

# Влияние гипоксии и гиперкапнии на импульсную активность нейронов узлового ганглия

С.Д.Михайлова<sup>1</sup>, Т.М.Семущкина<sup>1</sup>, А.В.Соколов<sup>1</sup>, Г.И.Сторожаков<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет имени Н.И.Пирогова, НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы, Москва (зав. лабораторией – проф. С.Д.Михайлова);

<sup>2</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета, Москва (зав. кафедрой – акад. РАМН, проф. Г.И.Сторожаков)

Целью настоящего исследования явилось изучение импульсной активности нейронов узлового ганглия при гипоксии и гиперкапнии. В острых опытах на кошках микроэлектродным методом была изучена реакция нейронов узлового ганглия на снижение напряжения  $O_2$  и повышение напряжения  $CO_2$  в крови. Изменение импульсной активности кардиоваскулярных нейронов при вдыхании гипоксической и гиперкапнической газовых смесей происходило только с изменением гемодинамических показателей. Интегративные нейроны изменяли импульсную активность с уменьшением напряжения  $O_2$  и повышением напряжения  $CO_2$  в крови до изменения гемодинамики.

**Ключевые слова:** импульсная активность, нейроны, узловатый ганглий, гипоксия, гиперкапния

## Influence of hypoxia and hypercapnia on impulse activity of nodular ganglion neurons

S.D.Mikhaylova<sup>1</sup>, T.M.Semushkina<sup>1</sup>, A.V.Sokolov<sup>1</sup>, G.I.Storozhakov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.I.Pirogov Russian State Medical University, Cardiovascular System Pathology Research Laboratory, Moscow (Head of the Laboratory – Prof. S.D.Mikhaylova);

<sup>2</sup>N.I.Pirogov Russian State Medical University, Department of Hospital Therapy №2 of Medical Faculty, Moscow (Head of the Department – Corr. Member of RAMS, Prof. G.I.Storozhakov)

The aim of the investigation was to study the impulse activity of nodular ganglion neurons at hypoxia and hypercapnia. In acute experiments on cats by microelectrode method there were studied the reactions of nodular ganglion neurons on reduction of  $PO_2$  and increase of  $PCO_2$  in blood. Changes in impulse activity of cardiovascular neurons by inhalation of hypoxic and hypercapnic gas mixture occurred only with changes in hemodynamic parameters. Activity of integrative neurons changed impulse activity with decreasing of  $PO_2$  and increase of  $PCO_2$  in blood before hemodynamic changes.

**Key words:** impulse activity, neurons, nodular ganglion, hypoxia, hypercapnia

Известно, что гипоксия приводит к истощению резервов кислородного обеспечения клеток органов и тканей, что ведет к нарушению функций митохондрий, увеличению проницаемости внутренних мембран для  $Ca^{2+}$  и других ионов, а также к повреждению ключевых ферментов аэробных обменных процессов. Наиболее чувствительными к гипоксии являются нервные клетки, время переживания которых от 3 до 6 мин [1]. При гипоксических состояниях, которые, как правило, сопровождаются развитием гиперкап-

нии, нарушается возбудимость нейронов, угнетаются синтетические процессы, ослабляется или прекращается аксонный транспорт, тормозится образование катехоламина, ацетилхолина, серотонина и других биологически активных веществ, включая опиоидные пептиды [2–6].

При гипоксии нарушения в клетках сердца наступают через 30 мин [1]. Изучению местных процессов, протекающих в самом сердце, посвящено большое количество работ [7–9], в то время как афферентная информация, поступающая от миокарда в центральную нервную систему, требует дальнейшего изучения. Для регистрации афферентной импульсации от сердца и других органов обычно применяется один из трех известных способов:

- 1) отведение биопотенциалов от целого нервного ствола;
- 2) отведение биопотенциалов от периферического отрезка нерва;

### Для корреспонденции:

Михайлова Софья Давыдовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-2188

Статья поступила: 19. 03.2010 г., принята к печати 23.11.2010 г.

3) отведение биоэлектрической активности от нервных волокон, выделяемых путем расщепления целого нервного ствола.

Использование специальных электродов и различных биологических клеев позволяет достаточно долго записывать активность целого нервного ствола как в остром, так и в хроническом эксперименте. Однако в этом случае одновременно регистрируются сигналы, поступающие в центральную нервную систему с периферии, и сигналы от центральной нервной системы к исполнительным органам. Как известно, дифференцировать их друг от друга практически невозможно.

Определенные преимущества дает регистрация биопотенциалов от периферического отрезка нерва. В этом случае исключаются сигналы к исполнительным органам. Однако, как и при отведении от целого нервного ствола, в этом случае не исключается суммарная активность нервных волокон, несущих информацию от самых различных органов и систем. Кроме того, перерезка нерва сопряжена с частичной денервацией исследуемых органов, и, следовательно, в какой-то мере с возможными нарушениями его функции.

Классический метод регистрации активности одиночных нервных волокон позволяет отводить биопотенциалы, поступающие в центральную нервную систему от какого-то одного внутреннего органа. Следует отметить, что при достаточно бережном обращении этим способом удается регистрировать активность не только миелинизированных, но и немиелинизированных нервных волокон. Вместе с тем, этот способ, как и предыдущий, включает перерезку нервных волокон со всеми вытекающими отсюда последствиями.

В отличие от перечисленных, способ регистрации импульсной активности нейронов узлового ганглия позволяет провести анализ импульсной активности на уровне отдельного чувствительного нейрона в условиях полностью сохраняемой как двигательной, так и чувствительной иннервации сердца [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение импульсной активности нейронов узлового ганглия при гипоксии и гиперкапнии.

### Материалы и методы

Опыты поставлены на 51 кошке обоего пола массой 3–4 кг, наркотизированных нембуталом (40 мг/кг внутривенно). Опыты проводились в условиях искусственного дыхания с помощью аппарата Вита-1 с целью исключения изменения дыхания при изменении состава вдыхаемого воздуха. После торакотомии вскрывали перикард, подводили лигатуру под огибающую ветвь левой коронарной артерии. Кошку помещали в стереотаксический аппарат спиной вниз. Узловатый ганглий обнажали с помощью парасагитального разреза, проходящего через кожу, шейную фасцию, соединительную ткань, соединяющую *m. sternohyoideus* и *m. mastoideo-hymerale*. Узел освобождали от соединительнотканной капсулы и помещали на изолирующую подставку, отделяющую его от сонной артерии. С целью разрыхления плотной соединительной ткани, окружающей группы нейронов внутри узла, производили обработку его 0,17–0,25% раствором ацидин-пепсина в

физиологическом растворе [11]. Электрическую активность нейронов регистрировали внеклеточно стеклянными микроэлектродами, заполненными 2,5 М раствором KCl (сопротивление 7–10 Мом) с помощью истокового повторителя. Параллельно записывали давление в бедренной артерии, ЭКГ во II стандартном отведении и пневмограмму с помощью угольного датчика. Все процессы регистрировали на 4-канальном миографе фирмы «Медикор» и 4-канальном магнитографе SDR-41 фирмы «Нихон Коден».

Газовый состав крови определяли с помощью биологического микроанализатора фирмы «Раделкис». Для создания газовых смесей использовали  $N_2$ ,  $O_2$  и  $CO_2$  в баллонах, соединенных с аппаратом искусственного дыхания посредством системы дозиметров. Статистическую достоверность оценивали по критерию Стьюдента, критерию Пирсона и критерию знаков.

На проведение исследования получено разрешение Этического комитета Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова (протокол №93 от 09. 11. 2009 г.).

### Результаты исследования и их обсуждение

В первой серии экспериментов (10 опытов) была проанализирована импульсная активность нейронов узлового ганглия при гипоксии. При вдыхании гипоксической газовой смеси (5%  $O_2$  в азоте) на 5-й секунде от начала вдыхания напряжение  $O_2$  в крови понижалось на  $3,2 \pm 0,4$  мм рт. ст., а на 35-й секунде – на  $43 \pm 03$  мм рт. ст. от исходного ( $89,6 \pm 0,5$  мм рт. ст.). В это время не наблюдалось изменений артериального давления ( $127,8 \pm 13,83 / 93,8 \pm 13,31$  мм рт. ст.) и частоты сердечных сокращений ( $119,5 \pm 10,1$  ударов в мин). С 35-й секунды от момента воздействия артериальное давление повышалось на  $19,2 \pm 2,07 / 14,1 \pm 1,99$  мм рт. ст.

Было зарегистрировано 9 кардиоваскулярных нейронов, получающих информацию от рецепторов только сердечно-сосудистой системы, и 11 интегративных нейронов, получающих информацию от рецепторов как сердечно-сосудистой, так и дыхательной систем организма. На снижение напряжения  $O_2$  в крови кардиоваскулярные нейроны, как правило, не реагировали ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Изменение их импульсной активности отмечалось с 37-й секунды от начала вдыхания гипоксической газовой смеси с изменением гемодинамиче-

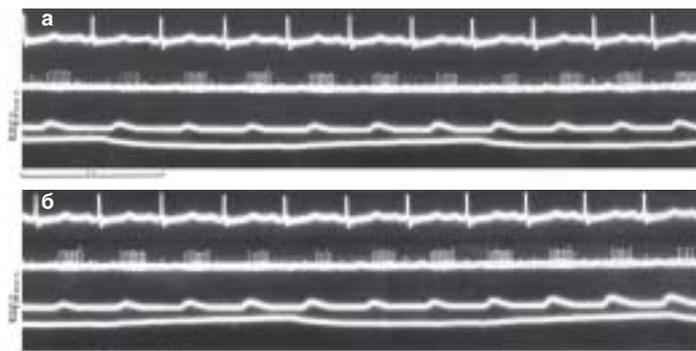


Рис. 1. Импульсная активность кардиоваскулярного нейрона при гипоксии. а – фоновая активность, б – активность на 19-й секунде от момента воздействия. Сверху вниз: ЭКГ, нейрограмма, давление в бедренной артерии, пневмограмма.

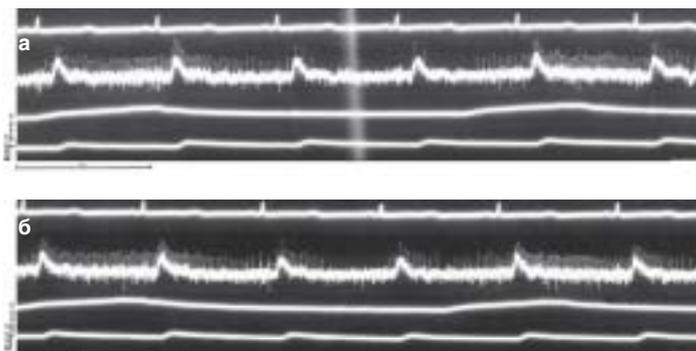


Рис. 2. Импульсная активность интегративного нейрона при гипоксии. а – фоновая активность, б – активность на 20-й секунде от момента воздействия. Сверху вниз: ЭКГ, нейрограмма, пневмограмма, давление в бедренной артерии.

ских параметров. Из 11 изученных интегративных нейронов на снижение  $O_2$  в крови прореагировали 6 нейронов до изменения гемодинамики. 3 нейрона уменьшили активность и 3 нейрона увеличили импульсную активность (рис. 2).

Далее была проанализирована импульсная активность нейронов узлового ганглия при гиперкапнии (15 опытов). При вдыхании гиперкапнической газовой смеси (увеличении  $CO_2$  во вдыхаемом воздухе на 8%) на 5-й секунде напряжение  $CO_2$  в крови увеличивалось на  $3,7 \pm 0,2$  мм рт. ст., на 35-й секунде – на  $19,5 \pm 0,3$  мм рт. ст. от исходного ( $28,9 \pm 1,1$  мм рт. ст.). До 35-й секунды не отмечалось изменений гемодинамических параметров (АД –  $132,7 \pm 5,89/89,3 \pm 7,5$  мм рт. ст.; ЧСС –  $121,8 \pm 11,87$  уд. в мин.). С 35-й секунды АД изменялось на  $15,9 \pm 1,05 / 10,7 \pm 1,15$  мм рт. ст.

Было зарегистрировано 8 кардиоваскулярных и 14 интегративных нейронов. Ни один кардиоваскулярный нейрон на гиперкапнию не изменил импульсной активности ( $p < 0,05$ ). Активность этих нейронов изменялась лишь с изменением АД и увеличением напряжения  $CO_2$  в крови (на  $19,5 \pm 0,3$  мм рт. ст.). Они одинаково часто увеличивали и уменьшали импульсную активность (рис. 3). Вместе с тем 11 интегративных нейронов, начиная с 5-й секунды от момента воздействия, на фоне увеличения напряжения  $CO_2$  в крови (на  $3,7 \pm 0,2$  мм рт. ст.) еще до изменения гемодинамических показателей уменьшали импульсную активность (рис. 4).

Таким образом, изменение импульсной активности кар-

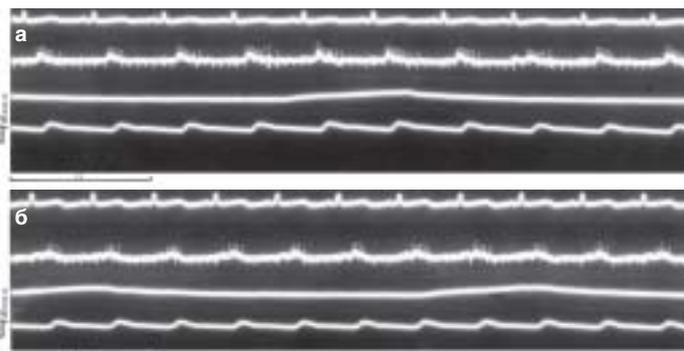


Рис. 3. Импульсная активность кардиоваскулярного нейрона при гиперкапнии. а – фоновая активность, б – активность на 37-й секунде от момента воздействия. Сверху вниз: ЭКГ, нейрограмма, пневмограмма, давление в бедренной артерии.

диоваскулярных нейронов при вдыхании животными гипоксической и гиперкапнической газовых смесей происходит только с изменением гемодинамических показателей, что свидетельствует о важной роли афферентной информации, поступающей к этим нейронам с механорецепторов сердечно-сосудистой системы. Интегративные же нейроны, получающие афферентную информацию с рецепторов не только сердечно-сосудистой, но и дыхательной системы, изменяли импульсную активность сразу с уменьшением напряжения  $O_2$  или увеличением напряжения  $CO_2$  в крови.

Известно, что изменение напряжения  $O_2$  и  $CO_2$  в крови приводит к изменению тонуса коронарных сосудов, что сопровождается изменением коронарного кровотока [12]. В связи с этим в следующей серии экспериментов (26 опытов) была изучена реакция нейронов узлового ганглия на пережатие коронарной артерии. Проанализирована импульсная активность 48 нейронов: 15 кардиоваскулярных и 33 интегративных. АД составляло  $124,7 \pm 9,58 / 88,4 \pm 8,42$  мм рт. ст., ЧСС –  $119,4 \pm 4,91$  уд. в мин. На пережатие коронарной артерии кардиоваскулярные нейроны, как правило, не реагировали ( $p < 0,05$ ) (рис. 5а). Изменения импульсной активности наблюдались лишь в тех случаях, когда пережатие коронарной артерии сопровождалось изменением АД. Интегративные нейроны, в отличие от кардиоваскулярных, изменяли импульсную активность уже на само пережатие коронарной артерии: в 30,3% опытов наблюдалось увеличение активности и в 27,3% – снижение ее (рис. 5б).

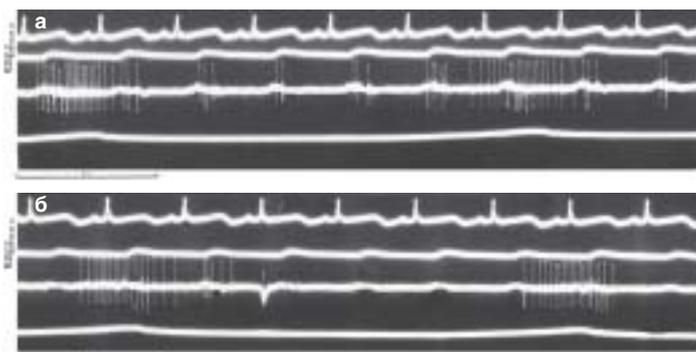


Рис. 4. Импульсная активность интегративного нейрона при гиперкапнии. а – фоновая активность, б – активность на 15-й секунде от момента воздействия. Сверху вниз: ЭКГ, давление в бедренной артерии, нейрограмма, пневмограмма.

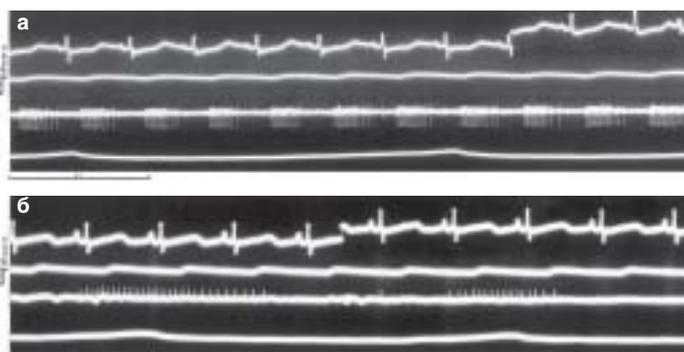


Рис. 5. Импульсная активность кардиоваскулярного (а) и интегративного (б) нейронов при пережатии коронарного сосуда. Сверху вниз: ЭКГ (смещение изолинии соответствует моменту воздействия), давление в бедренной артерии, нейрограмма, пневмограмма.

Результаты экспериментов этой серии свидетельствуют о том, что при пережатии коронарного сосуда только интегративные нейроны узлового ганглия изменяют импульсную активность, реакция же кардиоваскулярных нейронов наблюдается лишь при наличии изменений гемодинамических параметров. Сравнительный анализ характера изменений импульсной активности интегративных нейронов при гиперкапнии (только уменьшение активности) и пережатии коронарной артерии (одинаково часто и увеличение, и уменьшение активности) позволяет предположить, что эти нейроны могут получать афферентную информацию и с хеморецепторов сердечно-сосудистой системы.

### Заключение

Подытоживая полученные данные, можно прийти к заключению, что реакция кардиоваскулярных и интегративных нейронов как на изменение состава вдыхаемого воздуха, так и на само пережатие коронарного сосуда различна. Повидимому, при изменении напряжения газов в крови реакция именно интегративных нейронов, получающих информацию как от сердечно-сосудистой системы, так и дыхания, направлена на включение механизмов компенсации со стороны дыхательной системы. В то же время только кардиоваскулярные нейроны, получающие афферентную информацию с механорецепторов сердечно-сосудистой системы, включаются в механизмы компенсаторных реакций организма только с нарушением гемодинамики.

*Исследование выполнено в рамках перспективного направления развития «Профилактика, диагностика и лечение заболеваний, связанных с нарушением кровообращения и гипоксией» Национального исследовательского университета – РГМУ им. Н.И.Пирогова.*

### Литература

1. Михайлов В.В. – В кн.: Основы патологической физиологии. – М., 2001. – 703 с.
2. Brown G.C., Neher J.J. Inflammatory Neurodegeneration and Mechanisms of Microglial Killing of Neurons // Mol. Neurobiol. – 2010. – V.41. – № 2. – P.38 – 42.
3. 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. – № 2. – P.402–410.

4. Lopez-Barneo J., Pardal R., Ortega-Sáenz P. Cellular mechanism of oxygen sensing // Annu Rev Physiol. – 2001. – V.63. – P.259–287.
5. Cavaliere F., Masieri S. Opioids and mechanical ventilation // Curr. Drug Targets. – 2009. – № 10 (9). – P.816–825.
6. Schafer D.P., Jha S., Liu F. et al. Disruption of the axon initial segment cytoskeleton is a new mechanism for neuronal injury // J. Neurosci. – 2009. – Oct. – V.21. – № 29 (42). – P.13242–13254.
7. Lin J.S., Chen Y.S., Chiang H.S., Ma M.C. Hypoxic preconditioning protects rat hearts against ischaemia-reperfusion injury: role of erythropoietin on progenitor cell mobilization // J. Physiol. – 2008 – V.586 (23). – P. 5757–5769.
8. Niu T.S., Qi G.X., Fu P., Sun Y.X. Protective effects of hypoxia-inducible factor-1alpha on myocardial ischemia/reperfusion injury in rat and the role of protein kinase C in signal pathway // Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. – 2010. – V.22. – № 2. – P.101–104.
9. Cave A.C., Horowitz G.L., Apstein C.S. Can ischemic preconditioning protect against hypoxia-induced damage? Studies of contractile function in isolated perfused rat hearts // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1994. – V.26. – №11. – P.1471–1486.
10. Михайлова С.Д., Ромашина Н.В., Семушкина Т.М. Сторожаков Г.И. Микроэлектрфизиологический анализ импульсной активности различных типов нейронов узлового ганглия при внутривенном введении даларгина // Бюл. exper. Биол. и мед. – 2005. – Т.139. – № 3. – С.244–346.
11. Бебякова Н.А., Михайлова С.Д., Смирнов В.М., Семушкина Т.М. Способ регистрации биоэлектрической активности нервных ганглиев // Открытия и изобретения. – 1991. – № 16. – С.27.
12. Momen A., Mascarenhas V., Gahremanpour A. et al. Coronary blood flow responses to physiological stress in humans // Am.J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2009. – V.296. – № 3. – P.854–861.

### Информация об авторах:

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

Соколов Александр Викторович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник НИЛ патологии сердечно-сосудистой системы Российского государственного медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-2188

Сторожаков Геннадий Иванович, академик РАМН, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-2188