

УДК 612.83+612.13

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА В КОЖЕ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА У ЧЕЛОВЕКА

Г. И. Лобов*, член-корреспондент РАН Ю. П. Герасименко, Т. Р. Мошонкина

Поступило 30.11.2018 г.

При чрескожной электростимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) подпороговыми биполярными импульсами частотой 30 Гц у 12 здоровых испытуемых методом лазерной доплеровской флоуметрии зарегистрировали изменения перфузии кожи голени. Установлено, что ЧЭССМ в области позвонков T₁₁ и L₁ приводит к выраженному увеличению кожного кровотока. При интенсивности стимулов 90% от двигательного порога прирост перфузии составил более 85% по сравнению с исходным уровнем. Стимуляция кровотока в коже при ЧЭССМ реализуется преимущественно за счёт антидромной стимуляции сенсорных нервных волокон. Важным посредником, способствующим вазодилатации и увеличению кожного кровотока при ЧЭССМ, является оксид азота, имеющий преимущественно эндотелиальное происхождение.

Ключевые слова: перфузия, чрескожная электростимуляция спинного мозга, кожный кровоток, оксид азота.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524851114-116>

Сравнительно недавно [8–10] был разработан метод чрескожной электрической стимуляции спинного мозга (ЧЭССМ) человека, важнейшим отличием которого является неинвазивность и, как следствие, отсутствие осложнений, характерных для эпидуральной электрической стимуляции спинного мозга. Ещё одно важное преимущество нового метода — возможность применять его для исследования функций спинного мозга у здорового человека. Дальнейшее развитие методики стимуляции спинного мозга было связано с разработкой мультисегментарной стимуляции. Показано [8, 9], что в процессе мультисегментарной ЧЭССМ происходит конвергенция нисходящих и восходящих влияний на нейронные сети, управляющие постуральными и локомоторными функциями. Предполагается, что при таком воздействии происходит стимулирующее влияние на первичные симпатические нейроны и интернейроны спинного мозга (СМ), участвующие в регуляции вегетативных функций. Ранее проведённое нами исследование эффектов ЧЭССМ на кровоток в коже пальцев стопы показало, что при ЧЭССМ перфузия кожи возрастает за счёт модуляции нервного контроля тонуса кровеносных сосудов [3].

В задачу настоящего исследования входило изучение эффектов и механизмов действия ЧЭССМ стимулами, подпороговыми для вызова двигательного ответа, на кровоток в коже голени, в которой,

в отличие от голыи кожи пальцев, функционирует более сложная система регуляции вазомоторных реакций [11].

В исследовании участвовали 12 добровольцев в возрасте 27–42 лет (5 мужчин, 7 женщин). Стимулирующие электроды (катоды) располагали по средней линии спинного мозга между остистыми отростками соседних позвонков на уровнях T₁₁–T₁₂ и L₁–L₂, аноды размещали над гребнями подвздошных костей. Методика проведения ЧЭССМ, применяемое оборудование и регистрация результатов методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) были подробно описаны нами ранее [1]. Первоначально определяли минимальную интенсивность тока, вызывающего двигательные ответы в мышцах ног на одиночные импульсы длительностью 1 мс при стимуляции каждого из уровней, — двигательный порог (ДП). Затем исследовали влияние непрерывной ЧЭССМ на уровнях T₁₁ и L₁. Применяли биполярные импульсы частотой 30 Гц, модулированные частотой 5 кГц, длительность серии 0,5–1 мин. Интенсивность тока градуально увеличивали от минимума до 90% от величины индивидуального ДП. Для оценки параметров и механизмов регуляции кровотока в коже применяли многофункциональный лазерный диагностический комплекс ЛАКК М (НПП “ЛАЗМА”, Россия) [3]. Кончик световодного зонда диагностического комплекса располагали на коже передней поверхности нижней трети голени. Для изучения механизмов вазодилатации, вызываемой ЧЭССМ, применяли крем Эмла® (“AstraZeneca”, Великобритания), содержащий 2,5%

*Институт физиологии им. И.П. Павлова
Российской Академии наук, Санкт-Петербург
E-mail: gilobov@yandex.ru

лидокаина и 2,5% прилокаина. Крем наносили на участок кожи площадью около 4 см². После аппликации проводили непрерывную ЧЭССМ.

Для математической обработки ЛДФ-грамм применяли прилагаемое к комплексу ЛАКК-М стандартное программное обеспечение (версия 3.0.2.376). При статистической обработке полученных результатов использовали пакет прикладных программ STATISTICA, v. 10. Статистическую значимость различий средних оценивали с помощью критерия *t* Стьюдента. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

В покое показатель микроциркуляции (ПМ) кожи голени у разных испытуемых колебался в диапазоне 5,2–7,6 пф. ед. Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга (частота 30 Гц) подпороговыми стимулами с силой тока 90% от ДП в области позвонков T₁₁ и L₁ приводила к выраженному увеличению ПМ в коже голени. При средней величине перфузии кожи голени в покое 6,62 ± 0,39 пф. ед. ЧЭССМ с интенсивностью 90% от ДП повышала кровотоки на уровне T₁₁ на 74,3%, а на уровне L₁ — на 88,2% (табл. 1). Мы полагаем, что небольшие различия в реакции сосудов кожи голени при ЧЭССМ в области T₁₁ и L₁ объясняются тем, что в отличие от эпидуральной стимуляции (катод и анод располагаются на дорсальной поверхности мозга и стимулы воздействуют на ограниченные группы нейронов СМ [10]) при ЧЭССМ (катод и аноды на теле испытуемого далеко разнесены друг от друга) возбуждающее действие стимулов проявляется и непосредственно под электродом и, распространяясь по коже, подкожной жировой клетчатке и мышцам, захватывает и соседние корешки спинного мозга [14]. В итоге стимулирующему воздействию подвергается несколько входов в пояснично-крестцовое утолщение, что приводит к охвату возбуждением нейронов нескольких сегментов СМ.

Одновременно с увеличением перфузии в микроциркуляторном русле кожи возрастала и амплитуда колебаний кровотока, что свидетельствует об активации регуляторных механизмов в стенке сосудов [2]. Вейвлет-анализ ЛДФ-грамм, записанных во время ЧЭССМ, показал увеличение ампли-

Таблица 1. Перфузия кожи голени при ЧЭССМ на уровнях T₁₁ и L₁ на фоне действия крема ЭМЛА, пф. ед.

Локализация электродов	Исходная перфузия	Перфузия при ЧЭССМ	Перфузия при ЧЭССМ на фоне действия ЭМЛА
T ₁₁	6,62 ± 0,39	11,52 ± 0,66	9,04 ± 0,47
L ₁	6,62 ± 0,39	12,46 ± 0,73	9,25 ± 0,58

Примечание. $M \pm SD$, $n = 12$.

туды колебаний микрокровотока в нейрогенном и эндотелийзависимом диапазонах, что свидетельствует о влиянии ЧЭССМ на нервные и опосредуемые эндотелием механизмы модуляции тонуса сосудов кожи [2, 3, 5].

Исследованию механизмов вазодилатации в коже посвящены сотни работ, но до настоящего времени по этому вопросу нет единого мнения [7, 11]. В отличие от гипертермической вазодилатации в коже ЭССМ-индуцированная вазодилатация изучена слабо [12], а механизмы вазодилатации, вызванные ЧЭССМ, практически не исследовались вследствие новизны метода неинвазивной электростимуляции спинного мозга. Мы протестировали ранее высказанную гипотезу о стимулирующем влиянии ЧЭССМ на сенсорные нервные волокна задних корешков СМ и ретроградной передаче возбуждения к сенсорным нервным окончаниям в коже [3]. С этой целью кожу голени в месте исследования предварительно обрабатывали кремом ЭМЛА. Крем содержит лидокаин и прилокаин, обезболивающий эффект которых заключается в блокаде ионных каналов сенсорных нервов. Этот крем широко используется при исследовании механизмов регуляции кровотока в коже [11]. В нашем исследовании применение крема ЭМЛА достоверно снизило прирост перфузии в коже в процессе ЧЭССМ как в зоне T₁₁, так и в зоне L₁ (табл. 1).

Помимо уменьшения перфузии кожи крем ЭМЛА оказывал влияние и на модуляцию кровотока в коже при ЧЭССМ. Вейвлет-анализ показал, что структура колебаний кровотока в микрососудах кожи изменилась: значительно снизилась амплитуда колебаний кровотока в диапазоне 0,02–0,052 Гц и достоверно снизилась амплитуда колебаний в диапазоне 0,0095–0,02 Гц. Это свидетельствовало об угнетении нейрогенного компонента модуляции кровотока и снижении эффективности эндотелийзависимой регуляции тонуса сосудов в коже голени [2, 5].

Результаты нашего исследования позволяют сделать заключение о том, что значительная часть эффекта вазодилатации в коже голени при ЧЭССМ реализуется за счёт антидромной активации афферентных волокон в дорзальных корешках спинного мозга, что приводит к высвобождению в сенсорных нервных окончаниях кожи вазодилаторных субстанций. В ряде работ показано, что в окончаниях сенсорных нервов в коже содержится несколько соединений, обладающих вазодилаторными свойствами [4]. В частности, мощным вазодилатором, находящимся в сенсорных нервных окончаниях, является кальцитонин ген-родственный пептид

(CGRP), способствующий образованию значительных количеств NO в стенке сосуда [15]. Оксид азота считается важным компонентом, участвующим в вазодилатации, индуцированной эпидуральной стимуляцией СМ [6, 12]. Есть основания полагать, что образующийся при ЧЭССМ NO имеет эндотелиальное происхождение. Подтверждением данного положения являются зарегистрированное в процессе ЧЭССМ возрастание амплитуды колебаний микрокровотока в эндотелийзависимом диапазоне, свидетельствующее об увеличении активности эндотелия в микрососудах кожи и её достоверное уменьшение при ЧЭССМ на фоне действия крема ЭМЛА [2].

В заключение считаем необходимым отметить, что ингибирование активности сенсорных нервов в коже голени в нашем исследовании уменьшило величину ЧЭССМ-индуцированной вазодилатации, но не устранило её полностью. Мы предполагаем, что ЧЭССМ стимулирует не только сенсорные нервные волокна, но и структуры СМ, управляющие неадренергическими симпатическими нейронами, иннервирующими кровеносные сосуды кожи [7]. Исследования многих лабораторий демонстрируют важность и сложность этого механизма вазодилатации, функционирующего в волосяной коже человека [3, 7, 15]. Доказательство участия этого механизма в ЧЭССМ-индуцированной вазодилатации в коже — тема наших будущих исследований.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ 16–29–08277 и Программы фундаментальных исследований Президиума РАН № 1.42.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гришин А.А., Мошонкина Т.Р., Солопова И.А., Городничев Р.М., Герасименко Ю.П. // Мед. техника. 2016. № 5. С. 8–11.
2. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Руководство для врачей. М.: Либроком, 2013. 496 с.
3. Лобов Г.И., Щербакова Н.А., Городничев Р.М., Гришин А.А., Герасименко Ю.П., Мошонкина Т.Р. // Физиология человека. 2017. Т. 43. № 5. С. 36–42.
4. van Beek M., van Kleef M., Linderoth B., et al. // Eur. J. Pain. 2017. V. 21. № 5. P. 795–803.
5. Bernjak A., Cui J., Iwase S., et al. // J. Physiol. 2012. V. 590. № 2. P. 363–375.
6. Carter S.J., Hodges G.J. // Exp. Physiol. 2011. V. 96. № 11. P. 1208–1217.
7. Charkoudian N. // J. Appl. Physiol. 2010. V. 109. № 4. P. 1221–1228.
8. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T., Sayenko D., Gad P. // Ann. Phys. Rehabil. Med. 2015. V. 58. № 4. P. 225–231.
9. Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Puhov A., Moshonkina T., Savochin A., Selionov V., Roy R.R., Lu D.C., Edgerton V.R. // J. Neurophysiol. 2015. V. 113. № 3. P. 834–842.
10. Harkema S., Gerasimenko Y., Hodes J., et al. // Lancet. 2011. V. 377. № 9781. P. 1938–1947.
11. Hodges G.J., Traeger J.A., Tang T., et al. // Amer. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2007. V. 293. № 1. P. 784–789.
12. Naoum J.J., Arbid E.J. // Methodist Debaque Cardiovasc. J. 2013. V. 9. № 2. P. 99–102.
13. Pedrini L., Magnoni F. // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2007. V. 6. № 4. P. 495–500.
14. Sayenko D.G., Atkinson D.A., Floyd T.C., et al. // Neurosci Lett. 2015. V. 609. P. 229–234.
15. Wu M., Komori N., Qin C., et al. // Brain Res. 2007. V. 1156. P. 80–92.

MECHANISMS OF BLOOD FLOW REGULATION OF IN THE SKIN DURING STIMULATION OF THE SPINAL CORD IN HUMANS

G. I. Lobov, Correspponding Member of the RAS Yu. P. Gerasimenko, T. R. Moshonkina

Received November 30, 2018

Changes of the blood flow in the shin skin in the case of 12 healthy subjects by laser doppler flowmetry were observed under transcutaneous electrical spinal cord stimulation (TSCS) by subthreshold bipolar pulses with a frequency of 30 Hz were detected. It was found that the TSCS in the area of the vertebrae T₁₁ and L₁ leads to a significant increase in skin blood flow. With a stimulus intensity of 90% of the motor threshold, the microcirculation rate increased by more than 85% relative to baseline. The results of the study show that the stimulation of blood flow in the skin by TSCS is realized mainly due to the antidromic stimulation of sensory nerve fibers. An important mediator that contributes to vasodilation and increase of cutaneous blood flow in PSCS is nitric oxide (NO), which is predominantly endothelial in origin.

Keywords: perfusion, transcutaneous electrostimulation of the spinal cord, cutaneous blood flow, nitric oxide.