

РЕАКЦИИ ПАТТЕРНА ДЫХАНИЯ И БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИНСПИРАТОРНЫХ МЫШЦ ПРИ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ГОЛУБОГО ПЯТНА¹

© 2006 Д.Н. Толкушкина²

Рассматриваются особенности изменений респираторных эффектов при электростимуляции голубого пятна (ГП) — основного норадренергического ядра. Установлены многообразные изменения показателей паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц в зависимости от напряжения и частоты раздражающего тока.

Введение

Физиологическая и нейрохимическая организация центрального аппарата регуляции дыхания остается одной из актуальных проблем современной физиологии.

В настоящее время одной из первоочередных и перспективных проблем является проблема участия супрабульбарных структур в регуляции деятельности дыхательного центра. Важность решения этой проблемы позволяет не только изучить механизмы функциональных перестроек деятельности дыхательного центра к изменяющимся условиям жизнедеятельности организма, но и решить такие фундаментальные вопросы, как механизмы интеграции одного из важнейших центров — дыхательного центра с различными структурами головного мозга.

Анализ последнего вопроса в известной степени может способствовать выяснению общих принципов интеграции различных функциональных систем. Вопрос о значении супрабульбарных отделов головного мозга в регуляции дыхания ранее поднимался многими исследователями [1–9 и др.]. Однако в этом вопросе остается много неясного, дискуссионного. Недостаточно изучены конкретные механизмы влияния некоторых супрабульбарных структур, в частности голубого пятна (ГП), на функции дыхательного центра.

¹Представлена доктором медицинских наук профессором Н.А. Меркуловой.

²Толкушкина Дина Николаевна (dinani@rambler.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

ГП является одной из важных супрабульбарных структур, которая участвует в регуляции дыхания. Характеризуя данную структуру, прежде всего, следует отметить то, что ГП — основное норадренергическое ядро центральной нервной системы, которое имеет сложную структурно-функциональную и нейрохимическую организацию [10–12]. Установлены широкие связи ГП с различными отделами головного мозга: корой головного мозга, мозжечком, промежуточным мозгом, со структурами ствола головного мозга. Это обуславливает участие ГП в регуляции многих физиологических функций: регуляции цикла сон–бодрствование, организации стадии парадоксального сна, механизма контроля мышечной активности, формирования многих вегетативных реакций, поддерживающих жизнедеятельность организма и, что особенно важно, регуляции газового гомеостаза [10–13] и др. Характеризуя связи ГП с различными отделами головного мозга, особый интерес представляют связи данного ядра с областью продолговатого мозга, и в том числе со структурами дыхательного центра. Ряд исследователей установили наличие связей ГП с ядром солитарного тракта, ядром блуждающего нерва и комиссуральным ядром [10–12, 14].

В ранее выполненных отдельных работах было установлено изменение дыхания при электростимуляции ГП [11, 15], но до настоящего времени не проводился систематический анализ особенностей изменений различных показателей паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц при локальной стимуляции ГП в зависимости от частоты и напряжения раздражающего тока. Проведение таких исследований может расширить представления о роли и значении ГП в регуляции дыхания. Исходя из этого, была поставлена задача, позволяющая проанализировать зависимость респираторных эффектов ГП от частоты и напряжения раздражающего тока. В целях решения поставленной задачи нами исследовались изменения показателей паттерна дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц в зависимости от частоты (50 и 100 Гц) и напряжения (8, 10, 13 и 15 В) электрического тока.

1. Методика проведения эксперимента

Эксперименты проводились на 6 взрослых нелинейных крысах обоего пола массой 210–280 г. Животных наркотизировали уретаном (1,5–1,7 г/кг внутривенно). Паттерн дыхания регистрировали при помощи спирографической методики. Для регистрации спирограммы использовали электронный спирограф с монотриггерным датчиком давления. Выходной сигнал через аналого-цифровой преобразователь поступал на USB-порт компьютера и визуально отображался программой "rats". Оцифрованные сигналы обрабатывались в программе "Microsoft Excel". Во всех экспериментах животные дышали атмосферным воздухом. На полученных спирограммах оценивались дыхательный объем (V_T , мл), длительность инспираторной (T_i , с)

и экспираторной (T_e , с) фаз дыхательного цикла, длительность всего дыхательного цикла (T_T , с). Дополнительно рассчитывались частота дыхания ($f = 60 / T$, мин⁻¹), минутный объем дыхания ($V = f \cdot V_T$, мл/мин), а также доля вдоха в дыхательном цикле (T_i / T_T). Калибровку дыхательного объема производили в конце каждого опыта. Параллельно с регистрацией паттерна дыхания регистрировалась биоэлектрическая активность диафрагмы и наружных межреберных мышц (VI–VIII межреберье) с правой стороны тела животных с помощью стальных игольчатых электродов биполярным способом. Сигнал с электродов поступал на двухканальный усилитель биопотенциалов, преобразовывался аналого-цифровым преобразователем и визуально отображался на экране компьютера с помощью программы "mio 2". Оцифрованные сигналы с вышеуказанного прибора обрабатывались в программе "Microsoft Excel". На получаемых миограммах рассчитывались длительность залпов активности (с), длительность межзалповых интервалов (с) и максимальная амплитуда осцилляций (отн. ед.) в залпах активности инспираторных мышц.

Для электростимуляции ГП применяли никелево-хромовый микроэлектрод, покрытый изолирующим слоем на всем протяжении, кроме кончика, диаметр которого составлял 20 мкм. Введение микроэлектрода в изучаемую структуру осуществляли согласно стереотаксическим координатам атласа мозга крысы. Для раздражения использовали электрический ток частотой 50 и 100 Гц и напряжением от 1 до 15 В с определением порогового напряжения действующего тока.

Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с помощью пакетов анализа данных программ Excel 7.0, SigmaStat 2.0 (Jandel Scientific, USA) с использованием теста ANOVA для повторных измерений, тестов Dunnett's-, Tukey и непарного и парного t-теста Стьюдента. Для построения графиков пользовались программным пакетом Sigma Plot (Jandel Scientific, USA) и Microsoft Excel. Статистически значимыми считались изменения со значениями $p < 0,05$. Все эксперименты на животных проводили в строгом соответствии с требованиями Женевской конвенции "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (Geneva, 1990).

2. Результаты исследования

В ходе экспериментов установлено, что электростимуляция исследуемой структуры ствола головного мозга приводила к выраженным изменениям показателей паттерна дыхания и активности инспираторных мышц. Характер респираторных ответов определялся параметрами действующего стимула.

Происходило незначительное увеличение дыхательного объема в зависимости от усиления напряжения раздражающего тока как при частоте 50 так и 100 Гц. Но наиболее выраженное увеличение глубины дыхания проис-

ходило при частоте 100 Гц. Максимальное изменение дыхательного объема наблюдалось при напряжении тока 15 В 100 Гц. Исследуемый показатель при этом увеличивался на 19% ($p < 0,01$; tukey-тест; рис. 1, 2).

Минутный объем дыхания при раздражении ГП электрическим током уменьшался в среднем на 35 % ($p < 0,01$; tukey-тест; рис. 1, 2). Обращает на себя внимание тот факт, что изменения минутного объема дыхания в большей степени зависят от изменений частоты стимулирующего тока, а не от изменения напряжения. Наиболее выраженное уменьшение вентиляции легких на 42% ($p < 0,01$; tukey-тест; рис. 1, 2) наблюдалось при напряжении тока 13 В и частоте 100 Гц.

Указанные изменения минутного объема дыхания происходили за счет урежения дыхания. Степень выраженности изменений частоты дыхания от величины напряжения и частоты стимулирующего тока в 50 Гц была незначительна и составила в среднем 26% ($p < 0,01$; tukey-тест; рис. 1, 2) от исходного значения. Но увеличение частоты электрического тока до 100 Гц приводило к более выраженному урежению дыхания при всех исследуемых величинах напряжения тока. Максимальное уменьшение частоты дыхания на 34% ($p < 0,05$; tukey-тест) отмечалось при токе частотой 100 Гц и напряжением 10 В (рис. 1, 2).

Длительность дыхательного цикла увеличивалась по мере нарастания напряжения и частоты раздражающего стимула. Но особенно выражено исследуемый показатель увеличивался при частоте 100 Гц. Максимальное отклонение от первоначального значения составило 50% ($p < 0,001$; tukey-тест) при токе частотой 100 Гц и напряжением 10 В (рис. 1, 2).

Указанные изменения длительности дыхательного цикла обеспечивались за счет увеличения продолжительности как инспираторной, так и экспираторной фаз. Максимальный эффект для продолжительности вдоха наблюдался при токе 100 Гц 15 В и составил 20% от исходного значения, хотя достоверных изменений данного показателя не отмечалось. Длительность выдоха увеличилась максимально на 52% ($p < 0,001$; tukey-тест) при раздражении ГП током 10 В 50 Гц (рис. 1, 2).

В связи с этим происходило снижение доли вдоха в дыхательном цикле, при этом максимальные отклонения на 20 % ($p < 0,05$; tukey-тест) отмечались при токе частотой 50 Гц и напряжением 15 В.

Проведенные исследования показывают, что электростимуляция ГП вызывает многообразные изменения всех исследуемых параметров внешнего дыхания. Наблюдалось увеличение дыхательного объема, продолжительности дыхательного цикла, фаз вдоха и выдоха, уменьшение минутного объема дыхания, урежение дыхательных движений одновременно с уменьшением минутного объема дыхания, что позволяет считать, что голубое пятно действует как на частотные, так и объемные показатели дыхания. При этом следует обратить внимание на выраженное уменьшение минутного объема дыхания в сочетании со значительным урежением дыхательного ритма. Это может указывать на то, что ГП преимущественно влияет на ритмогенери-

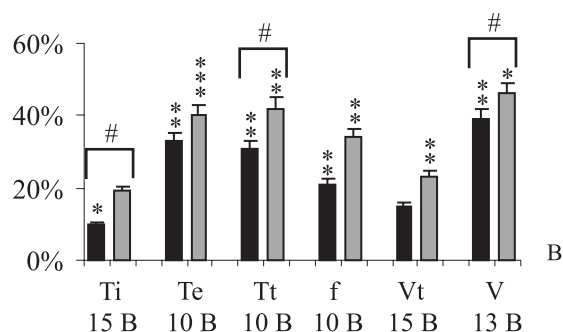


Рис. 1. Максимальные изменения показателей внешнего дыхания при электростимуляции голубого пятна током частотой 50 (черные столбики) и 100 Гц (серые столбики).

Vt — дыхательный объем; V — минутный объем дыхания; f — частота дыхания; Ti — длительность вдоха; Te — длительность выдоха; Tt — длительность дыхательного цикла. Здесь и на рисунках ниже на оси абсцисс — напряжение стимулирующего тока; звездочками обозначены статистически значимые изменения показателей относительно исходного уровня: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$; # — статистически значимые различия между группами: # — $p < 0,05$ (непарный t-тест)

рующую функцию дыхательного центра. Обращает на себя внимание более четкая зависимость выраженности дыхательных реакций при электростимуляции ГП от частоты раздражающего тока по сравнению с зависимостью степени изменений респираторных реакций от напряжения тока (рис. 1).

Параллельно с паттерном дыхания производили регистрацию биоэлектрической активности диафрагмы и наружных межреберных мышц. Длительность межзачаточного интервала активности дыхательных мышц преимущественно увеличивалась. При этом более значимый эффект достигался при токе частотой 100 Гц. При электростимуляции ГП током частотой 50 Гц изменения длительности межзачаточного интервала диафрагмы составили лишь 20% ($p < 0,05$; tukey-тест), в то время как достоверных изменений этого показателя наружных межреберных мышц выявлено не было. Максимальное увеличение продолжительности межзачаточного интервала интеркостальных мышц и диафрагмы отмечалось при напряжении 8 В и частоте 100 Гц на 80 и 65% соответственно ($p < 0,05$; tukey-тест; рис. 3, 4).

Длительность зазла активности диафрагмы при электростимуляции ГП значительно увеличивалась. При этом выраженность эффекта находилась в зависимости от напряжения электрического тока, а не от частоты, как в предыдущих случаях. Максимальные изменения на 46% ($p < 0,05$; dunnett-тест; рис. 3, 4) наблюдались при токе 10 В 50 Гц и 10 В 100 Гц.

Изменения продолжительности зазла активности наружных межреберных мышц имели схожий характер, но максимальное увеличение данного показателя на 52% ($p < 0,05$; dunnett-тест) было выявлено при элек-

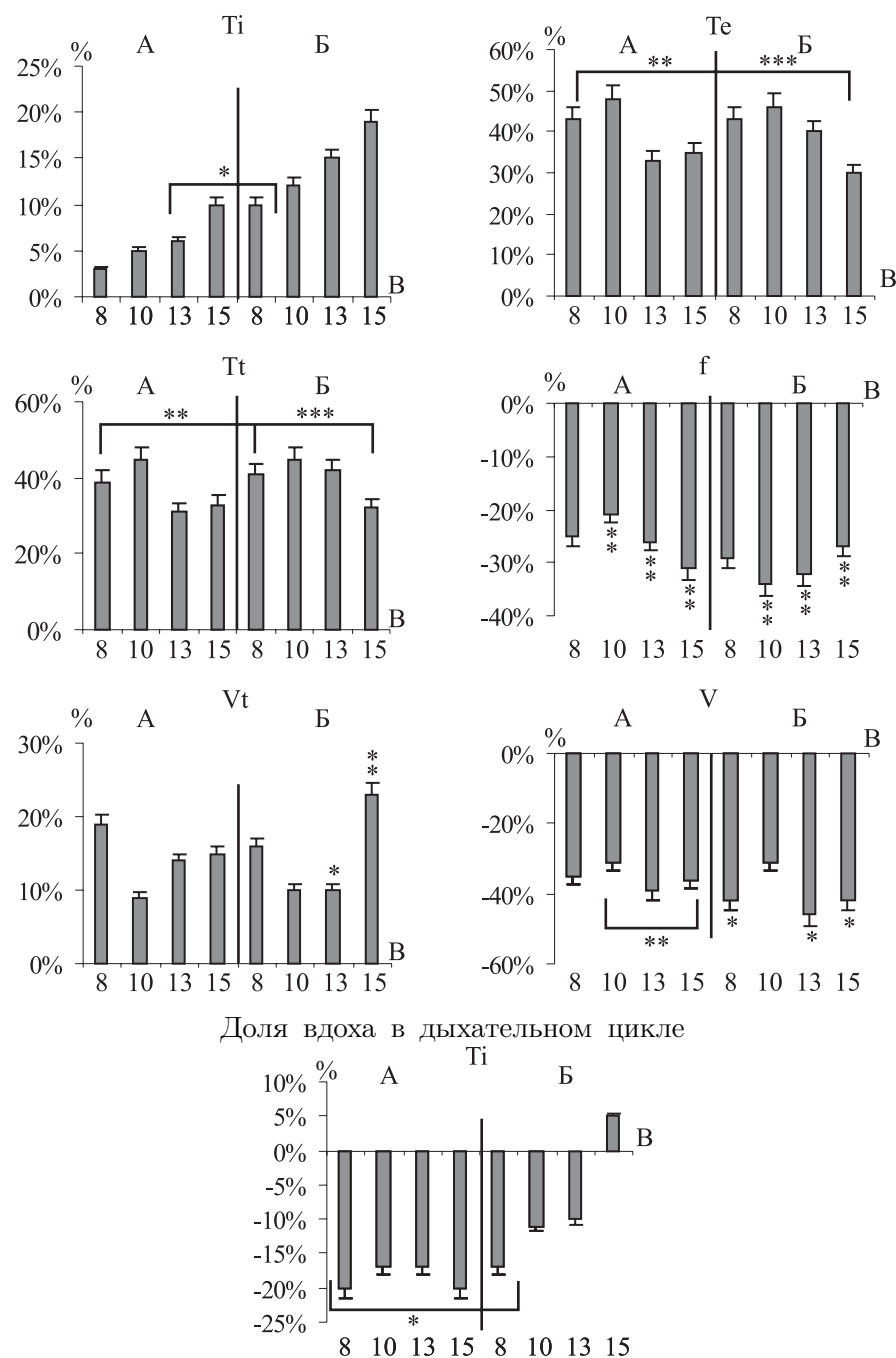


Рис. 2. Изменение абсолютных значений дыхательного (Vt) и минутного объемов дыхания (V), частоты дыхания (f), продолжительности вдоха (Ti), выдоха (Te), дыхательного цикла (Tt), доли вдоха в дыхательном цикле относительно исходного уровня при электростимуляции голубого пятна током частотой 50 и 100 Гц в % (за 100% принято абсолютное значение отклонения при стимуляции ядра током порогового напряжения частотой 50 Гц). Обозначения те же, что и на рис. 1

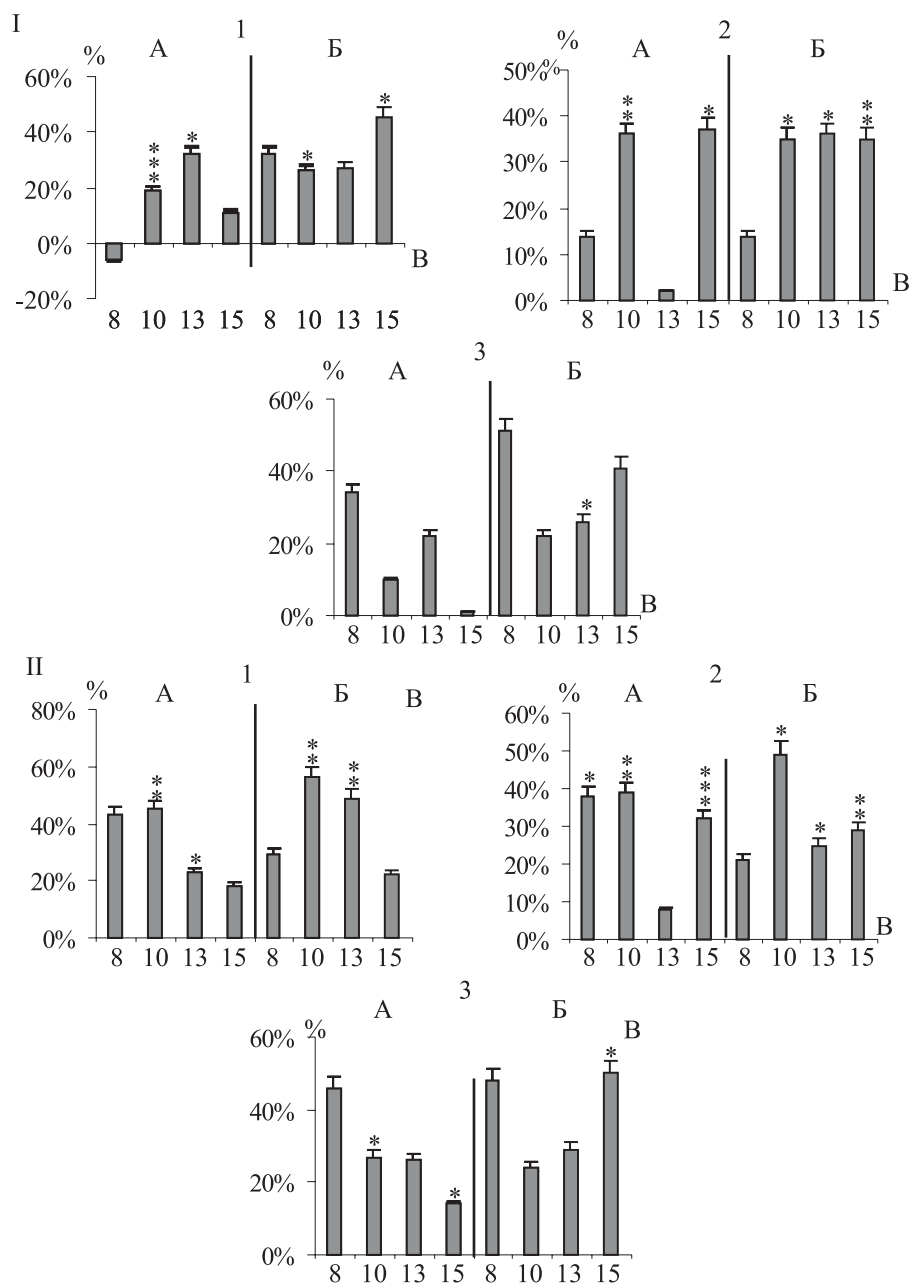


Рис. 3. Изменение абсолютных значений амплитуды осцилляций (1), продолжительности залпа (2) и межзалпового интервала (3) активности наружных межреберных мышц (I) и диафрагмы (II) относительно исходного уровня при электро-стимуляции голубого пятна током частотой А 50 Гц и Б 100 Гц в % (за 100% принято абсолютное значение отклонения при стимуляции ядра током порогового напряжения частотой 50 Гц). Обозначения те же, что и на рис. 1

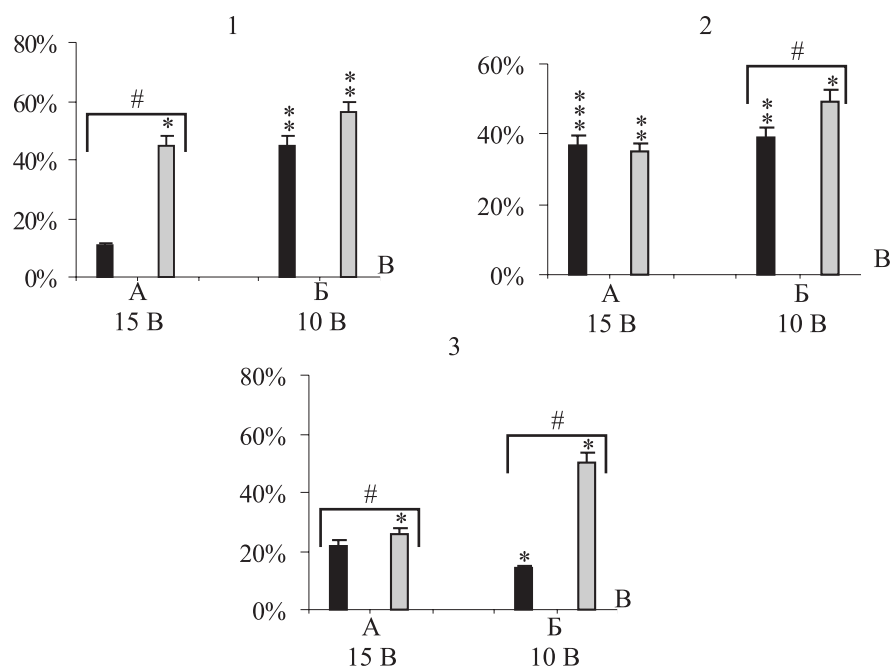


Рис. 4. Максимальные изменения биоэлектрической активности наружных межреберных мышц (А) и диафрагмы (Б) при электростимуляции голубого пятна током частотой 50 Гц (черные столбики) и 100 Гц (серые столбики): 1 — амплитуда осцилляций в залпах активности; 2 — продолжительность залпа активности; 3 — продолжительность межзалпового интервала. Обозначения те же, что и на рис. 1

трическом раздражении ГП стимулом частотой 50 Гц и напряжением 15 В (рис. 3, 4).

Такой показатель активности инспираторных мышц, как максимальная амплитуда осцилляций, увеличивался, особенно это ярко выражено в залпах активности наружных межреберных мышц. В большей степени выраженность данного респираторного эффекта зависит от изменения частоты раздражающего тока. Максимальное увеличение амплитуды осцилляций в залпах активности интеркостальных мышц на 45% ($p < 0,05$; tukey-тест) наблюдалось при напряжении тока 15 В и частоте 100 Гц, а диафрагмы — на 51% ($p < 0,01$; tukey-тест) при токе напряжением 10 В и частотой 100 Гц (рис. 3, 4).

3. Обсуждение результатов

Таким образом, электрическая стимуляция ГП оказывает различные по характеру влияния на показатели внешнего дыхания и активность дыха-

тельных мышц, при этом изменяет объемные и особенно временные показатели дыхания. Происходит уменьшение минутного объема дыхания, доли вдоха в дыхательном цикле, урежение дыхания. Одновременно с этим наблюдается увеличение дыхательного объема, продолжительности дыхательного цикла, амплитуды осцилляций, а также длительности залпового и особенно межзалпового интервала активности инспираторных мышц. Выраженность респираторных эффектов при раздражении ГП в большей степени зависит от частоты электрического тока по сравнению с таковыми в зависимости от напряжения. Данные респираторные тормозные эффекты могут быть связаны как с физиологической активностью самой норадренергической системы, так и с ее модулирующим влиянием на другие нейротрансмиттерные системы.

Литература

- [1] Лавринович, М.О. К вопросу о влиянии большого мозга на дыхание / М.О.Лавринович // Физиол. сборник А.Я. и В.Я. Данилевских. Харьков, 1891. Т. 2. С. 523–536.
- [2] Бехтерев, В.А. О корковых центрах обезьян / В.А.Бехтерев // Обзорение психиатрии, неврологии и экспериментальной психологии. М., 1897. С. 462–465.
- [3] Маршак, М.Е. Регуляция дыхания у человека / М.Е.Маршак. М.: Медгиз, 1961. 256 с.
- [4] Сергиевский, М.В. Дыхательный центр млекопитающих животных / М.В.Сергиевский. М.: Медгиз, 1950. 450 с.
- [5] Rossi,G.F. Corticofugal fiber to the brain stem reticular formation an expsperimentale studi in the cet / G.F.Rossi, A.Brodal // J. Anat. (Lond.). 90. 1956. P. 42–62.
- [6] Miller, B.A., Strominger N.L. Efferent connections of the red nucleus in the brain stem and spinal cord of the Rhesus monkey / B.A.Miller. J. Comp. Neurol. 1973. 152 (2). P. 327–345.
- [7] Александров, В.Г. Респираторные эффекты локального раздражения инсулярной области коры головного мозга крысы / В.Г.Александров, Н.П.Александрова // Российский физиол. журн. им. И.М.Сеченова. 1998. 84 (4). С. 316–322.
- [8] Меркулова, Н.А. Механизмы интегративного объединения надбульбарных структур с дыхательным центром / Н.А.Меркулова // Современные проблемы физиологии вегетативных функций. Самара, 2001. С. 8–15.
- [9] Особенности и механизмы реализации респираторных влияний структур экстарпирамидной системы / Н.А.Меркулова [и др.] // Успехи физиологических наук. 2004. Т. 35. №2. С. 22–34.

- [10] Формирование центральных механизмов регуляции дыхания в онтогенезе. М., 1971. 222 с.
- [11] Белова, Т.И. Гомеостатические функции locus coeruleus (синего пятна) / Т.И. Белова, Е.Л. Голубева, К.В. Судаков. М.: Наука. 1980. 120 с.
- [12] Смирнов, В.М. Физиология центральной нервной системы / В.М. Смирнов, В.Н. Яковлев. М., 2002. 347 с.
- [13] Глазкова, Е.Н. Значение бомбезина в бульбарных механизмах регуляции дыхания: автореф. дис. ...канд. биол. наук / Е.Н. Глазкова. Самара, 2005. 18 с.
- [14] Фоновая импульсная активность нейронов голубого пятна крысы после разрушения некоторых ядер продолговатого мозга / М.В. Ханбабян [и др.] // Журн. ВНД. 2003. Т. 53. №2. С. 222–227.
- [15] Пасынкова, А.В. Взаимоотношения между ретикулярной формацией среднего мозга и ретикулярными структурами продолговатого мозга и моста при их участии в деятельности функциональной системы дыхания: дис. ...канд. биол. наук / А.В. Пасынкова. М., 1971.

Поступила в редакцию 23/I/2006;
в окончательном варианте — 23/I/2006.

RESPONSES OF THE RESPIRATORY PATTERN AND ELECTRIC ACTIVITY OF INSPIRATORY MUSCLES DURING ELECTROSTIMULATION OF LOCUS COERULEUS ³

© 2006 D.N. Tolkushkina⁴

In the paper respiratory responses to electrostimulation of main noradrenergic nucleus of the central nervous system (locus coeruleus) are considered. Different changes in respiratory pattern parameters and electric activity of inspiratory muscles depending on voltage and frequency of stimulation are found.

Paper received 23/I/2006.
Paper accepted 23/I/2006.

³Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. N.A. Merkulova.

⁴Tolkushkina Dina Nickolaevna (dinani@rambler.ru), Dept. of Human and Animal Physiology, Samara, 443011, Russia.