

УДК 612.751.3

КАРДИО-РЕСПИРАТОРНАЯ ФУНКЦИЯ В УСЛОВИЯХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО (L-ГЛУТАМАТОМ) РАЗДРАЖЕНИЯ ФАСТИГИАЛЬНОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА У КРЫСЫ¹

© 2007 В.И. Беляков, Т.А. Пирожкова, Е.В. Мочайкина²

В исследовании с регистрацией электрокардиограммы (ЭКГ) и дыхания у крыс установлены изменения кардио-респираторной функции при электрическом и химическом раздражении фастигиального ядра мозжечка. Обсуждаются возможные механизмы передачи влияний фастигиального ядра мозжечка к центрам регуляции деятельности сердца и дыхания.

Введение

К настоящему моменту в физиологии сложилось представление о мозжечке как полифункциональной структуре, способной контролировать протекание различных физиологических функций. Наиболее обстоятельно изучены моторные эффекты мозжечка. Описаны разнообразные двигательные расстройства, возникающие при удалении или поражении мозжечковых структур. Установлены тесные связи мозжечка с центрами пирамидной и экстрапирамидной двигательных систем; выявлены сложные механизмы включения мозжечка в компенсацию двигательных расстройств при дисфункции моторных центров мозга [1, 4, 7, 13-16, 18, 25, 26].

Мало исследованы особенности и механизмы участия структур мозжечка в контроле вегетативных функций, в частности кровообращения и дыхания [4, 9, 20, 27]. Между тем, имеющиеся связи мозжечковых структур с центрами сердечного и дыхательного контроля могут обеспечивать протекание механизма приспособления кардио-респираторной функции к широкому комплексу внешних и внутренних воздействий (например, при мышечной деятельности).

Среди мозжечковых структур внимание привлекают фастигиальные ядра (n. fastigialis). Данные ядра отличаются наиболее ранним филогенетическим ста-

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

² Беляков Владимир Иванович (vladbelakov@mail.ru), Пирожкова Татьяна Александровна, Мочайкина Екатерина Владимировна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Россия, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

новлением и наличием хорошо развитых проекций к бульбо-спинальному уровню ЦНС [2, 3, 8]. В электрофизиологических и гистохимических работах [19, 21-23, 27, 28, 30] показано существование у крыс прямых связей фасцигальных ядер мозжечка с целой группой гипоталамических ядер, осуществляющих «высший» вегетативный контроль.

Цель настоящего исследования – изучить состояние кардио-респираторной функции у крысы при электрическом и химическом раздражении фасцигального ядра мозжечка, а также проанализировать возможные пути реализации «фасцигальных» влияний к сердечным и дыхательному центрам.

1. Объект, материалы и методики исследования

Исследование выполнено на 23 нелинейных крысах обоего пола массой 240-280 г под уретановым наркозом (1,5 г/кг, внутривенно; «Sigma»).

После полной наркотизации у крыс производили трахеостомию. Далее крыс размещали в специальном станке с головодержателем и по координатам стереотаксического атласа мозга (Paxinos, Watson, 1986) высверливали трепанационное отверстие над областью залегания правостороннего фасцигального ядра мозжечка (С 11,8 мм; L 0,9 мм; V 4,57 мм).

Для изучения активности сердца использовали электрокардиограф ЭК-1Т. Игольчатые электроды закрепляли на правой верхней и левой нижней лапах животного. На ЭКГ оценивали продолжительность интервалов P-Q, T-P, Q-T, сегмента S-T, комплексов QRS и QRST (с), а также амплитуду зубцов P, Q, R, S и T (мкВ). По интервалу R-R рассчитывали частоту сердечных сокращений.

Регистрацию внешнего дыхания производили при помощи специализированного для мелких животных спирографа. На спирограммах оценивали продолжительность вдоха (с), продолжительность выдоха (с), время дыхательного цикла (с), глубину дыхания (мл). Дополнительно по формулам рассчитывали частоту дыхания (вдохов/мин) и минутный объем дыхания (мл/мин).

Запись ЭКГ и спирограммы осуществляли в исходном состоянии и в условиях электрического и химического раздражения нейронов фасцигального ядра мозжечка.

Электростимуляцию (3 В, 8 В, 12 В; 30 Гц, 50 Гц; 0,5 мс) фасцигального ядра осуществляли при помощи биполярного стального электрода с диаметром кончика около 20 мкм. Продолжительность электрораздражения – 5 с.

Химическое возбуждение нейронов фасцигального ядра вызывали локальными инъекциями раствора L-глутамата (10^{-3} М, 0,2 мкл; «Sigma»). Раствор L-глутамата приготавливали на основе искусственной цереброспинальной жидкости. Микроинъекции вещества осуществляли при помощи шприца МШ-1, оснащенного микроканюлей с диаметром кончика порядка 30 мкм. В контрольных наблюдениях по аналогичной схеме в фасцигальное ядро вводили искусственную цереброспинальную жидкость.

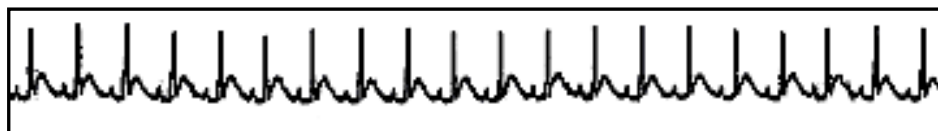
Результаты исследования подвергали статистической обработке (SigmaStat; Jandel Scientific, USA). Достоверными считались изменения со значениями $p < 0,05$.

2. Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что электрическое и химическое (L-глутаматом) раздражение фастигиального ядра мозжечка оказывает регулирующее влияние на вегетативные центры кардио-респираторного контроля. При этом отмечена специфика влияний применяемых раздражителей на деятельность сердца и дыхание.

Основным эффектом электрического раздражения фастигиального ядра явилось учащение сердечного ритма, о чем свидетельствует укорочение на ЭКГ интервалов R-R. Выраженность перестроек ритмической активности сердца определялась параметрами тока. Максимальная активация ритма сердца (на 17,2%; $p < 0,05$) отмечена при воздействии тока напряжением 7 В, частотой 30 Гц. Перестройки частоты сердечбиений осуществлялись главным образом за счет уменьшения длительности интервалов P-Q и T-P на 12% ($p < 0,05$) и 9,2% ($p < 0,05$) соответственно. Интервал R-R, характеризующий продолжительность сердечного цикла, уменьшался на 15% ($p < 0,05$). Расчет ЧСС показал ее увеличение на 19,5% ($p < 0,05$).

Такая картина изменений позволяет говорить о том, что ускорение биения сердца при электростимуляции фастигиального ядра мозжечка достигалось за счет укорочения общей длительности сердечного цикла. Изменения амплитуды зубцов ЭКГ носили менее выраженный характер.



Исходная ЭКГ



ЭКГ при электростимуляции

Рис. 1. Изменение ЭКГ при электрическом (7В; 30 Гц) раздражении фастигиального ядра мозжечка

Противоположным эффектом на деятельность сердца обладали микроинъекции в исследуемое ядро мозжечка раствора L-глутамата. В этом случае установлено отрицательное хронотропное действие. Выраженность изменений электрической активности миокарда сердца определялась временем действия нейро-

тропного вещества. Так, снижение частоты сердечных сокращений на первой минуте составило 8 %, на третьей 9,5 %, на пятой 14,3 %, а на десятой возросло до 16,8 % ($p < 0,05$). Максимальный эффект отмечен на 15-ой минуте действия L-глутамата, когда сердечный ритм замедлился на 18 % ($p < 0,01$). Отмеченные изменения определялись увеличением продолжительности интервалов ЭКГ: интервалов P-Q на 75 % ($p < 0,001$), интервалов R-R на 22 % ($p < 0,05$) и интервалов T-P на 60 % ($p < 0,001$). Что касается амплитудных перестроек на ЭКГ, то наиболее выражено изменялась амплитуда зубцов R. На 15-ой минуте экспозиции L-глутамата отмечено увеличение амплитуды зубцов R на 31% ($p < 0,01$).

Таким образом, торможение кардиоритма при микроинъекциях в фастигиальное ядро мозжечка раствора L-глутамата достигалось увеличением продолжительности электрической диастолы и систолы сердца. Замедление ритмической деятельности сердца сочеталось с увеличением силы его сокращений.

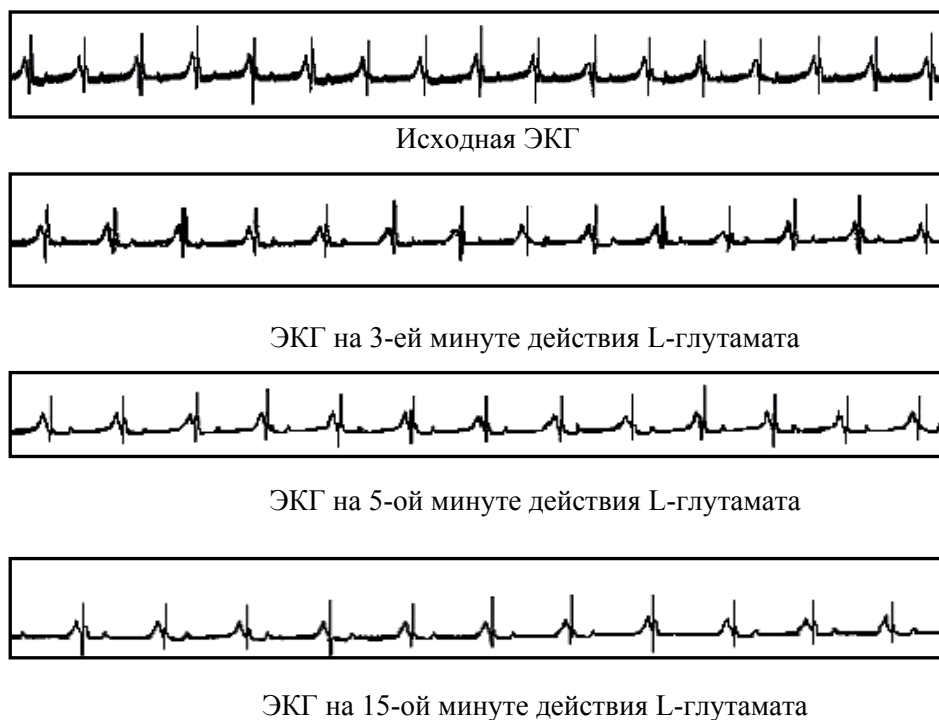


Рис. 2. Изменение ЭКГ в условиях микроинъекции L-глутамата в фастигиальное ядро мозжечка

Электрическое раздражение фастигиального ядра мозжечка также оказывало влияние на внешнее дыхание крыс. Дыхательные перестройки зависели от напряжения действующего тока.

При раздражении фастигиального ядра мозжечка током 3 В (50 Гц; 0,5 мс) не обнаружено достоверных изменений анализируемых показателей паттерна дыхания и активности инспираторных мышц. Электрическая стимуляция током 8 В

(50 Гц; 0,5 мс) фастигиального ядра мозжечка приводила к уменьшению частоты дыхания на 27,3 % ($p < 0,01$), минутного объема дыхания – на 38,6 % ($p < 0,01$). Описанные изменения развивались в условиях увеличения продолжительности выдоха на 21,5 % ($p < 0,01$). При этом доля вдоха в дыхательном цикле падала на 26,0 % ($p < 0,01$).

Более сильное раздражение током 12 В (50 Гц; 0,5 мс) фастигиального ядра мозжечка привело к снижению минутного объема дыхания на 60,7 % ($p < 0,001$) в результате уменьшения частоты дыхания на 51,1 % ($p < 0,001$). Снижение такого расчетного показателя паттерна дыхания, как доля вдоха в дыхательном цикле, на 42,0 % ($p < 0,01$) произошло за счет увеличения на 35,8 % ($p < 0,01$) продолжительности выдоха. Дыхательный объем и продолжительность вдоха существенно не изменялись.



Рис. 3. Респираторные реакции при электрической стимуляции фастигиального ядра мозжечка

Таким образом, основным эффектом электрического раздражения фастигиального ядра мозжечка явилось угнетение дыхания. Оно развивалось преимущественно за счет снижения частоты дыхания. Объемные показатели паттерна дыхания изменялись менее существенным образом.

Отмеченные в настоящем исследовании кардио-респираторные изменения обусловлены существованием связей исследуемого ядра мозжечка с центрами регуляции деятельности сердца и дыхания. До настоящего времени вопрос о морфологических путях «мозжечок – центры сердечной регуляции и дыхательный центр» не получил должного освещения в литературе. Имеются единичные указания о проекциях фастигиального ядра мозжечка к центрам кардио-респираторного контроля.

В частности, известно о существовании фастигио-бульбарных и фастигио-спинальных связей у крысы [2, 3, 8, 10, 27], которые могут задействоваться при передаче мозжечковых сигналов к преганглионарным парасимпатическим и симпатическим нейронам. Наличие таких связей обеспечивает возможность включения фастигиального ядра мозжечка в регуляцию деятельности сердца как по тормозному, так и по возбуждающему типу. Исходя из синаптической специфики организации связей, можно заключить, что наиболее короткие связи фастигиального ядра мозжечка имеет с тормозным парасимпатическим центром сердечной регуляции. В состоянии относительного покоя для фастигиального ядра харак-

терны тонические тормозные влияния на сердце, что обеспечивает принцип экономизации функционирования системы кровообращения. В особых случаях мозжечок способен через преганглионарные симпатические нейроны спинного мозга активизировать функцию сердца для достижения какого-либо эффекта адаптации.

В нашем случае действие L-глутамата воспроизводит характерное для фастигиального ядра мозжечка парасимпатическое влияние на сердце, а возбуждающий эффект электростимуляции исследуемого ядра можно рассматривать как своего рода результат «пробоя» фастигиальных сигналов к спинальным преганглионарным симпатическим нейронам.

Также плохо изучены пути передачи респираторных влияний фастигиального ядра мозжечка. В гистохимических работах [23, 24] у крыс установлены моносинаптические связи фастигиального ядра с ростральной частью амбигуального ядра дыхательного центра.

Общей структурой, по всей вероятности, включенной в механизм реализации регулирующих влияний фастигиального ядра мозжечка на деятельность сердца и дыхание, является ретикулярное гигантоклеточное ядро продолговатого мозга. Показано существование моносинаптических проекций от фастигиальных нейронов к нейронам ретикулярного гигантоклеточного ядра, которое согласно ряду авторов является важной интегративной бульбарной структурой [2, 5, 6, 8-12, 20, 29]. Полимодальный принцип деятельности данного ядра обеспечивает передачу разнообразной импульсации, в том числе и от супрабульбарных структур, к центрам кардио-респираторного контроля.

По данным, полученным Мочайкиной Е.В. в опытах с химическим разрушением нейронов ретикулярного гигантоклеточного ядра у крыс, данная структура является значимой для регуляции деятельности дыхательного центра. В частности, было установлено, что продолжительное (1-1,5 ч) воздействие токсических доз раствора L-глутамата (3×10^{-3} М, 0,2 мкл; Sigma) на нейроны фастигиального ядра мозжечка приводит к снижению как частоты, так и глубины дыхания. Ослабление дыхательного паттерна сопровождается урежением генерации залповых разрядов на электромиограммах диафрагмы и наружных межреберных мышц. Автором сделано предположение о тоническом активирующем влиянии ретикулярного гигантоклеточного ядра на структуры дыхательного центра.

Вопрос о непосредственном участии ретикулярного гигантоклеточного ядра в механизме передачи регулирующих влияний фастигиального ядра мозжечка на кардио-респираторную функцию до сих пор остается открытым, нуждающимся в экспериментальной разработке.

Рассматривая пути передачи влияний от фастигиального ядра мозжечка на деятельность сердца и дыхание, нельзя исключать и значение гипоталамуса как высшего вегетативного центра. Гистохимически [19, 21-23, 27, 28, 30] установлены моносинаптические прямые и обратные связи фастигиальных ядер с целым

рядом гипоталамических ядер (латеральными, промежуточными, дорсальными, дорсомедиальными, паравентрикулярными), участвующих в регуляции вегетатики (в т.ч. кровообращения и дыхания). На этом основании можно предполагать включение трансгипоталамического пути для передачи влияний фасцигального ядра мозжечка к центрам кардио-респираторного контроля.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Аршавский, Ю.И. Роль мозжечка в управлении движениями / Ю.И. Аршавский // Руководство по физиологии. Физиология движений. – М.: Наука, 1976. – С. 164-193.
- [2] Бродал, А. Ретикулярная формация мозгового ствола. Анатомические данные и функциональные корреляции / А. Бродал. – М.: Медгиз, 1960. – 99 с.
- [3] Гура, Е.В. Некоторые характеристики волокон фасциго-спинального тракта кошки / Е.В. Гура, В.В. Головатый // Нейрофизиология. – 1981. – Т. 13. – № 4. – С. 425-427.
- [4] Карамян, А.И. Эволюция функций мозжечка и больших полушарий головного мозга / А.И. Карамян. – Л.: Медгиз, 1956. – 187 с.
- [5] Кедер-Степанова, И.А. О структуре связей двух зон дыхательного центра продолговатого мозга / И.А. Кедер-Степанова, А.Н. Четаев // Биофизика. – 1970. – Т. 15. – № 4. – С. 717-722.
- [6] Киреева, Н.Я. Роль медиальной зоны дыхательного центра в организации дыхательного акта: дис. ... канд. биол. наук / Н.Я. Киреева. – Казань, 1981. – 16 с.
- [7] Коновалов, Н.В. Патофизиология и патология мозжечка / Н.В. Коновалов. – М.: Медгиз, 1939. – 153 с.
- [8] Майский, В.А. Структурная организация и интеграция нисходящих нейронных систем головного и спинного мозга / В.А. Майский. – Киев, 1983. – 175 с.
- [9] Меркулова, Н.А. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н.А. Меркулова [и др.]. – Самара, 2007. – 170 с.
- [10] 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.
- [11] Ройтбак, А.И. Локализация дыхательного центра и его взаимодействия с другими центральными механизмами / А.И. Ройтбак // IX съезд Всесоюз. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов. – Минск: Звезда, 1959. – Т. 3. – С. 118-123.
- [12] Сергиевский, М.В. Медиальная и латеральная зоны дыхательного центра / М.В. Сергиевский [и др.] // XIII съезд Всесоюз. физиол. об-ва им. И.П. Павлова. – Алма-Ата, 1979. – Т. 2.

- [13] Фанарджян, В.В. Динамика изменений инструментальных рефлексов у крыс после перерезки и удаления сенсомоторной области коры мозга / В.В. Фанарджян [и др.] // Рос. физиол. журн. им И.М.Сеченова. – 2001. – Т. 87. – № 2. – С. 145-154.
- [14] Фанарджян, В.В. Динамика изменения поведения и компенсаторно-восстановительные процессы у крыс после разрушения красного ядра и вентролатерального ядра таламуса / В.В. Фанарджян [и др.] // Журн. высш. нерв. деятельности. – 1993. – Т. 43. – С. 1210-1217.
- [15] Фанарджян, В.В. Интегративные механизмы мозжечка. Руководство по физиологии. Частная физиология нервной системы / В.В. Фанарджян, В.Г. Григорьян. – Л.: Наука, 1983. – С. 112-170.
- [16] Фанарджян, В.В. Компенсаторно-восстановительные процессы и инструментальные рефлексy у крыс после нейротоксического разрушения нижней оливы / В.В. Фанарджян, Э.А. Оганесян, А.Б. Мелик-Мусян // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1998. – Т. 84. – С. 719-727.
- [17] Якунин, В.Е. Функциональная организация медиальных и латеральных ядер дыхательного центра и нейронные механизмы их взаимодействия: дис. ... д-ра. мед. наук / В.Е. Якунин. – Казань, 1987. – 34 с.
- [18] Bloedel, J.R. Task-dependet role of the cerebellum in motor learning / J.R. Bloedel // Brain. Res. – 2004. – V. 143. – P. 319-329.
- [19] Cavdar S. Cerebellar connections to the dorsomedial and posterior nuclei of the hypothalamus in the rat / S. Cavdar [et al.] // J. Anat. – 2001. – № 198. – P. 37-45.
- [20] Christopher, A.R. The nucleus reticularis gigantocellularis modulates the cardiopulmonary responses to central and peripheral drives related to exercise // A.R. Cristopher [et al.] // Brain. Res. – 1989. – V. 482. – P. 49-56.
- [21] Dietrichs, E. Hypothalamocerebellar and cerebellohypothalamic projections: circuits for regulating nonsomatic cerebellar activity? / E. Dietrichs [et al.] // Histol. Hystopathol. – 1994. – V. 9. – P. 603-614.
- [22] Haines D.E. The cerebellar-hypothalamic axis: basic circuits and clinical observations / D.E. Haines [et al.] // Int. Rev. Neurobiol. – 1997. – 41. – P. 83-107.
- [23] Gaytan, S.P. Connections of the rostral ventral respiratory neuronal cell group: an anterograd and retrograde tracing studi in the rat / S.P. Gaytan, R. Pasaro // Brain. Res. – 1998. – V. 47 (6). – P. 625-642.
- [24] Gaytan, S.P. Identification of central nervous system neurons innervating the respiratory muscles of the mouse: a transneuronal tracing study / S.P. Gaytan [et. al.] // Brain. Res. – 2002. – V. 57. – № 3-4. – P. 335-339.
- [25] Keifer, J. Motor function of the cerebellorubrospinal system / J. Keifer, J.C. Houk // Physiol. Rev. – 1994. – V. 74. – P. 509-542.
- [26] Kennedy, P.R. Cortispinal, rubrospinal and rubro-olivary projections: a unifying hypotesis / P.R. Kennedy // Trends Neurosci. – 1990. – V. 13. – P. 474-479.
- [27] Kotchabhakdi, N. The reticulocerebellar projection in the rat as studied with retrograde transport of horseradish peroxidase / N. Kotchabhakdi // Anat. Embriol. – 1980. – V. 160. – P. 341-359.
- [28] Min, B.I. Responses of rat lateral hypothalamic neuronal activity to fastigial nucleus stimulation / B.I. Min, Y. Oomura, T. Katafuchi // J. Neurophysiol. – 1989. – V. 61. – P. 1178-1184.

- [29] Stremel, L.V. Cardiorespiratory responses to stimulation of the nucleus reticularis gigantocellularis / L.V. Stremel [et. al.] // Brain. Res. – 1990. – V. 24. – P. 1-6.
- [30] Zhu, J.N. The cerebellar-hypothalamic circuits: Potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration // Brain Res. – 2006. – V. 52. – P. 93-106.

Статья поступила в редакцию 25/IX/2006;
в окончательном варианте – 26/XII/2006.

CARDIO-RESPIRATORY FUNCTION DURING ELECTROSTIMULATION AND CHEMICAL (L-GLUTAMATE) ACTIVATION OF FASTIGIAL NUCLEUS OF A RAT CEREBELLUM³

© 2007 V.I. Belyakov, T.A. Pirogkova, E.V. Mochaykina⁴

In the paper cardio-respiratory responses to electrostimulation and chemical (L-glutamate) activation of nucleus fastigialis of a rat. Assumptions of involvement of nucleus fastigialis in mechanisms of cardio-respiratory regulation are proposed.

Paper received 25/IX/2006.

Paper accepted 26/XII/2006.

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

⁴ Belyakov Vladimir Ivanovich (vladbelakov@mail.ru), Pirogkova Tatyana Alexandrovna, Mochaykina Ekaterina Vladimirovna, Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, 443011, Russia.