

Функциональное состояние структур головного мозга кроликов при действии гипербарических гелио- и азотно-кислородных смесей

У досліджах на кроликах досліджували дію гемо- і азотно-кисневих газових сумішей під підвищеним тиском на поведінкові і (ЕЕГ)-реакції, а також на зміни рівня збудливості різних структур головного мозку кроликів — фронтальної кори (ФК), мезенцефолічної ретикулярної формації (РФ) дорсальної області гіпокамку (ДГ) і хвостатого ядра (ХЯ). У відповідь на електростимуляцію в азотно-кисневому середовищі під тиском до 10 кгс/см² відбувалося пригнічення функціональної активності ФК і меншою мірою, РФ. У гемо-кисневому середовищі під тиском 40 кгс/см², навпаки, спостерігали значне збільшення збудливості всіх 4-х дослідних структур, особливо ДГ і ХЯ, яке прогресувало при подальшому збільшенні тиску до 100 кгс/см². Припускаємо, що порушення функціонального стану окремих структур головного мозку лежать в основі характерної симптоматики нервового синдрому високого тиску, зокрема, торемору і судорог.

Вступление

Физиологическое действие гипербарической газовой и водной среды человек стал испытывать сравнительно недавно при освоении глубин мирового океана, проведении подземных (кессонных) работ и при применении повышенных давлений с лечебными целями (гипербаротерапия). При этом погружение на каждые 10 м требует увеличения давления дыхательной смеси на 1 кгс/см². Применение воздушных (азотно-кислородных) смесей не позволяет опускаться на глубины ниже 60 м, из-за возникновения азотного наркоза, характеризующегося психоэмоциональными нарушениями, ослаблением самоконтроля, замедлением реагирования на сигналы и другими симптомами вплоть до галлюцинаций и потери сознания [5]. Использование искусственных гелио-кислородных смесей (гелиокса), не обладающих наркотическим действием, позволило проводить подводные работы на значительно больших глубинах. Тем не менее, наблюдения за акванавтами, находившимися в барокамере под давлением гелиокса свыше 20 кгс/см², позволили выявить ряд неврологических расстройств организма, получивших название «нервный синдром высоких давлений» (НСВД) [5, 13]. Несмотря на многочисленные работы, в которых регистрировали биоэлектрическую активность различных структур головного мозга [4, 9], механизмы этих патологических состояний выяснены не полностью [3]. В связи с этим в нашей работе в условиях гипербарии изучали функциональное состояние структур лимбико-ретикулярной и стрио-паллидарной систем, а также коры больших полушарий головного мозга животных, методом, основанном на электростимуляции этих структур [2], что впервые применялось в экспериментах с повышенным давлением.

Методика

Эксперименты были выполнены на 40 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5—3,0 кг. Животным под нембуталовым наркозом с помощью стереотаксического аппарата в соответствии с атласом [12] имплантировали биполярные нихромовые электроды в различные отделы головного мозга: мезенцефалическую ретикулярную формацию (РФ), дорсальную область гиппокампа (ДГ), хвостатое ядро (ХЯ) и фронтальный отдел коры больших полушарий (ФК). Кроме того, монополярные нихромовые электроды, которые служили только для регистрации ЭЭК, имплантировали в затылочный отдел коры (ЗК). Электроды изолировали на всем протяжении, кроме кончиков площадью 0,3 мм² клеем «Китификс» (Германия). Биполярные электроды, вживленные в остальные перечисленные выше структуры, позволяли, кроме отведения ЭЭГ, осуществлять электростимуляцию данных отделов мозга [7]. Через две недели после операции животных брали в эксперимент. Установка для проведения опытов состояла из стимулятора ЭСЛ-1 и 16-канального энцефалографа «Медикор», скоммутированного с компьютером марки СМ-4 и позволяла осуществлять стимуляцию исследуемых отделов мозга, а также регистрацию ЭЭГ по методике, описанной ранее [2]. Установленные на отдельных кроликах минимальные величины напряжения, вызывающие двигательную реакцию, принимали за 100 % и сравнивали с таковыми, полученными в условиях гипербарии. На основании этих результатов определяли среднюю процентную разницу в контроле и опыте для каждой серии экспериментов. Статистическую обработку производили с использованием критерия t Стьюдента. Обработка данных ЭЭГ включала визуальный анализ, а также компьютерный анализ автокорреляционных спектров.

Барокамера, в которой проводили опыты, представляла собой 16-литровый стальной сосуд с рабочим давлением 150 кгс/см², оснащенный гермоводами для коммутации с электрофизиологической установкой, а также датчиками для определения температуры и содержания кислорода в газовой среде. Все применяемые газовые смеси были нормоксическими (20 % кислорода по парциальному давлению). Коспрессию производили из транспортных баллонов, содержащих гелий или азот. Во всех опытах скорость компрессии была 1 кгс/см² в минуту. Температуру в азотно-кислородной среде при повышенном давлении поддерживали в пределах 27—28 °С, в гелиокислородной — 32—33 °С, что является комфортной зоной для этих условий [10]. Выдыхаемый животными СО₂ полностью связывался химическим поглотителем.

Всего было 4 серии экспериментов по 10 животных в каждой: I — в азотно-кислородной среде под давлением до 10 кгс/см²; II—IV — в гелиокислородной среде под давлениями 100, 10 и 15 кгс/см² соответственно. В I серии экспериментов стимуляцию структур мозга животных осуществляли под давлениями 4 кгс/см² и 10 кгс/см² азотно-кислородной среды, а также во время ступенчатой декомпрессии при 4 кгс/см² и 1 кгс/см². Ступенчатую декомпрессию, проводимую во избежание возникновения у животных декомпрессионной (кессонной) болезни, рассчитывали исходя из общепринятых принципов Холдена [11]. В опытах, поставленных в гелиокислородной среде под давлением до 100 кгс/см², стимуляцию проводили при 40, 70 и 100 кгс/см², после чего осуществляли «взрывную» декомпрессию, при которой животные погибали. В III и IV сериях экспериментов стимуляцию проводили только при давлении — 10 или 15 кгс/см², после чего следовала ступенчатая декомпрессия. Во избежание возможного привыкания к усло-

виям повышенного давления, на каждом животном был поставлен только один гипербарический эксперимент.

ЭЭГ регистрировали при атмосферном давлении, затем, в случае использования азотно-кислородной смеси при давлениях 2,4,6,8 и 10 кгс/см², а в случае гелио-кислородной — при 10, 20, 30 и так далее через каждые 10 кгс/см². Кроме того, регистрировали ряд поведенческих симптомов азотного наркоза и НСВД, включающий усиление двигательной активности, возникновение тремора, миоклоний и судорог. На заключительном этапе работы проводили гистологический контроль локализации кончиков электродов в исследуемых структурах головного мозга кроликов.

Результаты

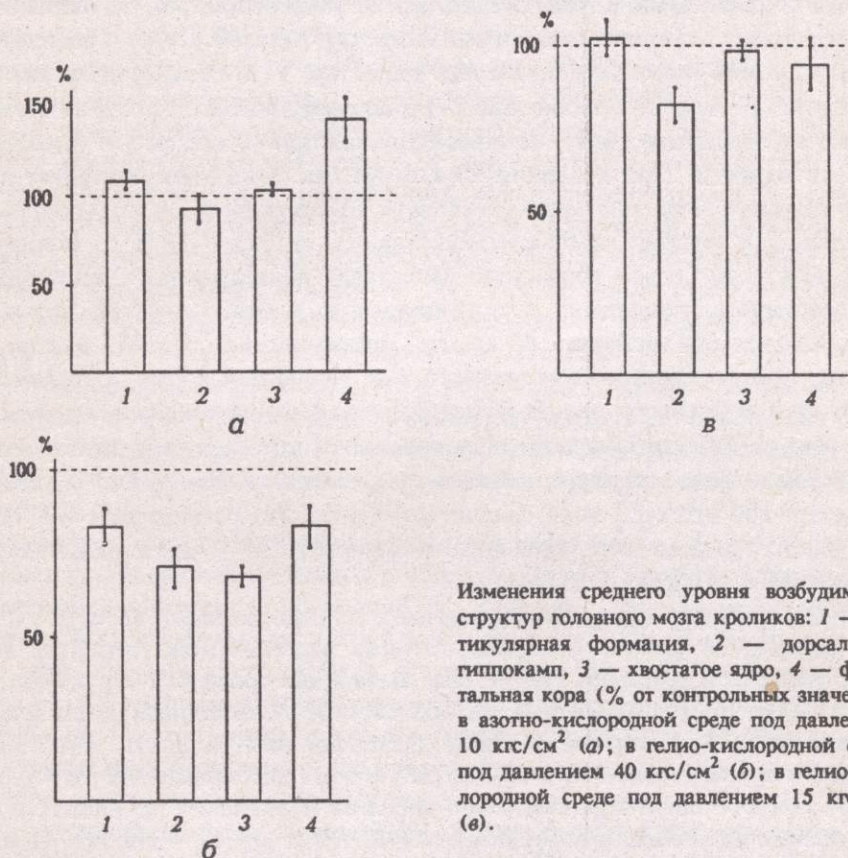
В контрольных экспериментах после минимальной надпороговой стимуляции РФ наблюдалась двигательная реакция, выражающаяся в ипсилатеральном повороте головы и реакции активации ЭЭГ. При этом происходила блокада основного ритма синхронизации и снижение амплитуды в ХЯ. При надпороговой стимуляции ДГ регистрировались следовые разряды последствия в самом ДГ, которые иррадиировали в РФ и, реже, в кору. Поведенческий ответ характеризовался, как правило, ориентировочной реакцией, сопровождавшейся принюхиванием и нецеленаправленными движениями головой. Стимуляция ХЯ вызывала появление разрядов последствия в самом ХЯ, а также в коре и, изредка, в РФ. Двигательная реакция выражалась в ориентировочном поведении, часто сопровождающемся жевательными движениями. При стимуляции ФК зачастую возникали разряды последствия как в самой коре, так и в ХЯ и, реже, в РФ, а поведенческая симптоматика была также ориентировочной, хотя выражалась в меньшей степени, чем при стимуляции субкортикальных структур. Описанные поведенческие и ЭЭГ-реакции совпали с обнаруженными ранее при проведении аналогичных экспериментов [1].

В I серии опытов кролики были подвергнуты воздействию азотно-кислородной среды под давлением 10 кгс/см². Следует отметить, что в течение компрессии и экспозиции под повышенным давлением особых изменений в поведении не отмечалось за исключением кратковременного усиления двигательной активности у четырех животных при 4—6 кгс/см². Кроме того у одного из кроликов под максимальным давлением было зафиксировано несколько миоклонических движений.

Двигательная реакция на электрическую стимуляцию всех четырех исследуемых структур головного мозга под давлением 4 кгс/см² не отличалась от контроля. В ответ на стимуляцию РФ (рисунок, а) при увеличении давления до 10 кгс/см² пороги ответной реакции увеличивались в среднем на 10 % ($P < 0,05$), возбудимость ДГ и ХЯ менялась по сравнению с фоном недостоверно, а возбудимость ФК значительно снижалась, о чем свидетельствовало возрастание порогов двигательной реакции в среднем на 41 % ($P < 0,05$). При декомпрессии до 4 кгс/см² возбудимость всех исследуемых структур возвращалась к контрольному уровню и больше не менялась до конца декомпрессии. При обработке электроэнцефалографической информации были обнаружены определенные изменения, начиная с давления 4 кгс/см². Общая амплитуда сигнала несколько падала и происходило обогащение ЭЭГ тета-волнами диапазона 6—8 Гц и α -подобными элементами. При давлениях 6—8 кгс/см² возрастала доля быстрых элементов, а при

10 кгс/см² происходило смещение ритмов в медленноволновую сторону, что совпадает с данными литературы [9].

При исследовании возбудимости структур головного мозга в гипербарической гелио-кислородной среде происходили изменения, противоположные наблюдавшимся в азотно-кислородной среде. Электростимуляция структур



Изменения среднего уровня возбудимости структур головного мозга кроликов: 1 — ретикулярная формация, 2 — дорсальный гиппокамп, 3 — хвостатое ядро, 4 — фронтальная кора (% от контрольных значений) в азотно-кислородной среде под давлением 10 кгс/см² (а); в гелио-кислородной среде под давлением 40 кгс/см² (б); в гелио-кислородной среде под давлением 15 кгс/см² (в).

головного мозга при давлении 40 кгс/см² (см. рисунок, б) выявила отчетливое увеличение уровня возбудимости, которое выражалось в снижении порогов двигательной реакции для РФ на 17 %, для ДГ на 29 %, для ХЯ на 32 %, и для ФК на 17 % ($P < 0,05$). Кроме того, вызванные стимуляцией разряды последствия, в условиях гипербарии были более длительными и генерализованными, чем в контроле.

При раздражении структур мозга при давлении 70 кгс/см² было обнаружено дальнейшее увеличение возбудимости: для РФ на 20 %, для ДГ на 41 %, для ХЯ на 45 %, для ФК на 40 % ($P < 0,05$). При давлении 100 кгс/см² пороги возбудимости снижались в РФ на 40 %, в ДГ на 38 %, в ХЯ на 55 %, во ФК на 40 % ($P < 0,05$). При давлениях 70 кгс/см², и, особенно, при 100 кгс/см² анализ поведенческих реакций, вызванных стимуляцией, затруднялся в связи с развитием симптомов НСВД, особенно из-за судорожных проявлений. Кроме того, нередко возникала ситуация, при которой животные отвечали одинаковым образом на стимуляцию в широком диапазоне используемых значений напряжения. Такое состояние «гипервозбудимости» возникало независимо от предшествующей стимуляции, о чем свидетельствовали дополнительные эксперименты, где первая стимуляция проводилась при давлении 70 кгс/см². Сопоставление полученные ре-

зультатов показало, что сама по себе электростимуляция, производимая при 40 кгс/см^2 , не влияет ни на уровень возбудимости, ни на картину ЭЭГ при давлениях 70 и 100 кгс/см^2 .

С ростом давления от 0 до $40\text{--}50 \text{ кгс/см}^2$ на ЭЭГ у большинства животных наблюдались тенденции к постепенному снижению частоты доминирующего тета-ритма и увеличению представительства дельта-активности, что совпадает с литературными данными [9]. Однако у трех кроликов перестройка ЭЭГ носила радикальный характер. У этих животных уже при давлении 10 кгс/см^2 наблюдалось резкое увеличение дельта-активности (более значительное, чем у основной группы при 40 кгс/см^2) и ослабление тета-активности. При давлении 20 кгс/см^2 , на фоне доминирования дельта-активности, падение тета-активности продолжалось, и ее уровень составлял, как показал компьютерный анализ, не более 30 % от исходного. При 30 кгс/см^2 резко возрастала амплитуда дельта-ритма с частотой 1,5 Гц, особенно в гиппокампе, а тета-активность почти полностью отсутствовала. Однако при давлении 40 кгс/см^2 происходила активация в тета-диапазоне, амплитуда дельта-активности возвращалась к норме, а средняя частота доминирующего дельта-ритма падала. При дальнейшем повышении давления в ЭЭГ преобладали дельта-волны и тета-волны с заостренными вершинами. Такой характер сигнала сохранялся вплоть до максимального давления 100 кгс/см^2 , хотя следует отметить, что регистрация ЭЭГ была затруднена из-за двигательной симптоматики НСВД — крупноамплитудного тремора и судорог.

Предоставленные экспериментальные результаты свидетельствуют о резком повышении уровня возбудимости всех исследованных структур головного мозга при развитии НСВД. Для выявления среди них структуры, которая ранее других реагирует на воздействие повышенных парциальных давлений гелия, были поставлены две серии опытов по 10 животных в каждой под давлениями 10 и 15 кгс/см^2 . В этих экспериментах ни у одного из кроликов не было зафиксировано внешних проявлений нервного синдрома высоких давлений, а возбудимость РФ, ХЯ и ФК не менялась. Однако, уже при давлении 10 кгс/см^2 (см. рисунок, а) тенденция к увеличению возбудимости ДГ, а при давлении 15 кгс/см^2 возбудимость этой структуры увеличивалась на 19,5 % ($P < 0,05$). Следует также отметить, что при декомпрессии до давлений 4 кгс/см^2 и ниже функциональное состояние дорсального гиппокампа возвращалось к исходному уровню.

Обсуждение

Результаты проведенных экспериментов могут свидетельствовать о том, что под воздействием повышенных парциальных давлений азота происходит угнетение уровня функциональной активности коры головного мозга животных и, в значительной меньшей степени, мезенцефалической ретикулярной формации, тогда как функциональное состояние ХЯ и ДГ при давлениях до 10 кгс/см^2 не меняется. При этом угнетающее действие гипербарической азотно-кислородной среды на кору и ретикулярную формацию является обратимым, поскольку при декомпрессии до 4 кгс/см^2 происходило полное восстановление уровня возбудимости данных структур. Обнаруженная закономерность может лежать в основе явления, неоднократно наблюдавшегося при натурных и имитированных в барокамере водолазных спусках, когда человек, подвергавшийся влиянию азотного наркоза, полностью

восстанавливал самоконтроль при уменьшении давления азотно-кислородной смеси или глубины погружения [6].

В гелио-кислородной среде под повышенным давлением, напротив, происходит отчетливое снижение порогов ответной реакции на стимуляцию всех исследованных структур мозга, возбудимость которых, таким образом возрастает. В коре и ретикулярной формации этот процесс был менее выражен, чем в ХЯ и ДК. Возбудимость гиппокампа была достоверно увеличена уже при давлении 15 кгс/см^2 , когда ни биоэлектрическая активность мозга, ни поведение животных существенно не менялись. Сопоставление данных, полученных с помощью электрораздражения с анализом ЭЭГ позволяет заключить, что эта структура ранее других исследованных структур подвержена влиянию повышенных парциальных давлений гелия и, возможно, является одним из генераторов судорожной активности при НСВД. Участие гиппокампа в генезе судорожных состояний различной этиологии достаточно широко известно [8]. Тем не менее, лишь в последнее время появились отдельные работы, указывающие на причастность этого отдела мозга к развитию конвульсий при повышенном давлении. Например, было продемонстрировано, что в популяции пирамидных клеток CA1 гиппокампа при давлении гелиокса 80 кгс/см^2 возникает спонтанная электрическая активность [14]. По-видимому, изменение функциональной активности гиппокампа в условиях гипербарии требует более тщательного изучения.

Изменения возбудимости различных структур головного мозга коррелировали с нарушениями поведения животных. Во всех случаях, когда наблюдались миоклонические движения или судороги, уровень возбудимости, особенно в субкортикальных структурах, был повышен. Необходимо отметить, что в предыдущих работах на животных была продемонстрирована связь между внешними проявлениями НСВД (тремор) и активацией биоэлектрической активности в стрио-паллидарной системе, благодаря чему была выдвинута гипотеза о сходстве нейрофизиологических механизмов, лежащих в основе акинетико-регидного паркинсонического синдрома и нервного синдрома высоких давлений [6]. В нашей работе возникновение тремора сопровождалось уменьшением порогов реакции в ответ на стимуляцию хвостатого ядра, что подтверждает предположение о связи изменения функционального состояния стриарной системы с таким характерным симптомом НСВД как тремор.

Увеличение возбудимости коры больших полушарий в гипербарической гелио-кислородной среде и угнетение этой структуры в азотно-кислородной среде могут отражать нейрофизиологический механизм, лежащий в основе известного действия гелио-азотно-кислородных смесей, когда в результате антагонистического влияния этих газов на уровне коркового отдела мозга достигается защитный эффект по отношению к двигательным нарушениям при НСВД, главным образом, тремору. Что же касается более тяжелых проявлений синдрома, в первую очередь судорог, то здесь данный метод «азотной» физиологической коррекции является неэффективным, поскольку возросшая в гелио-кислородной среде возбудимость субкортикальных отделов не может быть снижена при помощи повышенного парциального давления азота. Это свидетельствует об ограниченности использования гелио-азотно-кислородных смесей и ставит задачу разработки методов более направленной коррекции, возможно, с помощью фармакологических препаратов, избирательно воздействующих на состояние различных структурно-функциональных образований ЦНС.

A.Yu.Sledkov, K.V.Bednarsky

FUNCTIONAL STATE OF BRAIN STRUCTURES IN RABBITS
UNDER THE EFFECT OF HYPERBARIC HELIO- AND NITROGEN-OXYGEN MIXTURES

Behaviour of rabbits as well as excitability thresholds of certain brain areas were determined by intracranial electrostimulation under high pressure in the heliox and nitrox media. Excitability of the mesencephalic reticular formation and of the frontal cortex in particular, decreased under 11 ata in the nitrox medium. On the contrary, measurements of the thresholds and EEG data have shown an increase in excitability in all brain regions under 41 ata of the heliox medium. Excitability increased most of all in the dorsal hippocampus and nucleus caudatus. The role of different brain structures in the symptomatics of nitrogen narcosis and high-pressure nervous syndrome is discussed.

Research Institute of Industrial and Marine Medicine,
Ministry of Public Health of Russian Federation, Sanct-Peterburg

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородин Ю.С., Крауз В.А. Влияние центральных холинолитиков на взаимоотношения мезенцефальной ретикулярной формации со структурами переднего и промежуточного мозга // Фармакология и токсикология. — 1971. — 34, № 3. — С. 259—263.
2. Бородин Ю.С., Крауз В.А. Фармакология краткосрочной памяти. — М.: Медицина, 1978. — 232 с.
3. Гуляр С.А., Ильин В.Н. Действие факторов гипербарической среды на центральную нервную систему // Физиол. журн. — 1987. — 33, № 6. — С. 86—98.
4. Демченко И.Т., Шаратов О.Н. Сверхмедленная биоэлектрическая активность обезьян при развитии нервного синдрома высокого давления // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. — 1992. — 78, № 3. — С. 1—6.
5. Зальцман Г.Л. Физиологические основы пребывания человека в условиях повышенного давления газовой среды. — Л.: Наука, 1961. — 186 с.
6. Зальцман Г.Л., Кучук Г.А., Гургенидзе Г.А. Основы гипербарической физиологии. — Л.: Наука, 1979. — 320 с.
7. Крауз В.А. Влияние стимуляции мезенцефалической ретикулярной формации на отсроченные реакции // Журн. высшей нервной деятельности. — 1974. — 24, № 4. — С. 750—757.
8. Мелдрум Б. Нейромедиаторы и эпилепсия // Нейротрансмиттерные системы / Под ред. Н.Дж.Легт. — М.: Медицина, 1982. — С. 164—179.
9. Пономарев В.П. Моторные проявления и биоэлектрическая активность мозга кролика при аргоновом, азотном и гелиевом наркозе // Гипербарические эпилепсия и наркоз. — Л.: Наука, 1968. — С. 196—205.
10. Трошихин Г.В., Донина Ж.А. Терморегуляторные реакции у животных в гелио-кислородной среде под повышенным давлением // Физиол. журн. СССР. — 1977. — 63, № 1. — С. 146—149.
11. Холден Д.С., Пристли Д.Г. Дыхание. — М.—Л., 1937. — 462 с.
12. Фифкова Е., Маршал Дж. Стереотаксический атлас для кошек, кроликов и крыс // Электрофизиологические методы исследования. — М.: Наука, 1962. — С. 384—426.
13. Fructus X., Naguet R., Cosset A., Fructus P., Srauer R.W. Le syndrome nerveux des hautes pressiones // Marseille Med. — 1969. — № 6. — P. 509—512.
14. Zinebi F., Rostain J.C., Hilali M. Effect of high pressure of helium on long-term potentiati in CA1 pyramidal cells of rat hyppocampus // Undersea Biomed. Res. — 1991. — 18, № 2. — P. 141.

Науч.-исслед. ин-т промыш. и морск. медицины
М-ва здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Материал поступил
в редакцию 28.12.92