоего пола массой 240–280 грамм, наркотизированных уретаном (1,5–1,7 г/кг). Все наблюдения проводились в строгом соответствии с нормами и правилами этического отношения к лабораторным животным [5]. Паттерн дыхания регистрировался при помощи спирографической методики. Преобразован-

ный электрический сигнал от спирографа поступал на самописец Н-338. На полученных спирограммах оценивали ДО (мл), длительность инспираторной (с) и экспираторной (с) фаз дыхательного цикла, длительность всего дыхательного цикла (с). Рассчитывали ЧД (мин^{-1}), МОД (мл/мин), а также долю вдоха в дыхательном цикле. Параллельно регистрировалась биоэлектрическая активность диафрагмы и наружных межреберных мышц (VI-VIII межреберье) с правой стороны тела животных с помощью стальных игольчатых электродов биполярным способом. Усиление биопотенциалов от дыхательных мышц осуществлялось с помощью блока усилителя электромиографа "Medicor-M 42" (Венгрия). На получаемых миограммах рассчитывали длительность залпов активности (с), длительность межзалповых интервалов (с) и максимальную амплитуду осцилляций (отн. ед.) в залпах активности инспираторных мышц.

Импульсная активность нейронов амбигуального ядра ДЦ отводилась внеклеточным способом с помощью стеклянного микроэлектрода с диаметром кончика около 10 мкм, заполненного 3 М раствором NaCl согласно координатам атласа мозга крысы [26]. Индифферентный электрод крепился на отпрепарированных шейных мышцах животного. Активность нейронов усиливалась при помощи блока усилителя электромиографа "Medicor-M 42" и трансформировалась электростимулятором ЭС-50-1 в стандартные импульсы. На нейронограммах оценивали продолжительность залповой активности (с), количество импульсов в залпах, среднюю частоту импульсов в залпе (имп/с) и межимпульсный интервал (с).

Фастигиальное ядро мозжечка раздражали стальным микроэлектродом с диаметром неизолированного кончика примерно 20 мкм согласно атласу мозга крысы. Параметры электрического тока составляли: 3; 8 и 12 В (50 Гц; 0,5 мс).

2. Результаты исследования и их обсуждение

В исследовании установлено выраженное влияние электрического раздражения фастигиального ядра мозжечка у крыс на показатели паттерна дыхания, биоэлектрической активности инспираторных мышц и нейронов ДЦ.

Стимуляция рострального участка фастигиального ядра током 3 В (50 Гц; 0,5 мс) не приводила к сколько-нибудь значительным изменениям регистрируемых показателей внешнего дыхания и активности инспираторных мышц. Увеличение напряжения стимулирующего тока до 8 В (50 Гц; 0,5 мс) приводило к уменьшению дыхательного объема на 17,1% ($p < 0,05$), частоты дыхания — на 27,3% ($p < 0,05$), минутного объема дыхания — на 38,6% ($p < 0,01$). Отмеченные изменения развивались в условиях увеличения продолжительности выдоха на 21,5% ($p < 0,05$). При этом доля вдоха в дыхательном цикле падала на 26,0% ($p < 0,05$). С описанными изменени-

ями показателей дыхательного паттерна коррелировали изменения показателей биоэлектрической активности дыхательных мышц. Максимальная амплитуда осцилляций в залпах наружных межреберных мышц снижалась на 32,1% ($p < 0,01$), в залпах диафрагмы — на 17,8% ($p < 0,05$), продолжительность межзалповых интервалов возрастала в среднем на 20,2% ($p < 0,05$).

Более сильное электрораздражение (12 В; 50 Гц; 0,5 мс) фастигиального ядра мозжечка сопровождалось снижением минутного объема дыхания на 57,7% ($p < 0,001$) в результате уменьшения дыхательного объема на 17,6% ($p < 0,05$) и частоты дыхания — на 51,1% ($p < 0,01$). Снижение такого расчетного показателя паттерна дыхания, как доля вдоха в дыхательном цикле на 44,0% ($p < 0,05$), происходило за счет уменьшения продолжительности вдоха на 15,5% ($p < 0,05$) и увеличения продолжительности выдоха на 25,8% ($p < 0,05$). В этих условиях более значительно изменялись и показатели биоэлектрической активности дыхательных мышц. Максимальная амплитуда осцилляций в залповой активности наружных межреберных мышц и диафрагмы уменьшалась соответственно на 36,9 ($p < 0,01$) и 19,9% ($p < 0,05$). Продолжительность залповой активности дыхательных мышц уменьшалась в среднем на 17,7% ($p < 0,05$), а продолжительность межзалповых интервалов увеличивалась на 24,5% ($p < 0,01$). На рис. 1 представлены характерные изменения паттерна дыхания и активности инспираторных мышц при электрическом раздражении (12 В; 50 Гц; 0,5 мс) фастигиального ядра мозжечка. Тут же приведена непрерывная запись спирограммы одного из опытов при раздражении фастигиального ядра током различного напряжения.

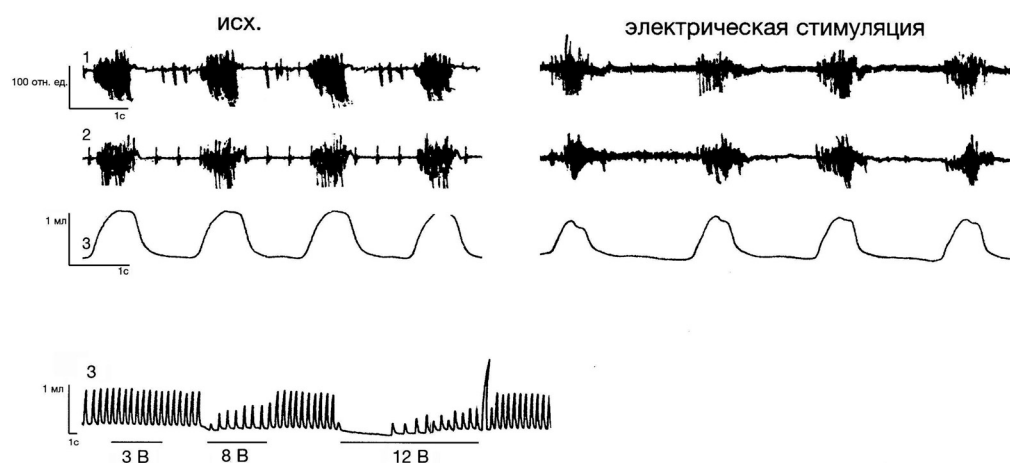


Рис. 1. Респираторные реакции при электрической стимуляции фастигиального ядра мозжечка: 1 — электромиограмма наружных межреберных мышц; 2 — электромиограмма диафрагмы; 3 — спирограмма

Таким образом, основным эффектом электрического раздражения фастигиального ядра мозжечка явилось угнетение дыхания. Оно затрагивало

преимущественно временные показатели паттерна дыхания и активности инспираторных мышц. При этом среди временных показателей наиболее выражено изменялись продолжительность выдоха и длительность межзачатковых интервалов активности инспираторных мышц. Вышеотмеченное согласуется с результатами наблюдений других авторов о том, что у крысы ритмика дыхания регулируется при самых разнообразных экспериментальных воздействиях главным образом за счет фазы выдоха [19].

Установленные в исследовании выраженные респираторные влияния фастигиального ядра мозжечка ставят вопрос о физиологической значимости и механизмах подобных влияний. В исследовании отмечено, что респираторные реакции сочетались с изменениями функционального состояния вибриссного аппарата и передних конечностей у крыс. При объяснении установленного факта следует обратить внимание на имеющиеся в литературе данные о важной роли вибриссного аппарата и передних конечностей в двигательной активности данного вида животных [6, 7, 11]. По всей видимости, жизненно необходимая ориентировочно-поисковая активность крыс, протекающая с обязательным участием вибрисс и передних конечностей, требует одновременно и приспособительных к моторной деятельности изменений внешнего дыхания. Отсюда становится понятным общепфизиологическая значимость тесного интегративного взаимодействия структур мозжечка с ДЦ продолговатого мозга как механизма адекватного приспособления дыхания к изменяющимся условиям жизнедеятельности.

В пользу высказанного предположения косвенно свидетельствует и более выраженное изменение амплитудных показателей активности наружных межреберных мышц по сравнению с диафрагмой при электростимуляции фастигиального ядра мозжечка. Можно заключить, что наружные межреберные мышцы, являющиеся общим эффекторным органом дыхательной и двигательной систем, находятся под более тесным контролем мозжечка, непосредственно участвующего в регуляции двигательного поведения.

Установленное выраженное респираторное влияние фастигиального ядра мозжечка, по всей видимости, связано с активацией фастигио-бульбарных связей к структурам ДЦ. В литературе имеются указания о наличии прямых связей рострального участка фастигиального ядра мозжечка с амбигуальным ядром ДЦ [27, 28]. Характеризуя особенности организации амбигуального ядра, следует отметить неоднородность его нейронного состава: здесь представлены различные классы инспираторных, экспираторных нейронов и тонически активные ретикулярные нейроны [12, 18, 22]. В настоящем исследовании для уточнения конкретных "мишеней" реализации респираторных влияний фастигиального ядра проанализированы изменения активности различных видов нейронов амбигуального ядра при электростимуляции данного церебеллярного ядра.

Установлено, что раздражение фастигиального ядра мозжечка током 8 В (50 Гц; 0,5 мс) приводило к выраженным изменениям активности дыхательных и ретикулярных нейронов амбигуального ядра (рис. 2). В этих

условиях наблюдалось уменьшение количества импульсов в залпах инспираторных нейронов ($n = 8$) на 33,3% ($p < 0,01$), средней частоты импульсации в залпах — на 59,8% ($p < 0,001$). Межимпульсный интервал увеличивался более чем в 4 раза по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). В случае экспираторных нейронов ($n = 10$) наблюдалось увеличение продолжительности залпов активности на 30,7% ($p < 0,01$), возрастание количества импульсов в залпах на 62,5% ($p < 0,001$). Средняя частота импульсации в залпах увеличивалась на 24,0% ($p < 0,05$). Электрическое раздражение фастигиального ядра мозжечка вызывало значительное угнетение тонической активности ретикулярных нейронов ($n = 15$) амбигуального ядра.

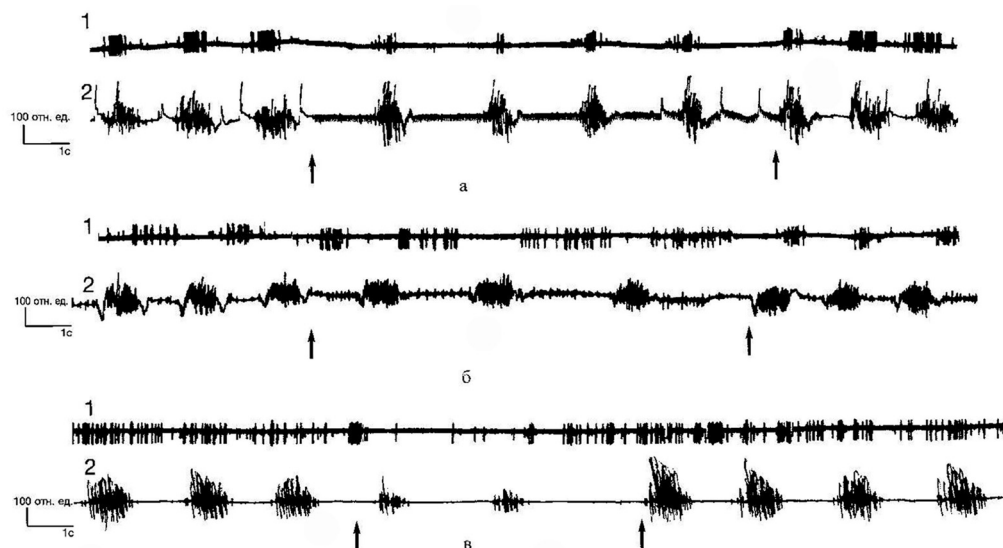


Рис. 2. Изменение биоэлектрической активности нейронов амбигуального ядра при электрическом раздражении фастигиального ядра мозжечка: 1 — нейрограмма; 2 — электромиограмма диафрагмы; а — инспираторный нейрон; б — экспираторный нейрон; в — ретикулярный нейрон

Таким образом, электрическое раздражение рострального участка фастигиального ядра мозжечка приводит к специфическим изменениям активности различных видов нейронов амбигуального ядра: активность инспираторных и ретикулярных нейронов угнетается, а экспираторных — возрастает. Описанные изменения нейронной активности амбигуального ядра хорошо согласуются с результатами изменений паттерна дыхания и активности инспираторных мышц в этих условиях. На основании проведенного исследования можно говорить о непосредственном участии амбигуального ядра ДЦ в реализации респираторных влияний фастигиального ядра мозжечка.

Литература

- [1] Аматуни А.С. Эффекты раздражения периферических нервов, латерального ретикулярного ядра и нижней оливы в нейронах фастигального ядра мозжечка кошки // *Нейрофизиология*. 1981. Т. 13. № 2. С. 168–178.
- [2] Аршавский Ю.Н. Организация афферентных связей коры мозжечка // *Успехи физиол. наук*. 1972. Т. 3. № 2. С. 24–53.
- [3] Братусь Н.В. Мозжечок и висцерорецепторы. Л.: Наука, 1969. 158 с.
- [4] Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. М.; Л., 1960. 98 с.
- [5] Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П.Д. Методика и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991. С. 5–30.
- [6] Гамбарян П.П. Эволюция лицевой мускулатуры млекопитающих. Л.: Наука, 1989. 148 с.
- [7] Гамбарян П.П., Дукельская Н.М. Крыса: Учеб. пособие для студентов. М.: Советская наука, 1955. 255 с.
- [8] Григорьян Р.А., Левчук О.В. Реакции клеток Пуркинье мозжечка обезьян на соматические и висцеральные раздражения // *Современные представления о функциях мозжечка*. Ереван, 1984. С. 94–104.
- [9] Еременко Л.Ф. К анализу деятельности дыхательного центра при экспериментальных повреждениях мозжечка: Науч. конф. по физиологии и патологии дыхания. Оренбург: Оренб. гос. ун-т, 1972. С. 23–24.
- [10] Жигайло Т.Л., Нуриджанова А.А., Преображенский Н.Н. О путях передачи влияний с передней доли мозжечка на дыхательные мышцы // *Совр. представления о функциях мозжечка*. Ереван: АН Арм. ССР, 1984. С. 302–310.
- [11] Ивантер Э.В. Адаптивные особенности мелких млекопитающих: эколого-морфологические и физиологические аспекты. Л.: Наука, 1985. 318 с.
- [12] Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А. Дыхательный ритмогенез у млекопитающих: в поисках пейсмекерных нейронов // *Регуляция автономных функций: Сб. статей, посв. 100-летию со дня рожд. М.В.Сергиевского*. Самара: Изд-во СамГУ, 1998. С. 23–44.
- [13] Карамян А.И. Эволюция функций мозжечка и больших полушарий головного мозга. Л.: Медгиз, 1956. 187 с.
- [14] Косарева А.А. Афферентные связи мозжечка у амфибий и млекопитающих // *Эволюция функций. Физиол., биохимич. и структурные основы эволюции функций* / Под ред. Е.М.Крепс. Л.: Наука, 1964. С. 264–273.
- [15] Меркулова Н.А. История развития учения о регуляции деятельности дыхательного центра супрабульбарными структурами // *Вестник Самарского госуниверситета*. 2002. № 2(24). С. 163–170.
- [16] Меркулова Н.А. Регуляция дыхания корой полушарий головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Куйбышев, 1953. 17 с.

- [17] Меркулова Н.А., Алексеенко М.В. Значение мозжечка для деятельности дыхательного центра как парного образования // Совр. пробл. физиологии дыхания. Куйбышев: КГУ. 1980. С. 76–85.
- [18] Пятин В.Ф., Никитин О.Л. Генерация дыхательного ритма. Самара: СГМУ, 1998. 94 с.
- [19] Сергеев О.С. Нейронная организация дыхательного центра продолговатого мозга и регуляция его деятельности: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 1984. 29 с.
- [20] Сергиевский М.В. Дыхательный центр млекопитающих животных. М.: Медгиз. 1950.
- [21] Фанарджян В.В. Морфофункциональные основы взаимодействия переднего мозга и мозжечка // Успехи физиол. наук. 1995. Т. 26. № 2. С. 3–17.
- [22] Якунин В.Е. Структурно-функциональная организация дыхательного центра // Функциональная организация дыхательного центра и его связи с другими системами. Куйбышев: КГПИ, 1990. С. 16–20.
- [23] Bjaalie J.G, Leergaard T.B. Functions of the pontine nuclei in cerebro-cerebellar communication // Trends Neurosci. 2000. V. 23. No.4. P. 152–153.
- [24] Bradley D.J., Pascoe J.P., Paton J.F. et al. Cardiovascular and respiratory responses evoked from the posterior cerebellar cortex and fastigial nucleus in the cat // J. Physiol. 1987. V. 393. P. 107–121.
- [25] Eckhard: цит. по Братусь, 1969.
- [26] Ellenbergen H.H. Distribution of bulbospinal gamma-aminobutyric acid-synthesizing neurons of the ventral respiratory group of the rat // J. Comp. Neurol. 1999. V. 411. No.1. P. 130–144.
- [27] Gaytan S.P., Pasaro R. Connections of the rostral ventral respiratory neuronal cell group: an anterograd and retrograde tracing study in the rat // Brain. Res. 1998. V. 47 (6). P. 625–642.
- [28] Gaytan S.P., Pasaro R., Coulon P. et al. Identification of central nervous system neurons innervating the respiratory muscles of the mouse: a transneuronal tracing study // Brain. Res. 2002. V. 57. No.3–4. P. 335–339.
- [29] Keifer J., Houk J.C. Motor function of the cerebellorubrospinal system // Physiol. Rev. 1994. V. 74. P. 509–542.
- [30] Lutherer L.O., Williams J.L., Everse S.J. Neurons of the rostral fastigial nucleus are responsive to cardiovascular and respiratory challenges // J. Pharmacol. 1990. V. 182. (3). P. 405–411.
- [31] Nakahama H. Functional organization of somatic areas of cerebral cortex // Neurobiol. 1981. V. 3. P. 187–189.
- [32] Xu F., Owen J., Frazier D.T. Hypoxic respiratory responses attenuated by ablation of the cerebellum or fastigial nuclei // J. Physiol. 1995. V. 79 (4). P. 1181–1189.

- [33] Xu F., Taylor R.F., McLarney T. et al. Respiratory load compensation. I. Role of the cerebrum // J Appl. Physiol. 1993. V. 74. No. 2. P. 853–858.
- [34] Xu F., Zhou T., Gibson T. et al. Fastigial nucleus-mediated respiratory responses depend on the medullary gigantocellular nucleus // J. Appl. Physiol. 2001. V. 91. No. 4. P. 1713–1722.
- [35] Zhang Z., Xu F., Frazier D.T. Role of the Botzinger complex in fastigial nucleus-mediated respiratory responses // Anat. Rec. 1999. V. 254 (4). P. 542–548.

Поступила в редакцию 19/IX/2003;
в окончательном варианте — 19/IX/2003.

VARIATIONS OF RESPIRATORY PATTERN, BIOELECTRICAL ACTIVITY OF THE INSPIRATORY MUSCLES AND NEURONES OF RESPIRATORY CENTER BY ELECTROSTIMULATION OF NUCLEUS FASTIGII

© 2004 N.A. Merkulova, A.N. Inyucshkin, V.I. Belaykov³

Responses respiratory pattern, external intercostal muscles and neurons respiratory center to electrical stimulation of the nucleus fastigii are studied in acute experiments in rats. According to the obtained data nucleus fastigii participate in cerebellar mechanism of the respiratory control.

Paper received 19/IX/2003.

Paper accepted 19/IX/2003.

³Merkulova Nina Andreevna, Inyucshkin Alexey Nickolaevich, Belaykov Vladimir Ivanovich (vlabbelakov@mail.ru), Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.