

АКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ НЕЙРОНОВ БУЛЬБАРНОГО ДЫХАТЕЛЬНОГО ЦЕНТРА КРЫС В ДИНАМИКЕ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Поступила 13.11.2013

Исследование посвящено выяснению участия различных групп инспираторных и экспираторных нейронов (ИН и ЭН соответственно) бульбарного дыхательного центра (ДЦ) крыс в регуляции дыхания в условиях гипобарической гипоксии. Данные условия создавались в лабораторной барокамере и соответствовали подъему на высоты до 8000 м. В начале “подъема” при давлении, соответствующем высоте 4000–5000 м, снижение pO_2 во вдыхаемом воздухе до 98–85 мм рт. ст. обуславливало повышение частоты импульсной активности нейронов. В фазе интенсивной гипоксии, на “высоте” 7500–8000 м ($pO_2 = 64–58$ мм рт. ст.), наблюдалось резкое угнетение активности бульбарных дыхательных нейронов. Активность ИН и ЭН на разных стадиях гипоксии существенно различалась; ИН демонстрировали относительно более высокую устойчивость к гипоксии. Среди подгрупп этих единиц ранние и полные ИН оказались более устойчивыми к кислородной недостаточности. После “спуска” животных и восстановления нормального атмосферного давления показатели активности бульбарных респираторных нейронов постепенно возвращались к исходным значениям.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипобарическая гипоксия, бульбарный дыхательный центр, экспираторные и инспираторные нейроны, регуляция дыхания.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе научно-технического прогресса существенно возросли интенсивность и значимость воздействия различных неблагоприятных факторов окружающей среды на организм. Среди таких факторов особое место занимает кислородная недостаточность. Уже на ранних этапах онтогенеза в зависимости от среды обитания и интенсивности жизнедеятельности организм человека и животных достаточно часто сталкивается с кислородной недостаточностью. Гипоксия также выступает как центральное звено в патогенезе многих заболеваний [1–3]. Очевидно, что выяснение механизмов изменений активности нейронов дыхательного центра (ДЦ) в условиях гипоксии является одной из актуальных медико-биологических проблем.

В упомянутых условиях изменение интенсивности легочной вентиляции представляет одну из наиболее важных адаптивных реакций, которые в

значительной мере обеспечиваются сложными взаимоотношениями экспираторных и инспираторных нейронов (ЭН и ИН соответственно) ДЦ продолговатого мозга. Выявление тонких механизмов регуляции дыхания в условиях гипоксии имеет не только теоретическое, но и прикладное значение. В настоящей работе представлены результаты исследования активности различных групп бульбарных дыхательных нейронов крыс в условиях нарастающей гипобарической гипоксии.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на белых крысах-самцах с массой тела 200–230 г, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (30 и 10 мг/кг соответственно, внутривенно). Для отведения активности нейронов после частичного удаления мозжечка микроэлектрод погружали в область задвижки (*obex*) продолговатого мозга (область наибольшей концентрации дыхательных нейронов). Активность нейронов отводили внеклеточно с применением стеклянных микроэлектродов (диаметр

¹Ереванский государственный университет (Республика Армения).
Эл. почта: nona01011966@mail.ru (Н. Ю. Адамян).

кончика 1.5–2.0 мкм, сопротивление 3–5 МОм), заполненных раствором NaCl (2.0 М). Одновременно регистрировали характеристики внешнего дыхания, используя резистивный угольный датчик.

Фиксированное в стереотаксическом приборе животное помещали в барокамеру и регистрировали фоновую импульсную активность нейронов и внешнее дыхание в динамике гипобарической гипоксии при давлениях, соответствующих высотам 4000–5000 и 7500–8000 м. «Подъем» и «спуск» животного производили со скоростью 15–20 м/с. По окончании опытов крысы подвергали эвтаназии путем введения наркотических веществ в утренних дозах.

Отводимые потенциалы действия (ПД) выделяли посредством амплитудной дискриминации. Анализ полученных данных производили с использованием специально разработанной программы [4, 5]. Строились перистимульные гистограммы (ПСГ) межимпульсных интервалов (МИИ) и графики скользящей частоты ПД. На основании вычисленных средней частоты фоновой активности (ФА) нейрона и ее среднеквадратического отклонения определяли диапазон частот $M \pm 2 \text{ s.d.}$, относительно которого выявлялись периоды существенных активации и торможения ФА (рис. 1). Достоверность различий средних величин определяли по критерию Стьюдента ($P < 0.05$).

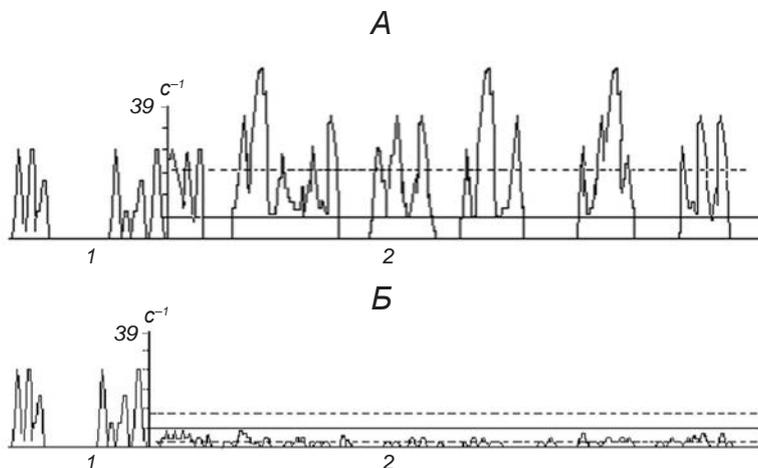
Идентификацию дыхательных нейронов производили по соотношению времени начала и конца залпа ПД с фазами дыхательного цикла, по длительности залпа, средней частоте ПД в залпе, расположению максимума частоты в залпе и характеру распределения МИИ внутри него. Исследованная нами популяция дыхательных нейронов была разделена на несколько групп [6, 7] – «ран-

ние», «полные» и «поздние» ИН, «ранние», «полные» и «поздние» ЭН, нейроны переходного типа (И-ЭН и Э-ИН), а также нейроны, разряжающиеся непрерывно, но с максимумом частоты импульсации во время фазы вдоха или выдоха. У ранних ИН и ЭН максимум частоты приходился на начало залпа, а у поздних – на его конец. Активность полных ИН и ЭН совпадала в целом с фазами вдоха и выдоха соответственно; частота постепенно нарастала, достигая максимума в середине залпа. Активность И-ЭН обычно учащалась на границе перехода инспирации в экспирацию, максимум частоты приходился на фазу инспирации. У Э-ИН соотношения были обратными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исходных условиях атмосферного давления была зарегистрирована активность 73 ИН и 81 ЭН бульбарного ДЦ. В группах ИН и ЭН наиболее многочисленными были полные нейроны. Так, среди ИН полных было 36 (49.3 %), ранних – 17 (23.3 %), поздних – 14 (19.2 %). Среди ЭН 38 (46.9 %) идентифицировались как полные, 18 (22.2 %) – как ранние и 16 (19.82 %) – как поздние. «Переходные» нейроны типов И-ЭН и Э-ИН были относительно малочисленны (семь и пять клеток соответственно).

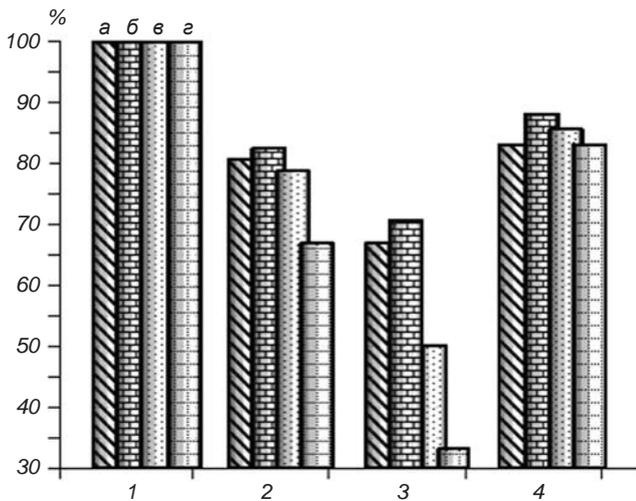
В первой фазе гипоксии, на «высоте» 4000–5000 м ($pO_2 = 98\text{--}85$ мм рт. ст., умеренная кислородная недостаточность), количество нейронов, активность которых коррелировала с фазами респираторного цикла, уменьшалось. Реактивными остались 58 (79.5 %) ИН и 62 (76.5 %) ЭН (рис. 2). На этой «высоте» под воздействием умеренной гипоксии



Р и с. 1. Графики скользящей частоты импульсной активности нейронов бульбарного дыхательного центра в различных фазах гипоксии.

На *А*: 1 – норма, 2 – первая фаза гипоксии (4000–5000 м); на *Б*: 1 – норма, 2 – вторая фаза гипоксии (7500–8000 м). Показана только часть зарегистрированной фоновой активности (перед осью ординат). Сплошной линией указана средняя частота (M), пунктирными – уровни $\pm 2 \text{ s.d.}$ На *А* нижняя пунктирная линия совпадала с осью абсцисс. По оси абсцисс – время; по оси ординат – средняя частота, с^{-1} .

Р и с. 1. Графіки частоти імпульсної активності нейронів бульбарного дихального центру в різних фазах гіпоксії.



Р и с. 2. Нормированные количества (%) инспираторных нейронов (ИН), сохраняющих циклическую активность в динамике гипоксического воздействия. По горизонтали – фазы гипоксии: 1 – норма; 2 – «высота» 4000–5000; 3 – 7500–8000 м; 4 – после «спуска». Общие количества нейронов в той или иной группе, генерирующих циклическую импульсацию в исходных условиях, приняты за 100%; а – полные, б – ранние, в – поздние ИН, з – ИН переходного типа.

Р и с. 2. Нормовані кількості (%) інспіраторних нейронів, які зберігали циклічну активність у динаміці гіпоксичної дії.

внешнее дыхание несколько учащалось и углублялось. Во второй фазе гипоксии, на «высоте» 7500–8000 м ($pO_2 = 64\text{--}58$ мм рт. ст., тяжелая гипоксия), резкое понижение pO_2 обуславливало значительное сокращение количества «работающих» (со-

храняющих циклический характер импульсации) нейронов бульбарного ДЦ. В этот период продолжали оставаться активными всего 45 (61.6 %) ИН и 46 (56.8 %) ЭН. Анализ данных о функционировании ИН и ЭН в указанных условиях выявил несколько более высокую устойчивость ИН к гипоксии по сравнению с таковой ЭН. Это соответствовало и характеристикам внешнего дыхания – увеличение или уменьшение длительности дыхательного цикла происходило в основном за счет продолжительности выдоха. Среди подгрупп ИН ранние и полные нейроны оказались более устойчивыми к кислородной недостаточности (рис. 2). На этой стадии гипоксии под воздействием острой кислородной недостаточности внешнее дыхание замедлялось, становилось поверхностным, а у части животных полностью прекращалось, но после подачи воздуха в барокамеру постепенно восстанавливалось.

Спустя 10–20 мин после «спуска» животных в большинстве случаев наблюдалось восстановление исходных показателей импульсной активности. Следует отметить, что среди всех дыхательных нейронов раньше всего восстанавливалась циклическая активность ИН. У большинства это происходило на 10–13-й мин после «спуска»; степень восстановления исходных характеристик составляла 83–86 %. У ЭН восстановление обычно отмечалось на 18–20-й мин, его степень соответствовала 81–84 %. Анализ отдельных подгрупп ИН выявил тенденцию к более полному восстановлению у полных и ранних

Т а б л и ц а 1. Динамика изменений паттерна активности инспираторных нейронов (ИН) бульбарного дыхательного центра в условиях гипобарического гипоксического воздействия

Т а б л и ц я 1. Динаміка змін патерну активності інспіраторних нейронів бульбарного дихального центру в умовах гіпобаричної гіпоксичної дії

Показатели	Исходное состояние («норма»)	«Высота»		«Спуск»
		4000–5000 м	7500–8000 м	
Полные ИН				
Длительность залпа, с	0.46	0.41	0.47	0.46
Количество импульсов в залпе	18	19	16	19
Средняя частота, с ⁻¹	39.13±3.04	46.34±3.8	34.04±2.61	41.3±3.79
Ранние ИН				
Длительность залпа, с	0.34	0.32	0.35	0.36
Количество импульсов в залпе	14	16	13	15
Средняя частота, с ⁻¹	41.17±3.56	50.01±4.72	37.14±3.03	41.67±3.61
Поздние ИН				
Длительность залпа, с	0.32	0.31	0.33	0.32
Количество импульсов в залпе	13	15	11	14
Средняя частота, с ⁻¹	40.63±3.69	48.39±4.75	33.33±2.64	43.75±2.08

П р и м е ч а н и я. Приведены значения средних ± среднееквадратическое отклонение ($M \pm s.d.$). Одной и двумя звездочками отмечены случаи достоверных отличий от исходных показателей с $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно.

Т а б л и ц а 2. Динамика изменений паттерна активности экспираторных нейронов (ЭН) бульбарного дыхательного центра в условиях гипобарического гипоксического воздействия

Т а б л и ц я 2. Динаміка змін патерну активності експіраторних нейронів бульбарного дихального центру в умовах гіпобаричної гіпоксичної дії

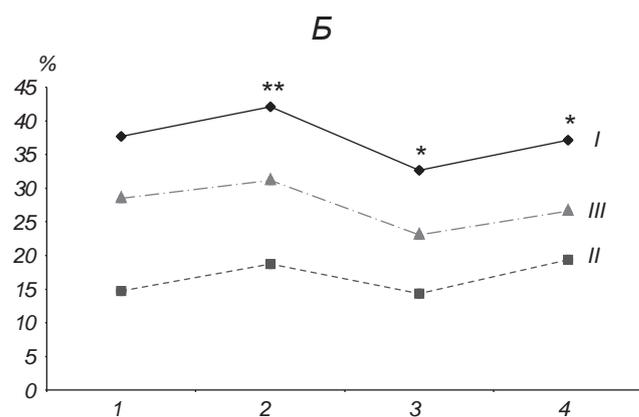
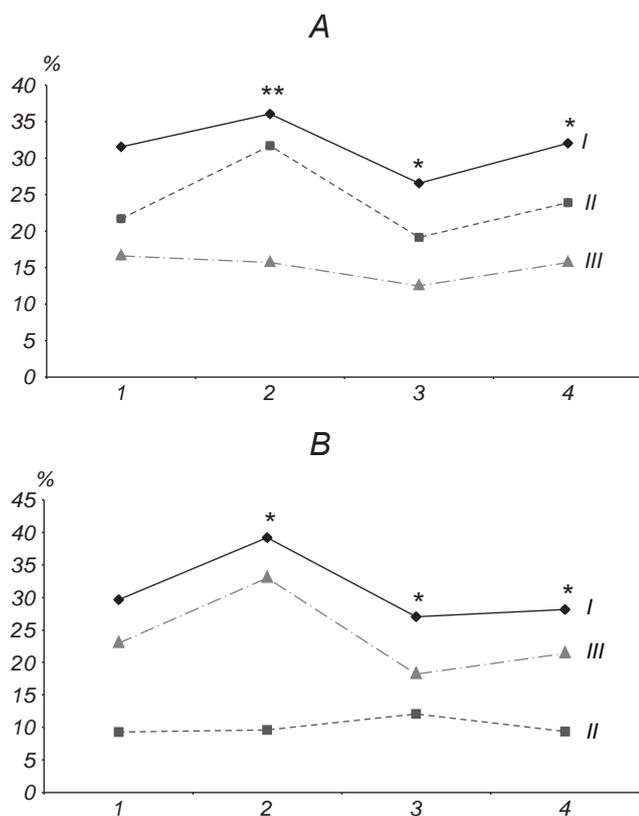
Показатели	Исходное состояние („норма”)	«Высота»		«Спуск»
		4000–5000 м	7500–8000 м	
Полные ЭН				
Длительность залпа, с	0.56	0.51	0.57	0.55
Количество импульсов в залпе	19	21	18	19
Средняя частота, с ⁻¹	33.93±2.80	41.17±3.63	31.58±2.46	34.55±2.47
Ранние ЭН				
Длительность залпа, с	0.46	0.44	0.47	0.47
Количество импульсов в залпе	15	16	13	16
Средняя частота, с ⁻¹	32.61±2.65	36.36±3.12	27.66±2.54	34.04±2.77
Поздние ЭН				
Длительность залпа, с	0.41	0.42	0.43	0.40
Количество импульсов в залпе	13	16	12	13
Средняя частота, с ⁻¹	31.7±2.11	38.09±3.07	27.91±2.63	32.5±2.48

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

нейронов (на 10–11-й мин степень восстановления достигала 88 %) (рис. 2). Заметно более низкая степень восстановления была характерна для поздних ЭН (81 %) и Э-ИН (67 %).

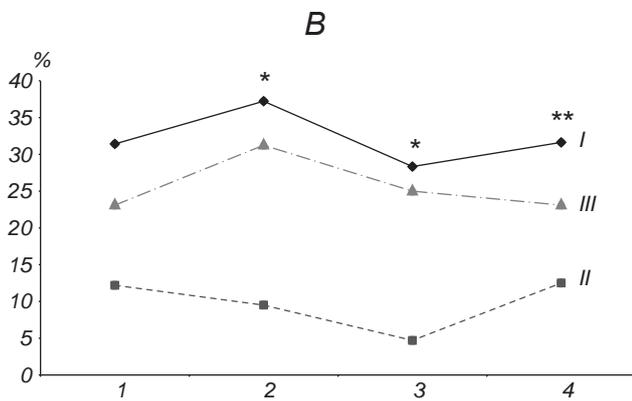
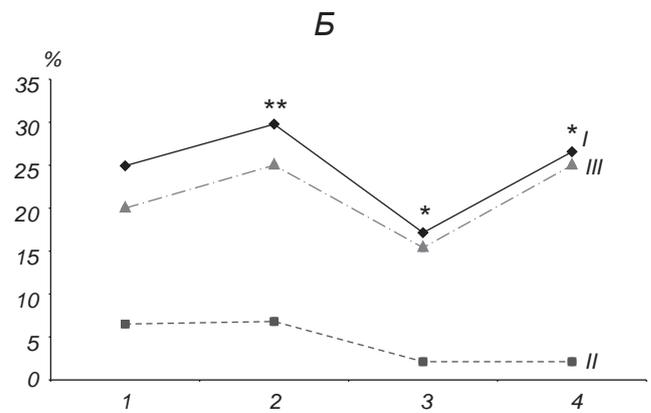
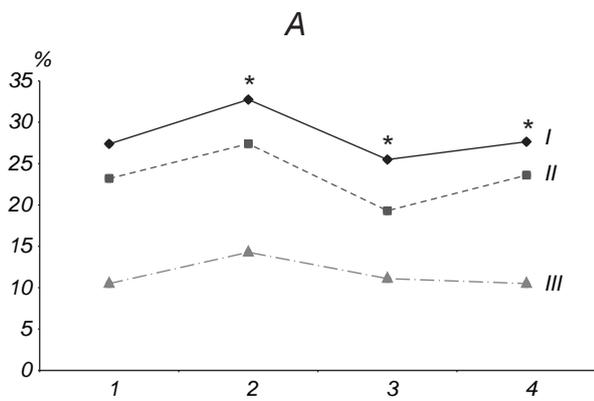
В начальной фазе гипоксии («высота» 4000–5000 м) импульсная активность всех функциони-

рующих нейронов ДЦ в результате гипоксического воздействия несколько учащалась (рис. 1, А). При увеличении «высоты» до максимального уровня (7500–8000 м), когда животное переживало сильно выраженный кислородный дефицит, импульсная активность нейронов резко угнеталась (Б).



Р и с. 3. Динамика изменений паттерна активности инспираторных нейронов (А – полных, Б – ранних и В – поздних) бульбарного дыхательного центра в условиях гипоксии. По горизонтали – то же, что и на рис. 2; по вертикали – нормированные изменения показателей, %. I – изменение средней частоты импульсации, II – длительности залпа и III – количества импульсов в залпе. Одной и двумя звездочками отмечены случаи достоверных отличий от исходных показателей с $P < 0.05$ и $P < 0.01$ соответственно.

Р и с. 3. Динаміка змін патерну активності інспіраторних нейронів (А – повних, Б – ранніх і В – пізніх) бульбарного дихального центру в умовах гіпоксії.



Р и с. 4. Динамика изменений паттерна активности экспираторных нейронов (А – полных, Б – ранних и В – поздних) бульбарного дыхательного центра в условиях гипоксии. Обозначения те же, что и на рис. 3.

Р и с. 4. Динаміка змін паттерну активності експираторних нейронів (А – повних, Б – ранніх і В – пізніх) бульбарного дихального центру в умовах гіпоксії.

Изменения паттерна импульсной активности происходили в основном за счет длительности залпа и количества ПД в нем. Наиболее устойчивыми показателями электрической активности дыхательных нейронов были местоположение залпа импульсов в пределах дыхательного цикла и распределение МИИ в залпе. Устойчивость этих параметров, видимо, связана с тем, что они предопределены структурой нейронных сетей ДЦ, сложившейся в соответствии с его функциональным назначением [7]. Динамика изменений данных показателей при гипоксии иллюстрируется табл. 1 и 2, а также рис. 3 и 4.

В динамике развития гипоксии у ранних и поздних ИН и ЭН увеличение или уменьшение средней частоты импульсации происходило в основном за счет изменения количества ПД в залпе и лишь в незначительной степени за счет изменения длительности залпа. У полных ИН и ЭН, наоборот, изменения средней частоты импульсной активности были в большей степени связаны с заметным изменением длительности залпа. По сведениям Сафонова и соавт. [7], существенное сокращение длительности залпов наблюдалось у полных ИН и ЭН при дыхании животных гиперкапнической газовой смесью.

Длительность залпов ранних и поздних ИН и ЭН в данном случае уменьшалась незначительно, однако примерно вдвое увеличивалась средняя частота импульсов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кислородная недостаточность – одно из весьма распространенных и клинически значимых стрессиндуцирующих воздействий, которому подвержены организмы в течение жизни. В условиях более или менее длительного воздействия гипоксии (жизнь в условиях высокогорья, авиационный и парашютный спорт, альпинизм и т. д.), а также при хронических заболеваниях дыхательной и сердечно-сосудистой систем организма адаптационные механизмы формируются на различных уровнях организации (системном, тканевом, клеточном, молекулярном). Важнейшим компонентом сложного процесса адаптации являются изменения в системе контроля дыхательной системы, в частности в ДЦ продолговатого мозга. Выяснение закономерностей изменений деятельности ДЦ на клеточном уровне в динамике гипоксии имеет и теоретическое, и практическое значение.

Импульсная активность отдельных нейронов весьма информативна, ибо она является адекватным показателем уровня функционального состояния мозга; любое воздействие на клетку в

конечном счете отражается на паттерне ее импульсации [8–10]. Однако при изучении деятельности одиночных нейронов ДЦ следует помнить, что эти процессы не протекают изолированно в отдельной нервной клетке, они не обусловлены исключительно ее внутренними свойствами, а являются результатом взаимодействия целой сети нейронов ДЦ [8, 11, 12]. Для наших условий опыта в первой фазе гипоксии (4000–5000 м), когда pO_2 во вдыхаемом воздухе составляло 98–85 мм рт. ст., гипоксическая активация всех функционирующих нейронов бульбарного ДЦ, по мнению ряда авторов [9, 10, 12], связана как с прямым действием гипоксии на клеточные мембраны, обуславливающим их деполяризацию, так и с активацией нейронных сетей ретикулярной формации ствола мозга.

При интерпретации наших результатов следует учитывать то обстоятельство, что экспериментальные животные, очевидно, были адаптированы к условиям среднегорья – Ереван расположен на высоте 900 – 1200 м над уровнем моря.

В наших опытах обнаруженные ЭН были несколько многочисленнее ИН. У крыс выдох является активным процессом, что обусловлено относительно малым диаметром воздухоносных путей и высокой упругостью грудной клетки. Поэтому у этих животных область локализации ЭН в продолговатом мозгу заметно больше, чем область ИН [13].

В нашем электрофизиологическом исследовании выявилась различная резистентность активности нейронов ДЦ продолговатого мозга по отношению к гипоксии. В частности, было установлено, что ИН несколько более устойчивы к гипоксическому воздействию, чем ЭН, а в пределах совокупности ИН нейроны раннего и полного типов (особенно раннего) наиболее резистентны. Очевидно, у разных видов нейронов процесс нарастания восстановительного эквивалента при кислородном голодании происходит неодинаково, что и отражает степень устойчивости или уязвимости тех или иных нейронов к гипоксии [9].

На первой стадии гипоксического воздействия происходило углубление и учащение дыхательных движений, что было направлено на компенсацию кислородного дефицита и сохранение газового гомеостаза организма. Видимо, сравнительно более высокая устойчивость ИН к гипоксии отражается и на характеристиках внешнего дыхания – более устойчивой при нарастании гипоксии оказывается

фаза вдоха. Изменения дыхательного ритма происходили в основном за счет изменений характеристик выдоха. Это, вероятно, связано с более слабым механизмом сетевого самовозбуждения в экспираторной популяции нейронов ДЦ по сравнению с инспираторной [14]. Ряд авторов указывали, что гипоксическая стимуляция дыхания сопровождается укорочением длительности рефлекторного вагусного торможения инспирации. Влияния, поступающие от каротидных хеморецепторов и облегчающие инспираторную активность, ослабляют тормозное действие от рецепторов растяжения легких [15, 16]. Такое взаимодействие может быть одним из факторов, определяющих укорочение выдоха в условиях развивающейся гипоксии.

В фазе интенсивной гипоксии (7500–8000 м), когда $pO_2 = 64–58$ мм рт. ст., мы наблюдали резкое угнетение, а иногда и полное торможение циклической импульсной активности всех подгрупп нейронов ДЦ. Такие изменения ряд авторов связывают с резким увеличением (иногда в сотни раз) количества ГАМК в мозгу, развитием нарушений структурной организации клеточных мембран и нарушениями функции калий-натриевого насоса [6, 17–19].

В целостной ЦНС, где каждый нейрон имеет множество синаптических связей с различными афферентными источниками и другими клетками, генерация импульсной активности обусловлена прежде всего синаптическими взаимодействиями и связана с активными процессами, требующими определенных затрат энергии и кислорода. Итогом воздействия любого из видов гипоксии является истощение запасов макроэргических соединений в тканях. При гипоксии мозга значительно изменяется химический состав тканевой жидкости, ликвора и крови в структурах продолговатого мозга, что существенно влияет на метаболизм нейронов ДЦ [7].

Как выяснилось, в условиях гипоксии ГАМК обладает явным нейропротекторным действием на клеточном уровне. Усиленный выброс ГАМК при гипоксии приводит к угнетению активности нервных клеток и тем самым к сохранению запасов в них макроэргических соединений, что повышает их выживаемость в условиях гипоксического дефицита энергии [19].

На «высоте» 7000–8000 м на фоне сильного гипоксического торможения импульсной активности нейронов порой было трудно установить корреляцию между электрической активностью исследуемых нейронов ДЦ и суммарным эффектом их деятельности – внешним дыханием. Последний

процесс (внешнее дыхание), являясь интегральным показателем активности дыхательной системы, формируется на основе функциональной активности не единичного нейрона, а множества нейронов ДЦ ствола мозга [20].

После “спуска” животных и возвращения их в нормальные условия кислородного снабжения восстановление импульсной активности нейронов ДЦ происходило неодинаково. Среди респираторных нейронов раньше всех восстанавливали активность ИН (в частности, полные и ранние), причем степень такого восстановления была выше, чем у ЭН. Восстановление в наибольшей степени запаздывало у переходных нейронов (И-ЭН и Э-ИН). Нередко после “спуска” животных в нормальные условия кислородного снабжения эти нейроны еще продолжали генерировать одиночные редкие импульсы, что не соответствовало их исходному паттерну активности. Лишь спустя 20–25 мин их фоновая импульсация восстанавливалась в той или иной степени. В исследованиях Сафонова и соавт. [6] также было отмечено, что при возобновлении дыхания первыми восстанавливали исходную залповую активность ИН, в то время как угнетение активности ЭН продолжалось. Причину такого различия в поведении ИН и ЭН в гипоксических условиях, вероятно, следует искать в метаболических особенностях и функциональной гетерогенности нейронов ДЦ. При вдохе в ЭН наблюдается хорошо выраженная гиперполяризация, в то время как такой сдвиг мембранного потенциала у ИН при выдохе выражен довольно слабо. Незначительность следовой гиперполяризации ИН указывает на то, что после каждого цикла инспирации данные нейроны в фазе торможения продолжают оставаться на каком-то определенном первоначальном уровне деполяризации. Это и может способствовать более высокой устойчивости импульсации ИН по сравнению с тем, что наблюдается у ЭН. Такая специфика дыхательных нейронов в определенной мере обусловлена их размерами и особенностями организации их мембран [6, 21].

В наших экспериментах отмечалась более высокая частота встречаемости полных нейронов по сравнению с таковой ранних и поздних, причем и ИН, и ЭН. О подобной особенности сообщалось и ранее [7, 14, 22]. Специфические свойства мембран этих нейронов, очевидно, связаны с их определенным положением в респираторной генераторной сети и выполнением определенной роли в единой системе нейронов ДЦ [6, 7].

Наблюдавшаяся нами несколько более высокая резистентность всей совокупности ИН к гипоксическому воздействию по сравнению с таковой ЭН, а внутри популяции ИН – наибольшая устойчивость ранних и полных нейронов особенно наглядно проявлялись во второй фазе гипоксии. Основным механизмом различной устойчивости нейронов к кислородному голоданию, вероятно, связан с неодинаковой степенью уменьшения содержания кальция, связанного с мембранами внутриклеточных органелл [9, 23, 24]. Некоторые авторы [18, 29] упоминали, что значительная часть ранних ИН более резистентны к недостатку Ca^{2+} в отличие от других инспираторных единиц. Подобные факты, однако, не исключают и иных толкований. По данным других авторов [25, 26], эта особенность объясняется тем, что ГАМК, будучи основным тормозным медиатором в очаге действия гипоксии, в неодинаковой степени угнетает активность отдельных подгрупп ЭН и ИН. Упомянутые авторы считают, что устойчивость ИН является отражением деятельности защитных механизмов дыхательного генератора, ограничивающих накопление ГАМК в условиях гипоксии [19, 25]. По мнению Рихтера [27], именно ранние ИН являются ритмзадающими нейронами в ДЦ. Вероятно, как раз тем, что ранние ИН являются запускающими нейронами, а полные нейроны ДЦ в основном лишь поддерживают заданный ритм дыхания, и оправдана более высокая устойчивость ИН к гипоксии по сравнению с таковой других нейронов бульбарного ДЦ [28, 29].

Помимо описанных нами типов инспираторной и экспираторной активности, нам в относительно редких случаях удалось зарегистрировать активность нейронов переходного типа (И-ЭН, Э-ИН), а также активность нейронов с непрерывной импульсацией, лишь усиливающейся во время фазы вдоха или выдоха. Этим нейронам приписывают особую функцию – облегчение перехода между респираторными фазами, считая, что только с их участием возможна стабильная генерация автономного ритма [7, 12]. В силу малочисленности данных нейронов мы не можем с полной уверенностью говорить об особенностях их активности в условиях гипоксии. Однако можно отметить, что указанные нейроны оказались наиболее ранимыми при гипоксическом воздействии (это упоминалось и другими авторами [6]). Интересно, что в период тяжелой гипоксии активность нейронов переходного типа трансформировалась в “фазную”, причем в большинстве случаев наблюдалась тенденция к смещению максимума

частоты их импульсации в фазу инспирации.

Результаты нашего исследования дают основание полагать, что контроль респираторной функции в условиях гипоксии в значительной мере обеспечивается благодаря определенной функциональной гетерогенности нейронной организации бульбарного ДЦ, определяющей последовательное возбуждение и торможение клеток, различающихся по характеристикам фазной активности, и сохранность ритмической организации импульсации ряда единиц, особо важных для поддержания периодичности респираторных команд, которые посылаются к исполнительным механизмам. Сложная мозаичная структура и взаимоотношения этих нейронов и создают определенные гарантии для поддержания газового гомеостаза организма в экстремальных условиях кислородного голодания.

Исследования были проведены в соответствии с положениями Международной конвенции по защите животных, которых используют в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также согласно положениям Комитета по биоэтике Ереванского государственного университета.

Авторы настоящей статьи – Н. Ю. Адамян и М. А. Карапетян – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Н. Ю. Адамян¹, М. А. Карапетян¹

АКТИВНІСТЬ РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЙ НЕЙРОНІВ БУЛЬБАРНОГО ДИХАЛЬНОГО ЦЕНТРУ ЩУРІВ У ДИНАМІЦІ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

¹Єреванський державний університет (Республіка Вірменія).

Резюме

Дослідження присвячене з'ясуванню участі різних груп інспіраторних та експіраторних нейронів (ІН та ЕН відповідно) бульбарного дихального центру (ДЦ) щурів у регуляції дихання в умовах гіпобаричної гіпоксії. Дані умови створювались у лабораторній барокамері і відповідали підйому на висоти до 8000 м. На початку "підйому" при тиску, який відповідав висоті 4000–5000 м, зниження рО₂ у вдихуваному повітрі до 98–85 мм рт. ст. зумовлювало підвищення частоти імпульсної активності нейронів. У фазі інтенсивної гіпоксії, на "висоті" 7500–8000 м (рО₂ = 64–58 мм рт. ст.), активність бульбарних дихальних нейронів різко пригнічувалась. Активність ІН та ЕН на різних стадіях гіпоксії істотно розрізнялась; ІН демонстрували відносно вищу стійкість до гіпоксії. Серед підгруп цих одиниць «ранні» та «повні» ІН виявилися більш стійкими до кисневої недостатності. Після

“спуску” тварин і відновлення нормального атмосферного тиску показники активності бульбарних респіраторних нейронів поверталися до вихідних значень.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. А. Агаджанян, А. Н. Кислицын, “Гипоксические, гипокапнические и гиперкапнические состояния”, в кн.: *Горный климат, спорт и здоровье*, под ред. М. А. Медведева, А. Е. Северина, ОАО “СП”, Москва, Сочи (2005).
2. К. Ф. Законщиков, *Адаптация. Гипоксия*, Здоровье, Москва (1996).
3. M. Giverts, W. Colucci, and E. Braunwald, “Clinical aspects of heart failure: high-output failure; pulmonary edema,” in: *A Textbook of Cardiovascular Medicine, Heart Diseases*, E. Braunwald, D. Zipes, and P. Libby (eds.), W. B. Saunders Co (2001), pp. 534-561.
4. A. A. Galoyan, J. S. Sarkisian, T. K. Kipriyan, et al., “Comparison of the protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexametazone,” *Neurochem. Res.*, **25**, No. 12, 1567-1578 (2000).
5. A. A. Galoyan, J. S. Sarkisian, T. K. Kipriyan, et al., “Protective effect of a new hypothalamic peptid against cobra venom and trauma-induced neuronal injury,” *Neurochem. Res.*, **26**, No. 8, 1023-1038 (2001).
6. В. А. Сафонов, В. Н. Ефимов, А. А. Чумаченко, *Нейрофизиология дыхания*, Медицина, Москва (1980).
7. В. А. Сафонов, *Человек в воздушном океане*, Наука, Москва (2006).
8. Ю. М. Попов, *Компартментно-кластерный анализ синергизма структур дыхательного центра в реализации афферентных влияний*, Автореф. дисс. докт. биол. наук, Сургут (2008).
9. М. О. Самойлов, *Реакция нейронов мозга на гипоксию*, Наука, Ленинград (1985).
10. О. С. Сергеев, “Реакция дыхательных нейронов крысы на гипоксический стимул”, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **81**, № 1, 48-55 (1995).
11. А. В. Вальдман, А. А. Грантынь, Г. А. Денисов, “Нейрофармакология и физиология центральной регуляции дыхания”, в кн.: *Нейрофармакология процессов центрального регулирования*, под ред. А. В. Вальдмана, Ленинград (1969), с. 405-476.
12. И. Г. Власова, Н. А. Агаджанян, “Индивидуальная устойчивость к гипоксии организма и нервной клетки”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **118**, № 11, 454-457(1994).
13. О. С. Сергеев, М. А. Гарсия, А. Ф. Баядарес, “Дыхательные нейроны в продолговатом мозгу крыс”, *Физиол. журн. СССР*, № 2, 262-267 (1975).
14. И. С. Бреслав, В. Д. Глебовский, *Регуляция дыхания*, Наука, Ленинград (1981).
15. W. S. Cherniack, N. T. Stanly, and P. G. Tuteur, “Effect of long volume change on respiration drive during hypoxia and hypercapnia,” *J. Appl. Physiol.*, **35**, No. 5, 635-641 (1973).
16. M. J. Joyner and B. D. Johnson, “Iron lung? New ideas about hypoxic pulmonary vasoconstriction,” *J. Physiol.*, **586**, No. 24, 5837-5839 (2008).
17. Н. В. Саноцкая, Д. Д. Мациевский, М. А. Лебедева,

- “Влияние пикротоксина на устойчивость организма к острой гипоксии”, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **45**, № 2, 136-140 (2008).
18. В. Ю. Шанин, *Патофизиология*, ЭЛБИ-СПб., СПб. (2005).
19. И. А. Тараканов, В. А. Сафонов, “Сравнительный анализ изменения дыхания и системного кровообращения у кошек и крыс при активировании ГАМК-рецепторов”, *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **84**, № 4, 300-308 (1998).
20. T. Hori, “Facilitation and inhibition of the medullary respiratory neurons,” *Jpn. J. Physiol.*, **16**, No. 2, 436-449 (1966).
21. F. Kreuter, D. W. Richter, H. Camerer, and R. Senekowitsch, “Morphological and electrical description of medullary respiratory neurons of the cat,” *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.*, **372**, No. 1, 7-16 (2004).
22. Л. Б. Нерсесян, *Супрабульбарные и нейрохимические механизмы регуляции активности дыхательных нейронов продолговатого мозга*, Автореф. дисс. докт. биол. наук, Ереван (1995).
23. W. L. Dunin-Barkowski, A. L. Escobar, A. T. Lovering, and J. M. Orem, “Respiratory pattern generator model using Ca⁺⁺-induced Ca⁺⁺ release in neurons shows both pacemaker and reciprocal network properties,” *Biol. Cybern.*, **89**, No. 4, 274-288 (2003).
24. C. Zavala-Tecuapetla, M. A. Aguilera, J. J. Lopez-Guerrero, et al., “Calcium-activated potassium currents differentially modulate respiratory rhythm generation,” *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 2871-2884 (2008).
25. Г. Н. Крыжановский, И. А. Тараканов, В. А. Сафонов, “Участие ГАМК-эргической системы мозга в формировании дыхательного ритма”, *Физиол. журн. СССР*, **7**, № 11, 13-27 (1993).
26. M. Zhang, K. Clarke, H. Zhong, et al., “Postsynaptic action of GABA in modulating sensory transmission in cultures of rat carotid body via GABA receptors,” *J. Physiol.*, **587**, No. 2, 329-345 (2009).
27. D. W. Richter, K. Ballanyi, and S. W. Schwarzacher, “Mechanisms of respiratory rhythm generation,” *Current Opin. Neurobiol.*, **281**, 788 (1992).
28. F. Pena, “Contribution of pacemaker neurons to respiratory rhythms generation *in vitro*,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, **605**, 114-118 (2008).
29. M. Thoby-Brisson and J. M. Ramirez, “Identification of two types of inspiratory pacemaker neurons in the isolated respiratory neural network of mice,” *J. Neurophysiol.*, **86**, 104-112 (2001).