

УЧАСТИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ДВОЙНОГО ЯДРА В РЕАЛИЗАЦИИ ВЛИЯНИЙ ПОЯСНОЙ ИЗВИЛИНЫ НА ДЫХАНИЕ У КРЫС

О.А. Ведясова, Н.А. Барышникова¹

В острых опытах на белых крысах показано, что электростимуляция поясной извилины, как и микроинъекция раствора серотонина (10^{-6} мг/мл) в двойное ядро, способствуют увеличению длительности инспираторных разрядов наружных межреберных мышц, одновременно приводя к урежению частоты дыхания. Раздражение лимбика на фоне предварительного локального изменения уровня активности серотонинчувствительных структур указанного ядра экзогенным серотином вызывает аналогичные реакции, но с большей степенью выраженности. Обсуждаются возможные механизмы включения серотонинактивных структур двойного ядра в передачу лимбикофугальных влияний на дыхательный центр.

Введение

Дыхательный центр, представленный медулярными механизмами генерации и регуляции ритма дыхания, в то же время находится под супрабульбарным контролем, в котором имеются дублирование и взаимозависимость уровней. Благодаря этому в конечном итоге достигаются высокая степень надежности и устойчивости функции дыхания и ее соответствие гомеостатическим запросам организма [4]. Важная роль в иерархии супрабульбарных структур принадлежит лимбической коре [3], и, в частности, поясной извилине, передняя область которой принимает активное участие в рефлекторной регуляции дыхания [5, 6, 22]. Морфологическими и физиологическими исследованиями показано наличие прямых нисходящих путей от лимбической области к ядрам вагосолитарного комплекса [8, 24], что во многом объясняет закономерное развитие реакций дыхания при электростимуляции висцерального поля лимбической коры. Наблюдаемая при этом вариабельность респираторных сдвигов может быть обусловлена в известной мере особенностями структурно-функциональной и нейрохимической организации лимбикофугальных проекций, способных модулировать уровень активности различных медиаторных механизмов дыхательного центра. В этом отношении определенный интерес вызывает серотонинергическая медиация, сравнительно широко представленная в области дорсальной и вентральной респираторных групп серотонинсодержащими терминалями [25] и несколькими типами

¹ Ведясова Ольга Александровна, Барышникова Наталья Анатольевна, кафедра физиологии человека и животных, Самарский государственный университет

серотониновых рецепторов [19], функциональное состояние которых отражается на скорости генерации центральной инспираторной активности [15], деятельности премоторных дыхательных нейронов [7, 11] и мотонейронов инспираторных мышц [18]. Исходя из особенностей афферентных и эфферентных связей серотонинергической нейромедиаторной системы мозга [9, 10, 12, 16], нельзя исключать возможности ее включения и в передачу регулирующих лимбических сигналов к бульбарному дыхательному центру. Это определило постановку задачи настоящего исследования, которая заключалась в изучении возможной роли серотонинергических образований области двойного ядра в опосредовании влияний передней лимбической коры на дыхание у крыс.

1. Методика исследования

Проведены острые опыты на 16 нелинейных крысах массой 180-200 г, наркотизированных нембуталом (75 мг/кг, в/б). В ходе операционной подготовки в костях крыши черепа высверливали два трепанационных отверстия. Через первое (в районе сагиттального шва) осуществляли доступ к передней области поясной извилины, которую раздражали импульсным током (10 В, 80-100 Гц, длительность импульса 0,3 с) от электростимулятора ЭС-50-1 с использованием нихромовых биполярных электродов с межэлектродным расстоянием 1 мм. Через второе отверстие (в затылочной кости) по стереотаксическим координатам [20] вводили в область правого или левого двойного ядра стеклянную микропипетку, соединенную с микрошприцом МШ-1, при помощи которого инъецировали 0,2 мкл раствора креатинсульфатной соли серотонина (10^{-6} мг/мл). В качестве показателя дыхания регистрировали биоэлектрическую активность (ЭМГ) наружных межреберных мышц. ЭМГ отводили биполярными игольчатыми электродами с межэлектродным расстоянием 2 мм от 7-8 межреберий правой и левой половин грудной клетки одновременно и записывали на электромиографе "Medicor M 21" при унилатеральном раздражении поясной извилины, унилатеральной микроинъекции серотонина в двойное ядро и при раздражении коры на фоне указанной микроинъекции. Респираторные ответы оценивали по изменениям длительности инспираторных залпов ЭМГ, интервалов между ними, частоты и амплитуды потенциалов в залпах; с учетом параметров ЭМГ рассчитывали долю вдоха в дыхательном цикле и частоту дыхания. Данные подвергали статистическому анализу.

2. Результаты исследования

Обычно (до микроинъекции серотонина) унилатеральная электростимуляция ограниченного участка коры в переднем отделе поясной извилины оказывала генерализованные, умеренной выраженности влияния на активность дыхательных мышц обеих сторон грудной клетки, приводя как к уменьшению, так и увеличению частотно-амплитудных и временных параметров ЭМГ. Из диаграмм, представленных на рис 1,А, видно, что реакции мышц при стимуляции правой и левой гемисфер проявлялись аналогичными комбинациями отклонений параметров ритмической активности от фоновых значений. Наиболее закономерным ответом было увеличение продолжительности залповых разрядов, которое не различалось существенно на сторонах грудной клетки и соответственно составляло 12,1 и 11,6% при раздражении правой и левой поясных извилин. Удлинение инспираторных залпов сопровожда-

лось некоторым ростом средней частоты и амплитуды потенциалов в них, что в целом свидетельствует об усилении вдоха. Что касается межзалповых интервалов (коррелят экспирации), то их колебания не имели достоверного характера. Вероятно, именно этот факт обусловил вариабельность отклонений таких интегральных показателей паттерна дыхания, как частота дыхательных движений и доля вдоха.

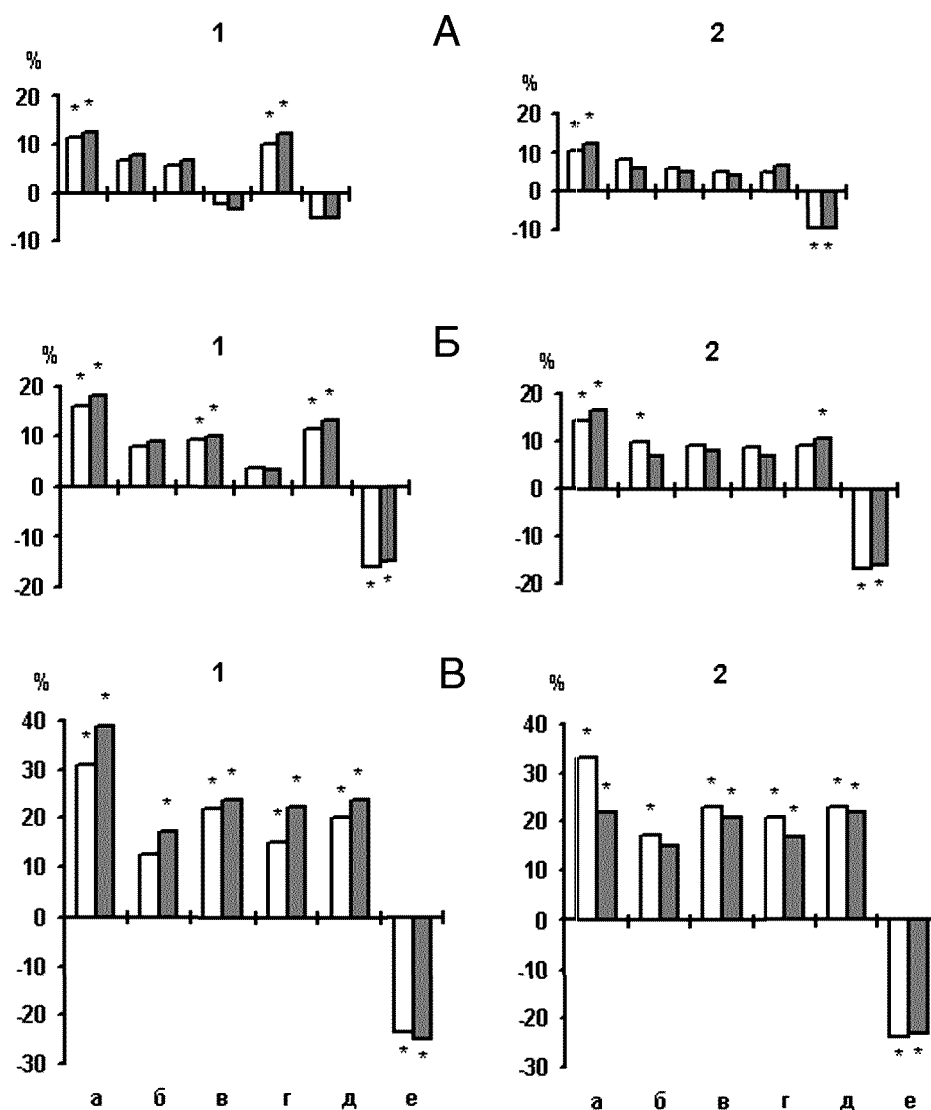


Рис.1. Изменения параметров электромиограмм наружных межреберных мышц крысы (в % от исходного уровня) при раздражении поясной извилины (А), микроинъекции серотонина в двойное ядро (Б) и раздражении поясной извилины на фоне микроинъекции (В). Обозначения: 1 – правосторонние воздействия; 2 – левосторонние воздействия; а – длительность залпа ЭМГ; б – межзалповый интервал; в – частота осцилляций; г – амплитуда осцилляций; д – доля вдоха; е – расчетная частота дыхания; светлые столбики – правая ЭМГ; темные – левая; * – $p < 0,05$

В изменениях активности инспираторных межреберных мышц при унилатеральных микроинъекциях серотонина в правое и левое двойное ядро в целом обнаружались те же тенденции, что и в случае раздражения поясной извилины. Различия касались лишь выраженности респираторных эффектов, которая при воздействии медиаторного вещества была заметно больше (рис. 1,Б).

В первую очередь обращала внимание преимущественная эффективность фармакологического воздействия в отношении длительности залпов ЭМГ. Уже через 1-5 мин после инъекции серотонина в ядра правой и левой половин дыхательного центра время разрядов инспираторных мышц симметричных межреберий удлинилось в среднем на 14,1 и 18,3% ($p < 0,05$). Весьма показательными в этом плане являются оригинальные ЭМГ, зарегистрированные в одном из опытов (рис. 2). Представленные на данном рисунке кривые А и Б наглядно демонстрируют не только пролонгирование инспираторной активности, но и нарастание ее мощности, о чем допустимо говорить на основании очевидного увеличения частотно-амплитудного компонента залпов ЭМГ. Необходимо также подчеркнуть, что одновременно с вышеупомянутыми эффектами при локальной активации серотонинчувствительных элементов двойного ядра с большей закономерностью изменялась, а именно увеличивалась и длительность интервалов между залпами. С отклонениями длительности залпов и межзалповых интервалов коррелировали величины расчетных респираторных показателей. Доля вдоха возрастала в среднем на 13,3 и 9,2%, а частота дыхания снижалась на 15,0 и 16,4% ($p < 0,05$) соответственно при право- и левосторонних инъекциях. Каких-либо видимых различий в реакциях мышц симметричных межреберий в первые минуты унилатеральной локальной хемотимуляции серотонинактивных структур двойного ядра, как впрочем и при одностороннем раздражении поясной извилины, не установлено.

С целью подтверждения предположения об участии серотонинергической медиации в осуществлении лимбико-респираторных влияний сопоставляли описанные выше реакции с ответами инспираторных мышц на раздражение передней области поясной извилины после предварительной микроинъекции серотонина в двойное ядро. Проведенный сравнительный анализ показал принципиальное сходство эффектов, полученных во всех трех случаях. Однако при сочетании лимбической стимуляции и серотонинергической активации развивались более существенные сдвиги параметров ЭМГ относительно исходного уровня, которые могли в 1,5-3 раза превышать изменения, наблюдаемые при отдельном применении электростимуляции и нейротропного вещества (рис. 1, А-В).

Представляется интересным, что в указанных условиях обнаружилась зависимость эффекта от латерализации воздействий. Особенно четко такая асимметрия проявилась в изменениях длительности инспираторных залпов, которые доминировали на стороне, противоположной комбинированному действию электрораздражения и фармакологического агента. Как следует из диаграмм (рис.1, В), этот параметр увеличивался при стимуляции поясной извилины правого полушария после правосторонней же инъекции серотонина в дыхательный центр на 31,2 и 39,5% , а при раздражении гомотопной лимбической области на фоне микроинъекции медиатора в левое двойное ядро на 33,8 и 23,1% ($p < 0,05$) соответственно на ЭМГ, отводимых справа и слева. Одновременно в залпах билатеральных ЭМГ возрастало число высокоамплитудных осцилляций, за счет чего прирост их средней амплитуды относительно первоначального значения составил 22,1-23,7% при правосторонних воздействиях и 23,2-21,1% – при левосторонних. Значительные отклонения отмечены в величине межзалповых пауз, которые удлинялись на 15,3-22,4%. С наблюдаемы-

ми изменениями интенсивности и скорости ритмической активности инспираторных мышц связаны заметные перестройки паттерна дыхания. Как показал расчет, проведенный по параметрам ЭМГ, унилатеральное раздражение лимбической коры на 15-й минуте экспозиции серотонина в двойном ядре способствовало нарастанию доли инспираторной фазы (в среднем на 22,3%) в сочетании с выраженным снижением частоты дыхания (в среднем на 23,9%).

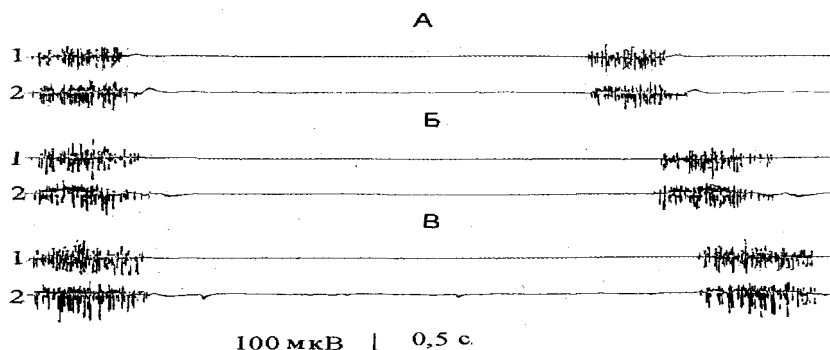


Рис.2. Биоэлектрическая активность наружных межреберных мышц в исходном состоянии (А), после микроинъекции серотонина в правое двойное ядро (Б) и при раздражении передней области поясной извилины правой гемисферы после микроинъекции серотонина в правое двойное ядро (В) у крысы. Обозначения: 1 – правая ЭМГ; 2 – левая ЭМГ

3. Обсуждение результатов

В настоящей работе получены данные, позволяющие говорить о том, что у крыс в осуществлении регулирующих влияний передней области лимбической коры на дыхание принимают участие структуры двойного ядра, в том числе его серотонин-зависимые механизмы.

С учетом особенностей респираторных реакций, наблюдаемых при раздражении передней области поясной извилины до и на фоне унилатерального изменения уровня активности серотонинцептивных образований двойного ядра, допустимо считать, что нейроны данного отдела вентральной респираторной группы у крыс могут опосредовать передачу лимбикофугальных импульсов к спинальным мотонейронам межреберных мышц. Однако, принимая во внимание сведения об отсутствии прямых связей лимбической коры у крыс с дорсальным моторным ядром блуждающего нерва [8], следует полагать, что влияние поясной извилины на дыхательные нейроны двойного ядра осуществляется косвенным путем, вероятно, через ядро солитарного тракта. Такое заключение основано на морфологических данных, доказывающих существование неперекрывающихся двусторонних проекций от передней лимбической коры именно в ядро солитарного тракта [23], вентролатеральное подъядро которого, известное как дорсальная респираторная группа, в свою очередь взаимодействует с инспираторными и экспираторными бульбоспинальными нейронами вентральной респираторной группы [13, 14].

Вызывают интерес результаты сравнительной характеристики дыхательных реакций при стимуляции поясной извилины и при микроинъекциях серотонина в двой-

ное ядро. В обоих случаях отмечены сходные тенденции в изменениях длительности и интенсивности инспираторных разрядов наружных межреберных мышц, что позволяет связывать отмечаемые эффекты с активацией одних и тех же медиаторных механизмов. Посредническая роль серотонина в реализации влияний поясной извилины на дыхание вполне возможна, если допустить, что лимбикофугальные волокна, приходящие в район дыхательного центра, могут определенным образом взаимодействовать с вступающими сюда же аксонами серотонинсодержащих клеток медуллярных ядер шва [12, 16], способных менять возбудимость респираторных нейронов [17]. Необходимо заметить, что в отличие от стимуляции поясной извилины, вызывающей довольно изменчивые ответы дыхательных мышц, локальное введение серотонина в двойное ядро обеспечивало более устойчивое увеличение продолжительности инспираторных залпов, которое, кроме того, сочеталось с закономерным урежением частоты их следования. Развитие под влиянием экзогенного серотонина подобного медленного ритма с продолжительными инспираторными разрядами уже описано в литературе отдельными авторами [18, 21]. Есть основание считать, что такой эффект связан с возбуждением серотониновых рецепторов области двойного ядра [11], вследствие чего происходит перестройка импульсной активности дыхательных нейронов, приводящая к изменению скорости формирования ими моторных выходных сигналов к спинальным мотонейронам. Вариабельность и меньшую выраженность отклонений ритмической активности дыхательных мышц при отдельном раздражении лимбической коры допустимо объяснить вовлечением в процессы регуляции дыхания не только серотонинергической, но и других видов нейромедиаций [1,2,7].

Непосредственным подтверждением того, что в реализации лимбикофугальных влияний на дыхание участвуют серотонинергические механизмы дыхательного центра, служит характер изменений ритмической активности интеркостальных мышц при раздражении поясной извилины на фоне возбуждения серотонинчувствительных образований двойного ядра экзогенным серотонином. Наблюдаемые в этом случае реакции значительно превышали интенсивность эффектов отдельного воздействия указанных факторов. Полученные данные позволяют предполагать, что у крыс передняя область поясной извилины может участвовать в регуляции дыхания, модулируя уровень активности серотониновых рецепторов двойного ядра.

Литература

- [1] Баклаваджян О.Г., Нерсисян Л.Б., Олейник Г.Н., Саруханян Р.В. Микроионофоретическое исследование влияния некоторых нейротрансмиттерных веществ на активность нейронов области бульбарного дыхательного центра // Физиол. журн. им И.М. Сеченова. 1983. Т.68. N12. С.1631-1638.
- [2] Ведясова О.А., Сергеева Л.И. Участие нейромедиаторных систем в механизмах взаимодействия респираторных ядер и реализации влияний лимбической коры на дыхательный центр // XVII съезд физиологов России: Тез. докл. Ростов-на-Дону, 1998. С.230.
- [3] Вейн А.М., Соловьева А.Д. Лимбико-ретикулярный комплекс и вегетативная регуляция. М.: Наука, 1973. 286с.
- [4] Дыхательный центр /М.В.Сергиевский, Н.А.Меркулова, Р.Ш.Габдрахманов и др. М.: Медицина, 1975. 182с.
- [5] Михайлова Н.Л. Роль поясной извилины в организации паттерна дыхания у крыс // Успехи физиол. наук. 1994. Т.25. N3. С.110.

- [6] Нерсисян Л.Б. Влияние лимбической коры и гипоталамуса на активность ме- дуллярных дыхательных нейронов // Физиол. журн. им И.М. Сеченова. 1985. Т.71. N3. С.304-309.
- [7] Нерсисян Л.Б., Баклаваджян О.Г., Олейник Г.Н., Саруханян Р.В. Реакции ней- ронов области бульбарного дыхательного центра на микроионофоретическое введение опиатных веществ // Физиол. журн. им И.М.Сеченова. 1984. Т.70. N2. С.130-137.
- [8] Пантелеев С.С., Багаев В.А., Любашина О.А. Анализ возможных механизмов влияния передней лимбической коры на активность нейронов вагосолиитарного комплекса // Рос. физиол. журн. им И.М.Сеченова. 1997. Т.83. N4. С.33-45.
- [9] Хамилтон Л.У. Основы анатомии лимбической системы крысы. М.: МГУ, 1984. 184с.
- [10] Abols I.A., Basbaum A.I. Afferent connections of the rostral medulla of the cat: interactions in the modulation of the pain // J. Comp. Neurol. 1981. V.201. N2. P.285-297.
- [11] Arita H., Ochiishi M. Opposing effects of 5-hydroxitriptamine on two types of medullary inspiratory neurons with distinct firing patterns // J. Neurophysiol. 1991. V.66. N1. P.285-292.
- [12] Bobillier P., Seguin S., Petityan F., Salvart D., Touret M., Jouvet M. The raphe nuclei of the cat brainstem: a topographic atlas of their projections as revealed by autoradiography // Brain. Res. 1976. V.113. N3. P.449-486.
- [13] Bystrzycka E.K. Afferent projections to the dorsal and ventral respiratory nuclei in the medulla oblongata of the cat studied by horseradish peroxidase technique // Brain Res. 1980. V.185. N1. P.59-66.
- [14] De Castro D., Lipski J., Kanjhan R. The electrophysiological study of dorsal respiratory neurons in the medulla oblongata of the rat // Brain Res. 1994. V.639. P.49-56.
- [15] Di Pasquale E., Monteau R., Hilaire G. Endogenous serotonin modulates the fetal respiratory rhythm: an in vitro study in the rat // Brain Res. Dev. 1994. V.80. N1-2. P.222-232.
- [16] Gallager D.W., Pert A. Afferents to brain stem nuclei (brain stem raphe, nucleus reticularis pontis and nucleus gigantocellularis) in the rat as demonstrated by iontophoretically applied horseradish peroxidase // Brain Res. 1978.V.2.P.257-275.
- [17] Lalley R.M., Bishoff A.M., Richter D.W. 5- HT-1A receptor-mediated modulation of medullary expiratory neurones in the cat // J. Physiol. 1994. V.476. N1.P.117-130.
- [18] Lindsay I.D., Feldman J.L. Modulation of respiratory activity of neonatal rat phrenic motoneurones by serotonin //J. Physiol. (Lond.). 1993. V.461. P.213-233.
- [19] Okabe S., Marckiewicz M., Kubin L. Serotonin receptor mRNA expression in the hypoglossal nucleus // Respir. Physiol. 1997. V.110. N1-2. P.151-160.
- [20] Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press, 1982.
- [21] Persegol L., Viala D. Characteristics of slow bursting activities recorded in cervical ventral roots in vitro brainstem-spinal cord preparation of the neonatal rat // Somatosens. Mot. Res. 1994. V.11. N1. P.57-64.
- [22] Smith W.K. The functional significance of the rostral cingular cortex as revealed by its responses to electrical stimulation //J. Neurophysiol. 1942. V.8. N4. P.241-255.
- [23] Terreberry R.R., Neafsey E.J. Rat medial frontal cortex: a visceral motor region with direct projections to the solitary tract // Brain Res. 1985. V.238. N3. P.473-488.

- [24] Van der Kooy, Koda L., McGinty J.F., Bloom F.I. The organization of projections from the cortex, amigdala and hypothalamus to the nucleus of the solitary tract in rat // J. Comp. Neurol. 1984. V.224. N1. P.1-24.
- [25] Voss M.D., De Castro D., Lipski J., Pilowski P.M., Jiang C. Serotonin immunoreactive boutons form close appositions with respiratory neurons of the dorsal respiratory group in the cat // J. Comp. Neurol. 1990. V.295. N2. P.208-218.

PARTICIPATION OF THE NUCLEUS AMBIGUALIS SEROTONINERGIC MECHANISMS IN REALIZATION OF THE GYRUS CINGULIS INFLUENCES ON BREATHING IN RATS

O. Vedyasova, N. Baryshnikova²

In acute experiments on rats we studied responses of external intercostal muscles to electrical stimulation of the gyrus cingulis and to the same stimulation combined with microinjection of serotonin into the nucleus ambiguus. It is shown that respiratory effects to cingulate cortex stimulation are depended from the functional activity of the nucleus ambiguus serotonin receptors.

²Olga Vedyasova, Natalya Baryshnikova, department of physiology of human and animals, Samara state university