

Импульсная активность бульбарных кардиоваскулярных нейронов при гипоксии и гиперкапнии

С.Д.Михайлова¹, Т.М.Семущкина¹, А.В.Соколов¹, Н.П.Микаелян¹, Г.И.Сторожаков²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией — проф. С.Д.Михайлова);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой — акад. РАМН, проф. Г.И.Сторожаков)

В острых опытах на кроликах была изучена импульсная активность афферентных и вставочных нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра при гипоксии и гиперкапнии. Афферентные нейроны получают информацию по миелинизированным волокнам блуждающих нервов и реагируют в трети случаев на гиперкапнию. Вставочные нейроны получают информацию одновременно по миелинизированным и немиелинизированным волокнам блуждающих нервов. Они реагируют как на гиперкапнию, так и на гипоксию.

Ключевые слова: импульсная активность, нейроны, продолговатый мозг, гипоксия, гиперкапния

Impulse activity of medullar cardiovascular neurons during hypoxia and hypercapnia

S.D.Mikhaylova¹, T.M.Semushkina¹, A.V.Sokolov¹, N.P.Mikaelian¹, G.I.Storozhakov²

¹The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Cardiovascular System Pathology Research Laboratory, Moscow (Head of the Laboratory — Prof. S.D.Mikhaylova);

²The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of Hospital Therapy № 2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. G.I.Storozhakov)

In the acute experiments on rabbits there was discovered an impulse activity of afferent and interneurons of the medullar cardiovascular center in the conditions of hypoxia and hypercapnia. Afferent neurons received information on myelinated fibers of vagus nerve and caused reaction on hypercapnia in one per three cases. Interneurons received information simultaneously on both myelinated and unmyelinated fibers of vagus nerves. They reacted both on hypoxia and hypercapnia.

Key words: impulse activity, neurons, medulla, hypoxia, hypercapnia

Постоянство внутренней среды является необходимым условием для нормального течения метаболических реакций, лежащих в основе всех функций организма. Гомеостаз характеризуется наличием достаточно жестких показателей: осмотическое давление, pH, напряжение газов крови и др. Оптимальные уровни рО₂ и рСО₂ в организме достигаются интеграцией деятельности всех отделов дыхатель-

ной и сердечно-сосудистой систем, осуществляемой центральной нервной системой [1, 2]. На изменение газового состава крови реагируют, в первую очередь, артериальные хеморецепторы. Хеморецепторы, сигнализирующие о рО₂ в крови, сосредоточены, в основном, в двух рефлексогенных зонах: синокаротидной и аортальной. Синокаротидная рефлексогенная зона расположена справа и слева в области бифуркации общей сонной артерии, между наружной и внутренней сонными артериями. Афферентная импульсация от хеморецепторов этой зоны передается по нервным волокнам, входящим в состав нерва Геринга, являющегося ветвью языкоглоточного нерва. Аортальная рефлексогенная зона расположена вдоль дуги аорты: между правой подключичной и правой общей сонной артериями, между левой подключичной и левой общей сонной артериями, между аортой

Для корреспонденции:

Михайлова Софья Давыдовна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-2188

E-mail: dr.al.sokolov@gmail.com

Статья поступила 30.01.2012 г., принята к печати 05.06.2012 г.

и легочной артерией. Аfferентная импульсация от рецепторов этой зоны передается по нервным волокнам, входящим в состав блуждающих нервов. На изменение $p\text{CO}_2$ крови реагируют хеморецепторы, расположенные в этих же рефлексогенных зонах. Хеморецепторы, воспринимающие изменения CO_2 спинномозговой и внеклеточной жидкости мозга, расположены в переднебоковой поверхности продолговатого мозга. Стимуляция периферических хеморецепторов двуокисью углерода происходит в 5 раз быстрее, чем центральных хеморецепторов. Артериальные хеморецепторы участвуют в регуляции и легочной вентиляции, и циркуляции крови, причем участие в регуляции кровообращения у аортальных хеморецепторов выражено больше [3, 4]. При некоторых заболеваниях сердечно-сосудистой системы выявлена повышенная хемочувствительность к CO_2 и гипоксии. Если на ранних стадиях таких заболеваний повышенная хемочувствительность к CO_2 и гипоксии является компенсаторным механизмом, то на поздних стадиях она может приводить к утяжелению патологического процесса за счет активации симпатико-адреналовой системы [5–8].

Учитывая важную роль бульбарного сердечно-сосудистого центра в регуляции кровообращения в норме и при патологии, была поставлена задача: изучить влияние гипоксии и гиперкапнии на импульсную активность аfferентных и вставочных бульбарных кардиоваскулярных нейронов и определить по каким типам волокон блуждающего нерва они получают информацию от рецепторов сердечно-сосудистой системы.

Материалы и методы

Опыты поставлены на 51 кролике массой 3–4 кг под тиопенталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно). Импульсную активность бульбарных кардиоваскулярных нейронов регистрировали внеклеточно стеклянными микроэлектродами, заполненными 2,5М раствором KCl. Поиск нейронов осуществляли по стереотаксическим координатам 2 мм роstralнее и каудальнее *овех* (нижний угол ромбовидной ямки). Функциональную принадлежность нейронов определяли по фоновой активности в соответствии с ранее описанными критериями [9].

Газовый состав крови определяли методом micro-Astrup с помощью системы MBS-3 – МК-2 фирмы Radometer Copenhagen. Забор артериальной крови осуществляли через катетер из бедренной артерии (по 0,4 мл максимально).

Охлаждение блуждающих нервов до 6 °С сопровождается выключением проведения возбуждения по миелинизированным волокнам. Охлаждение нервов до 0 °С приводит к блокаде проведения возбуждения и по немиелинизированным волокнам [10, 11]. Охлаждение блуждающих нервов проводили в шейном отделе с двух сторон при помощи датчиков с смонтированными в них термисторами и системы миниатюр-

ных трубочек, через которые циркулировала охлаждающая жидкость. Температуру охлаждения нервов регулировали изменением скорости потока охлаждающей жидкости с помощью винта.

Перепрезку нервов Геринга (*ramus caroticus nn. glossopharyngii*) осуществляли вблизи бифуркаций правой и левой сонных артерий.

Подачу газовых смесей: гипоксической (5% O_2 в азоте) и гиперкапнической (8% CO_2 в воздухе), — осуществляли в течение 40 с с помощью аппарата искусственного дыхания «Вита-1», соединенного посредством системы дозиметров с баллонами, заполненными N_2 , O_2 и CO_2 .

Во всех опытах непрерывно регистрировали нейrogramму, ЭКГ в I или II стандартном отведении, АД в сонной артерии прямым методом с помощью электроманометра ЕМТ-35. Регистрируемые параметры усиливались с помощью 4-канального миографа М-42. Была зарегистрирована импульсная активность 101 бульбарного кардиоваскулярного нейрона. Статистическая обработка данных производилась с использованием критерия Стьюдента. На проведение исследований получено разрешение этического комитета РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол № 93 от 09.11.2009 г.)

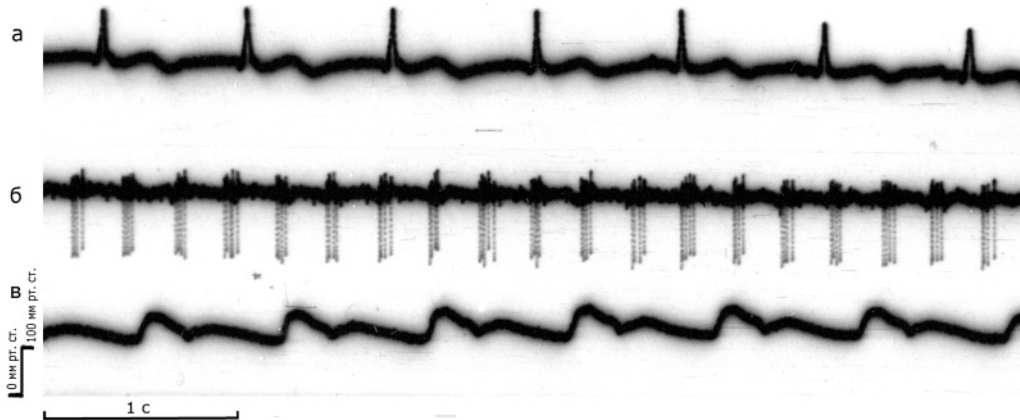
Результаты исследования и их обсуждение

Для решения поставленной задачи в 36 опытах была проанализирована импульсная активность 19 аfferентных и 46 вставочных нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра при вдыхании гипоксической (5% O_2 в азоте) и гиперкапнической (8% CO_2 в воздухе) газовых смесей, а также реакция этих нейронов на охлаждение блуждающих нервов до 6 °С и до 0 °С.

Исходное артериальное давление у животных этой группы составляло $149,5 \pm 7,8/102,3 \pm 6,5$ мм рт.ст., ЧСС — 79 ± 9 в минуту. При вдыхании газовых смесей не наблюдалось изменений гемодинамических параметров до 40 с от начала воздействия.

Аfferентные нейроны не изменяли импульсной активности при уменьшении содержания кислорода во вдыхаемом воздухе ($p < 0,01$). При увеличении содержания CO_2 во вдыхаемом воздухе изменения импульсной активности этих нейронов наблюдались лишь в 37% случаев (рис. 1). Латентный период реакции составлял $27,3 \pm 2,61$ с. Напряжение CO_2 в крови к этому моменту увеличилось на $27,5 \pm 0,5$ мм рт.ст. от исходного ($32,1 \pm 1,2$ мм рт.ст.). Не выявлено направленности реакции нейронов на это воздействие: их импульсная активность как учащалась, так и урежалась ($p > 0,5$). 84% зарегистрированных аfferентных нейронов уменьшили импульсную активность при охлаждении блуждающих нервов до 6 °С ($p < 0,05$) (рис. 2). Дальнейшее охлаждение нервов до 0 °С сопровождалось уменьшением активности 16% нейронов. Не зарегистрировано реакции одного и того же аfferентного нейрона на снижение температуры блуждающих нервов до 6 °С и 0 °С ($p < 0,01$).

А



Б

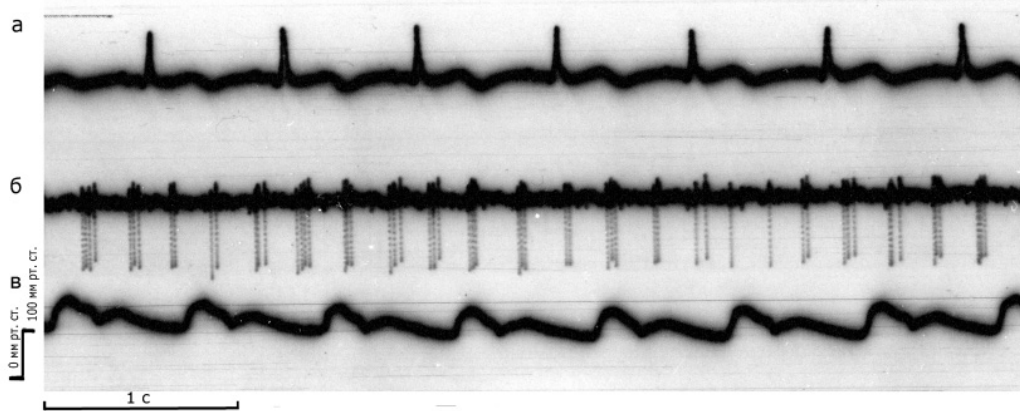


Рис. 1. Изменение импульсной активности афферентного бульбарного кардиоваскулярного нейрона при гиперкапнии. А — фон, Б — дыхание смесью 8% CO_2 в воздухе; а — ЭКГ, б — нейрограмма, в — артериальное давление

Таким образом, афферентные нейроны бульбарного сердечно-сосудистого центра не реагируют на гипоксию и менее половины их изменяют импульсную активность при гиперкапнии. Эти нейроны получают афферентную информацию, в основном, по миелинизированным волокнам блуждающих нервов.

Вставочные кардиоваскулярные нейроны изменяли импульсную активность при уменьшении содержания O_2 во вдыхаемом воздухе ($p < 0,01$) (рис. 3). Латентный период реакции составлял $18,34 \pm 1,18$ с. Напряжение O_2 в крови к этому времени уменьшилось на $29,3 \pm 0,3$ мм рт.ст. от исходного ($92,2 \pm 0,7$ мм рт.ст.). Они одинаково часто увеличивали и уменьшали активность ($p > 0,5$). Вставочные нейроны реагировали также на повышение содержания CO_2 во вдыхаемом воздухе ($p < 0,01$). Латентный период реакции составлял $18 \pm 2,1$ с. Напряжение CO_2 в крови в это время увеличилось на $17,5 \pm 0,2$ мм рт.ст. от исходного. В этих условиях их импульсная активность урежалась ($p < 0,01$) (рис. 3). Охлаждение

блуждающих нервов до 6°C сопровождалось изменением активности вставочных нейронов ($p < 0,01$) как в сторону ее уменьшения, так и увеличения ($p > 0,5$). Дальнейшее охлаждение блуждающих нервов до 0°C также сопровождалось изменением импульсной активности вставочных нейронов ($p < 0,01$) (рис. 4). Необходимо отметить, что, как правило, один и тот же нейрон изменял активность на охлаждение блуждающих нервов и до 6°C , и до 0°C ($p < 0,01$).

Таким образом, вставочные кардиоваскулярные нейроны изменяют импульсную активность и при гипоксии, и при гиперкапнии. Эти нейроны получают афферентную информацию как по миелинизированным, так и по немиелинизированным волокнам блуждающих нервов.

Итак, полученные результаты свидетельствуют о том, что вставочные кардиоваскулярные нейроны, в отличие от афферентных, изменяя импульсную активность как при гипоксии, так и при гиперкапнии, обладают высокой чувствительностью к изменению газового состава вдыхаемого воздуха.

Известно, что периферические хеморецепторы, реагирующие на изменение напряжения O_2 и CO_2 в крови, расположены в основном в аортальной и синокаротидной зонах. Для выяснения роли этих зон в изменении импульсной активности нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра необходимо было изучить их реакции на гипоксию и гиперкапнию при перерезанных нервах Геринга (ветвях языкоглоточного нерва), несущих информацию от хеморецепторов синокаротидной зоны. В связи с этим далее в 15 опытах была проанализирована импульсная активность 36 бульбарных кардиоваскулярных нейронов (15 афферентных и 21 вставочного) при вдыхании гипоксической и гиперкапнической газовых смесей в условиях перерезки нервов Геринга.

Исходное АД у животных этой группы составляло $147,8 \pm 10,1/100 \pm 7,9$ мм рт.ст., ЧСС — 80 ± 12 в

минуту. При вдыхании разных газовых смесей не наблюдалось изменений гемодинамических параметров до 37 с от начала воздействия.

Афферентные нейроны не изменяли импульсной активности при вдыхании животными гипоксической газовой смеси ($p < 0,05$). На увеличение CO_2 во вдыхаемом воздухе прореагировало 40% этих нейронов. Латентный период реакции составил $25 \pm 2,7$ с. Их импульсная активность одинаково часто увеличивалась и уменьшалась ($p > 0,5$).

Вставочные нейроны при уменьшении содержания O_2 во вдыхаемом воздухе в 48% случаев изменяли импульсную активность как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения ее ($p > 0,5$). Латентный период реакции составил $17,4 \pm 1,33$ с. При увеличении содержания CO_2 во вдыхаемом воздухе наблюдалась реакция 43% вставочных нейронов с латентным

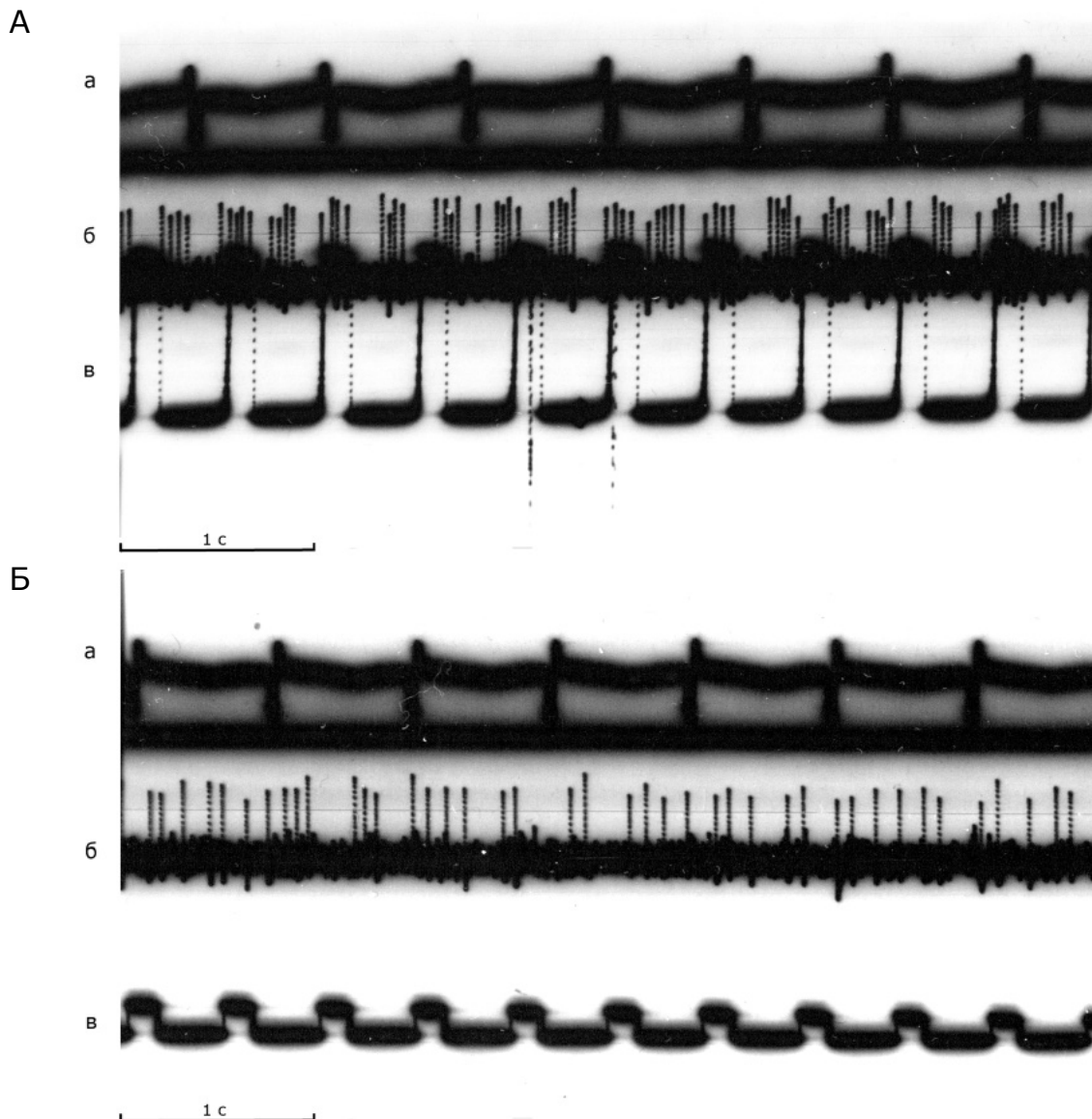


Рис. 2. Изменение импульсной активности афферентного бульбарного кардиоваскулярного нейрона при охлаждении блуждающих нервов. А — фон (37 °С), Б — охлаждение до 6 °С; а — ЭКГ, б — нейрограмма, в — термограмма

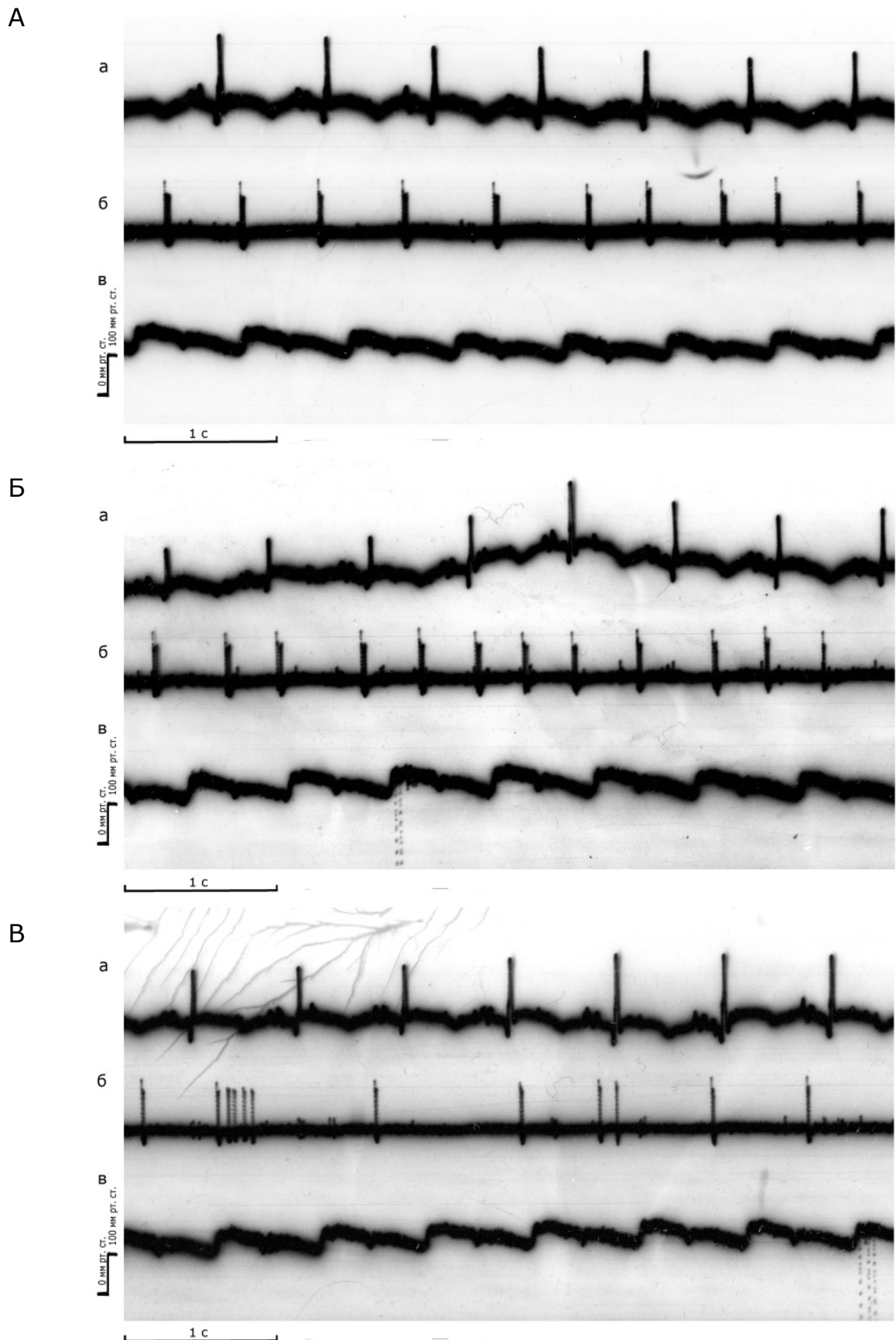
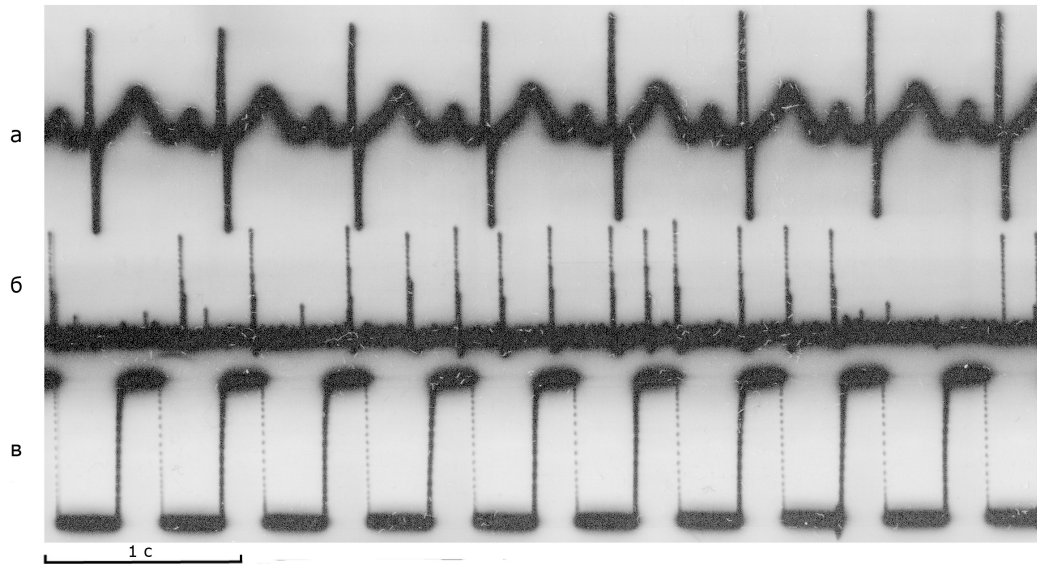
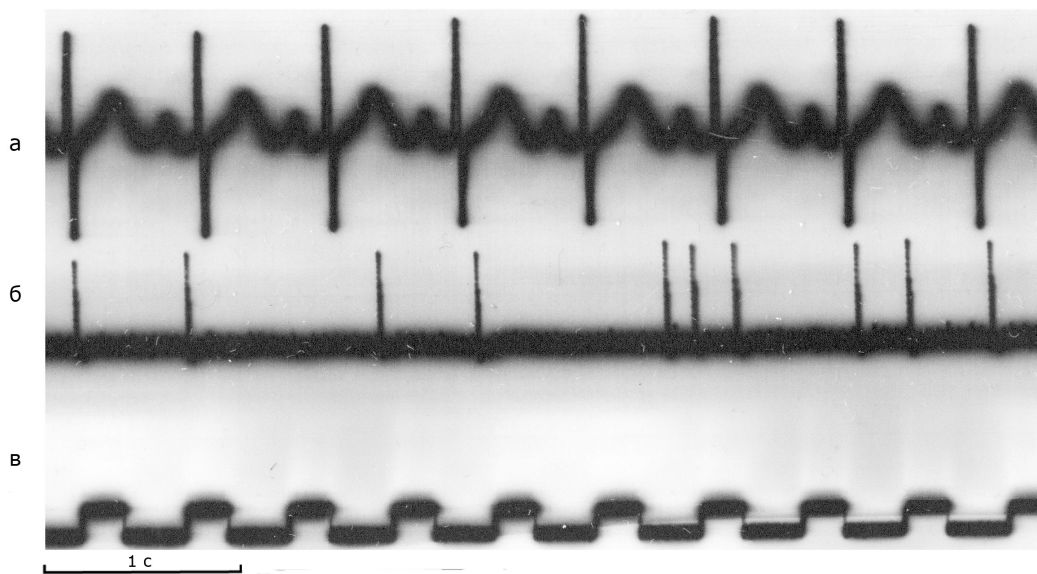


Рис. 3. Изменение импульсной активности вставочного бульбарного кардиоваскулярного нейрона при гипоксии и гиперкапнии. А — фон, Б — дыхание смесью 5% O₂ в азоте, В — дыхание смесью 8% CO₂ в воздухе; а — ЭКГ, б — нейрограмма, в — артериальное давление

А



Б



В

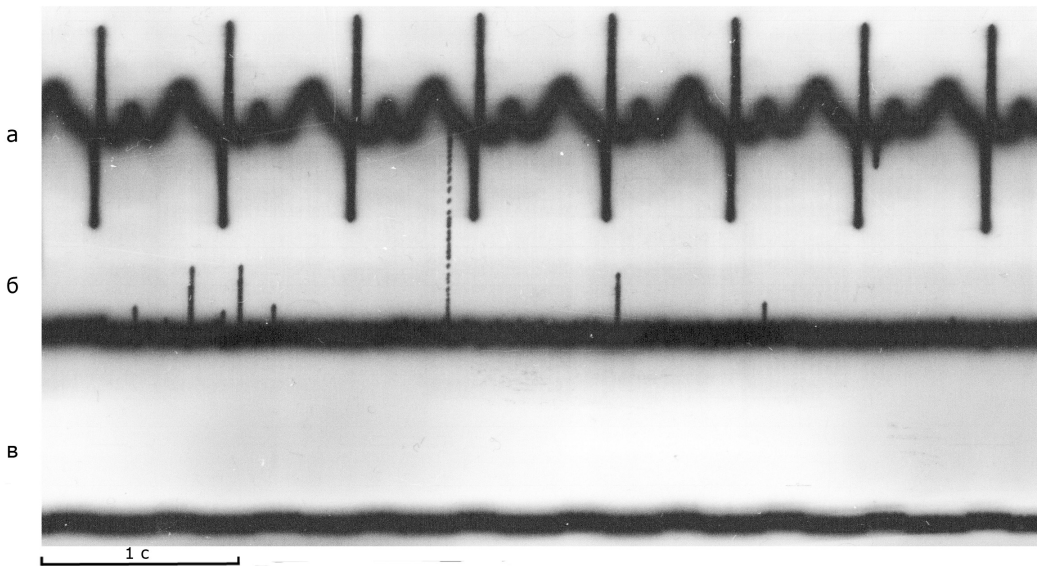


Рис. 4. Изменение импульсной активности вставочного бульбарного кардиоваскулярного нейрона при охлаждении блуждающих нервов. А — фон (37 °С), Б — охлаждение до 6 °С, В — охлаждение до 0 °С; а — ЭКГ, б — нейрограмма, в — термограмма

периодом $26 \pm 2,52$ с. Не выявлено направленности реакции нейронов на это воздействие: их импульсная активность как учащалась, так и урежалась ($p > 0,5$).

Таким образом, в условиях перерезки нервов Геринга афферентные кардиоваскулярные нейроны не изменяют импульсную активность при гипоксии. Гиперкапния приводит к изменению импульсной активности этих нейронов менее чем в половине случаев. В этих условиях вставочные кардиоваскулярные нейроны, как и афферентные, реагируют на гиперкапнию почти в половине случаев. Однако, в отличие от афферентных нейронов, они также в половине случаев реагируют и на гипоксию.

Заключение

Подытоживая полученные данные в целом, можно прийти к заключению, что перерезка нервов Геринга не влияет на чувствительность афферентных нейронов к гипоксии и гиперкапнии: не изменяется количество прореагировавших нейронов и длительность латентного периода реакции на гиперкапнию. Чувствительность же вставочных кардиоваскулярных нейронов к гипоксии и гиперкапнии меняется. Так, в условиях перерезки нервов Геринга количество вставочных нейронов, изменяющих импульсную активность при гипоксии, уменьшается в 2 раза. При гиперкапнии количество прореагировавших нейронов также сокращается вдвое. Кроме того, почти в 1,5 раза увеличивается латентный период реакции и исчезает ее направленность: нейроны как уменьшают, так и увеличивают импульсную активность. Подобная реакция нейронов была выявлена N.L.Nichols и соавт. в срезах мозга крыс на уровне солитарного тракта методом patch clamp в конфигурации *whole-cell* [12]. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что изменение активности вставочных нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра при изменении газового состава крови обусловлено информацией, поступающей к ним от хеморецепторов не только синокаротидной зоны, но и аортальной зоны. На это указывает наличие нейронов, реагирующих на гипоксию в условиях прекращения поступления к ним информации от хеморецепторов синокаротидной зоны. При гиперкапнии, информация к вставочным кардиоваскулярным нейронам поступает как от артериальных хеморецепторов, так и от центральных хеморецепторов. Изменения при гиперкапнии импульсной активности зарегистрированных нами афферентных нейронов обусловлены, по-видимому, информацией, поступающей к ним от центральных хеморецепторов. Отсутствие реакции этих нейронов на гипоксию может быть связано с тем, что они, в основном, получают информацию от рецепторов по толстым миелинизированным волокнам, в то время как информация от хеморецепторов передается по более тонким нервным волокнам [11, 13].

Литература

1. Powell F.L., Huey K.A., Dwinell M.R. Central nervous system mechanisms of ventilator acclimatization to hypoxia // *Respir Physiol.* 2000. V.121. P.223–236.
2. Li A., Emond L., Natti E. Brainstem catecholaminergic neurons modulated both respiratory and cardiovascular function // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2008. V.605. №10. P.371–376.
3. Comroe J.H. The peripheral chemoreceptors // *Handbook of Physiology. Sect. 3. Respiration.* V.1. Washington D.C., American Physiological Society. Baltimore, Md.: Distributed by Williams & Wilkins, 1964. P.557–583.
4. Савельев Н.К. К механизму реакции дыхания и тонуса сосудов конечности при гипоксии // *Вопросы регуляции дыхания и кислородного обеспечения организма.* Куйбышев: Изд-во Куйбышев. мед. ин-та, 1974. С.71–76.
5. Passino C., Giannoni A., Milli M. et al. Recent knowledges on chemosensitivity to hypoxia and hypercapnia in cardiovascular disease // *Recenti Prog Med.* 2010. V.101. №7–8. P.308–313.
6. Kara T., Narkiewicz R., Somers V.K. Chemoreflexes — physiology and clinical implications // *Acta Physiol. Scand.* 2003. V.177. №3. P.377–384.
7. Oikawa S., Hirakawa H., Kusakabe T. et al. Autonomic cardiovascular responses to hypercapnia in conscious rat: the roles of the chemo- and baroreceptors // *Autonomic Neurosci.* 2005. V.117. №2. P.105–114.
8. Steinback C.D., Salzer D., Medeiros P.J. et al. Hypercapnic vs. hypoxic control of cardiovascular, cardiovagal, and sympathetic function // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009. V.296. P.R402–R410.
9. Путьгина С.В., Михайлова С.Д., Косицкий Г.И. К характеристике нейронов бульбарного сердечно-сосудистого центра. М., 1985. (рукопись депонирована в ВИНТИ 10.03.1986 г., №1633-B86).
10. Franz D.N., Iggo A. Conduction failure in myelinated and non-myelinated axon at low temperatures // *J. Physiol. (London).* 1968. V.199. P.319–345.
11. Paintal A.S. Vagal sensory receptors and their reflex effects // *Physiol. Rev.* 1973. V.53. №1. P.159–227.
12. Nichols N.L., Wilkinson K.A., Powell F.L. et al. Chronic hypoxia suppresses the CO₂ response of solitary complex (Sc) neurons from rats // *Respir Physiol Neurobiol.* 2009. V.168. №3. P.272–280.
13. Donoghue S., Felder R.B., Jordan D., Spyer K.M. The central projections of carotid baroreceptors and chemoreceptors in the cat: a neurophysiological study // *J. Physiol. (London).* 1984. V.347. P.397–409.

Информация об авторах:

Семушкина Татьяна Михайловна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188

Соколов Александр Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ведущий научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188
E-mail: dr.al.sokolov@gmail.com

Микаелян Нина Погосовна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-2188

Сторожаков Геннадий Иванович, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (495) 434-4656