

Активность дорсо-медиальных медуллярных нейронов и электрофизиологические свойства сердца при болевом воздействии

В опытах на 20 крысах, было продемонстрировано, что для нейронов дорсо-медиальных отделов продолговатого мозга (область ядер солитарного тракта) характерно наличие взаимосвязи между ноцицептивно-индуцированными изменениями частоты разрядов, степени стереотипности относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности и изменениями предсердных (длительность интервала PQ, дисперсия амплитуды и длительности зубца P, дисперсия длительности интервала PQ) и некоторых желудочковых (амплитуда и дисперсия амплитуды зубца T) показателей ЭКГ.

Ключевые слова: продолговатый мозг, нейроны, ЭКГ, боль.

Механическое болевое воздействие на соматические ноцицепторы приводит к характерным изменениям функциональной организации активности нейронов в дорсо-медиальных отделах продолговатого мозга [10]. Поскольку, действие болевого фактора зачастую увеличивает риск аритмий сердца, особенно у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, то это позволяет предположить, что при влиянии болевого фактора могут происходить изменения не только работы сердца, но и электрофизиологических свойств миокарда.

Целью данного раздела явилось изучение возможной взаимосвязи изменений электрофизиологических свойств сердца с некоторыми показателями активности нейронов дорсо-медиальных отделов продолговатого мозга при болевом воздействии на соматические ноцицепторы.

Материалы и методы

Опыты проводились на 20 беспородных крысах (самцы, масса 290-350 г, возраст 6-7 месяцев), анестезированных внутрибрюшинным введением уретана (1.0 г/кг). Температура тела поддерживалась в пределах $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ с помощью портативного электрообогревателя и теплоизоляции животного. Эвтаназия животных после опыта осуществлялась декапитацией под наркозом. Все хирургические и экспериментальные процедуры над животными проводились в соответствии с требованиями комиссии БГМУ по использованию животных в учебном процессе и экспериментах.

Координаты регистрируемых областей продолговатого мозга выбирались по стереотаксическому атласу - 12.0 мм каудальнее от Брегма, 1.5 мм в. 1 мм от поверхности мозга, что соответствует расположению ядер солитарного тракта. Мультинейронная активность записывалась с помощью остеклованных вольфрамовых микроэлектродов с сопротивлением 8-9 МОм (которые были изготовлены по технологии описанной Азевым О. А. [1]). Латеральнее сагитального шва и 5.7-

Активный электрод подводился к месту регистрации стереотаксическим аппаратом. Индифферентный электрод в виде стальной пункционной иглы помещался в мышцу головы животного.

Далее сигнал от микроэлектродов фильтровался (диапазон 200 - 10000 Гц), усиливался в 1000 раз, оцифровывался с частотой дискретизации 22050 и хранился на винчестере персонального компьютера. Автоматическая детекция и сортировка спайков осуществлялась авторской программой.

Синхронная запись электрокардиограммы осуществлялась во втором стандартном отведении. Сигнал от электродов фильтровался (диапазон 1.6 -100 Гц), усиливался, оцифровывался и также хранился на винчестере персонального компьютера. Последующая обработка ЭКГ включала определение времени появления зубцов R. Далее рассчитывали амплитуда зубцов P, R, T, длительность зубца P, интервала PQ, комплекса QRST [8, 9]. и зубца

Механическое болевое воздействие осуществлялось в виде щипкового (pinch) воздействия надпороговой постоянной интенсивности на подошву задней контрлатеральной конечности животного. Для болевого воздействия использовалась небольшая прищепка с приклеенным внутри тупым шипиком. Давление на ткани при болевом воздействии было равным 2Н/мм² [3].

Регистрация мульти-нейронной активности и электрокардиограммы проводилась по 3-5 минуты при функциональном покое, при нанесении ложно-болевого стимула, представляющего собой небольшой кусочек ваты, и при нанесении истинно-болевого щипкового воздействия.

В конце опыта проводилась идентификация места локализации микроэлектрода, как нами было описано ранее [10].

Временные взаимосвязи между активностью нейронов и деятельностью сердца выявлялись с помощью кардио-нейронных гистограмм, описанных в литературе как cardiac-cycle triggered или post-event-time histograms. Данные гистограммы позволяют выявлять в активности нейронов паттерны разрядов, относящиеся к деятельности сердца (cardiac rhythmic discharge patterns) [4]. Принцип построения этих гистограмм тот же, что и для кросскоррелограмм [7]. Ширина бина на гистограммах принималась за 10мс, а временной диапазон - 1с.

Наличие и стереотипность относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности определялось с помощью сериальной корреляции данных кардио-нейронных гистограмм, что позволяло выявлять повторяемый паттерн и получать количественное значение однотипности в его воспроизведении. При этом сериальный коэффициент i -го порядка рассчитывался как корреляционный коэффициент $R(i)$ между $X(1, \dots, n-k)$ и $X(1+i, \dots, n-k+i+1)$. Где X – вектор значений n бинов гистограммы, k – максимальный порядок сериальной корреляции, который принимался равным 20, i – порядок рассчитываемого сериального коэффициента корреляции. Сериальный коэффициент корреляции первого порядка $R(1)$ представляет собой единичную скалярную величину, дающую меру корреляции бинов первого порядка, т.е. корреляции между смежными бинами V_j и V_{j+1} на гистограмме. Сериальный коэффициент второго порядка $R(2)$ дает меру корреляции между интервалами V_j и V_{j+2} , третьего порядка $R(3)$ – между интервалами V_j и V_{j+3} и т.д. Последовательный ряд сериальных коэффициентов корреляции возрастающего порядка определяется как сериальная коррелограмма [2].

Ошибка сериальных коэффициентов корреляции рассчитывалась общепринятым способом по формуле $S(i) = (1 - (R(i))^2) / ((n - k - 1) \cdot 0.5)$ [3].

Результаты и обсуждение

В двадцати опытах, для 46 нейронов изучалась с помощью критерия χ^2 по четырехпольной таблице взаимосвязь между изменениями значений частоты нейронных разрядов и изменениями средних значений, равно как и дисперсии, показателей ЭКГ. Значения χ^2 представлены в таблице 1.

Также вычислялся критерий χ^2 по четырехпольной таблице между изменениями величины стереотипии относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности и изменениями средних значений, а также дисперсии показателей ЭКГ, значения χ^2 представлены в таблице 2. Результаты, приведенные в таблицах, свидетельствуют о том, что имеется корреляционная взаимосвязь между изменениями частоты нейронных разрядов или стереотипности относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности в дорсо-медиальных отделах продолговатого мозга и изменениями предсердных показателей ЭКГ (длительность PQ, дисперсия амплитуды и длительности P, дисперсия длительности интервала PQ)

Таблица 1

Значение χ^2 изменений частоты нейронных разрядов и показателей ЭКГ при болевом воздействии

	Показатель ЭКГ								
	ЧСС	sdr, rmssd	Ампл. P	Ампл. R	Ампл. T	Длит. P	Длит. PQ	Длит. QRS	Длит. T
Средние значения показателей ЭКГ	1.75	1.25, 1.75	0.33	0.001	3.26 ($p < 0.1$)	1.36	2.86 ($p < 0.1$)	0.30	9.59 ($p < 0.01$)
Дисперсия показателей ЭКГ	-	-	3.68 ($p < 0.1$)	0.002	4.91 ($p < 0.05$)	7.91 ($p < 0.01$)	2.79 ($p < 0.1$)	1.08	0.59

Таблица 2

Значение χ^2 изменений величины стереотипии относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности и показателей ЭКГ при болевом воздействии

	Показатель ЭКГ								
	ЧСС	sdr, rmssd	Ампл. P	Ампл. R	Ампл. T	Длит. P	Длит. PQ	Длит. QRS	Длит. T
Средние значения показателей ЭКГ	1.38	0.45, 1.38	0.10	0	0.81	0.81	3.82 ($p < 0.1$)	0.08	0.78
Дисперсия показателей ЭКГ	-	-	0.96	0.79	0.12	16.0 ($p < 0.01$)	0.10	0.10	0.83

и некоторых желудочковых показателей (амплитуда и дисперсия амплитуды зубца Т) при болевом воздействии на соматические ноцицепторы.

Ядра солитарного тракта являются ключевой областью ствола мозга, опосредующей реализацию гомеостатических кардио-васкулярных рефлексов, в частности, увеличение ЧСС в ответ на болевую стимуляцию [6]. Считается, что при болевом воздействии происходит активация ГАМК-ергических интернейронов в ядрах солитарного тракта. Часть данных ГАМК-ергических нейронов тормозит нейроны ядер солитарного тракта, проецирующие свои аксоны к мотонейронам вагуса, влияющим на сердце. Другая часть ГАМК-ергических интернейронов действуют на нейроны ядер солитарного тракта, дающим проекции к симпатическим преганглионарным нейронам, влияющим на сердце. Таким образом, в ядрах солитарного тракта имеется два пула ГАМК-ергических нейронов, отдельно влияющих на симпатический и парасимпатический компоненты барорефлекторной дуги [5, 6].

Однако наряду с выявленными фактами ослабления влияния парасимпатического эффекторного звена при реализации барорефлекторной реакции (ослабление физической активности), в условиях болевого воздействия на соматические ноцицепторы установлено также усиление тонической активности вагуса. Это может быть связано с тем, что афферентная импульсация от соматических ноцицепторов влияет на нейроны моторных ядер вагуса не только опосредованно, посредством торможения ГАМК-ергическими интернейронами активности выходных нейронов, получающих импульсацию от барорецепторов и активирующих нейроны моторных ядер вагуса. Возможно, имеются возбуждающие проекции от спинальных нейронов, получающих ноцицептивную афферентацию, к нейронам моторных ядер вагуса [6].

В данном исследовании отмечалось отсутствие существенной корреляционной взаимосвязи между активностью изучаемых нейронов и изменениями ЧСС и показателей variability ритма сердца в условиях болевого воздействия. Однако, ранее нами было показано, что при болевом воздействии на соматические ноцицепторы происходит существенное увеличение как ЧСС, так и показателей variability ритма сердца, что согласуется с результатами других научных исследований. При этом, также отмечается обратная взаимосвязь характера изменения ЧСС и показателей variability ритма сердца SDRR и RMSSD от их исходного значения. Т.е., если величина данных показателей была выше среднего значения, то при болевом воздействии происходит ее уменьшение и наоборот [6]. Таким образом, возможно, применение в проведенном исследовании микроэлектродов со специфическими характеристиками (диаметр 10 мкм, сопротивление 7-8 МОм), отбор регистрируемых групп нейронов по возможности отчетливого выделения в одном спайковом ряде потенциалов 2-3 нейронов, приводило к тому, что в процессе опыта

регистрировалась активность особой популяции нейронов дорсо-медиальных отделов продолговатого мозга. Данные нейроны, вероятно, взаимодействовали и/или являлись составной частью тормозной нейронной сети дорсо-медиальных отделов продолговатого мозга. Активность этих нейронов, по-видимому, влияла не на изменение фазической активности вагуса, ведущей к изменению ЧСС (поскольку не было выявлено корреляционной связи между изменением активности изученных нейронов и изменением ЧСС), а на изменение тонической вагусной активности и также, вероятно, на изменение активности ядер симпатического отдела вегетативной нервной системы (поскольку определялась также корреляционная связь между изменением нейронной активности и изменением некоторых желудочковых показателей ЭКГ). Это проявлялось сдвигом электрофизиологических свойств сердца. Причем, поскольку предсердия имеют как парасимпатическую, так и симпатическую иннервацию, то их электрофизиологические свойства менялись более выражено по сравнению с желудочками, которые имеют преимущественно только симпатическую иннервацию. Представленные данные, по-видимому, позволяют предположить, что отклонение предсердных и некоторых желудочковых (амплитуда и дисперсия амплитуды зубца Т) показателей ЭКГ при тестовых болевых воздействиях, вероятно, могут быть полезными в качестве периферического коррелята состояния активности дорсо-медиальных медуллярных нейронов.

Выводы

Имеется взаимосвязь между ноцицептивно-индуцированными изменениями частоты нейронных разрядов, степени стереотипности относящегося к деятельности сердца паттерна модуляции нейронной активности в дорсо-медиальных отделах продолговатого мозга и изменениями предсердных (длительность интервала PQ, дисперсия амплитуды и длительности зубца P, дисперсия длительности интервала PQ) и некоторых желудочковых (амплитуда и дисперсия амплитуды зубца Т) показателей ЭКГ

Литература

1. Азев, О. А. Метод изоляции стеклом вольфрамовых микро-электродов / О. А. Азев // Весці Нацыянальнай Акадэміі навук Беларусі. 2003. № 1. С. 42–44.
2. Урбах, В. Ю. Биометрические методы / В. Ю. Урбах. М.: Наука, 1964. 417 с.
3. Le Bars, D. Animal Models of Nociception / D. Le Bars, M. Gozariu, S. W. Cadden // Pharmacological Reviews. 2001. Vol. 53, № 4. P. 597–652.

4. Lambertz, M. Cardiac rhythmic patterns in neuronal activity related to the firing rate of the neurons: II. Amygdala neurons of cats / M. Lambertz, G. Schulz, P. Langhorst // Journal of Autonomic Nervous System. 1995. Vol. 51, № 2. P. 165–173.

5. Boscan, P. Somatic nociception activates NK1 receptors in the nucleus tractus solitarii to attenuate the baroreceptor cardiac reflex / P. Boscan, S. Kasparov, J. F. R. Paton // European Journal of Neuroscience. 2002. Vol. 16. P. 907–920.

6. Boscan, P. The nucleus of the solitary tract: an integrating station for nociceptive and cardiorespiratory afferents / P. Boscan, A. E. Pickering, J. F. R. Paton // Experimental Physiology. 2002. Vol. 87, № 2. P. 259–266.

7. Perkel, D. H. Neuronal spike trains and stochastic point processes. Simultaneous spike trains / D. H. Perkel, G. L. Gerstein, G. P. Moore // Biophysics. 1967. Vol. 7. P. 419–440.