

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ МИКРОИНЪЕКЦИЯХ ДОФАМИНА И АПОМОРФИНА В ЯДРО СОЛИТАРНОГО ТРАКТА

© 2003 О.А. Ведясова¹

В острых опытах на наркотизированных крысах по показателям электроимпульсной активности наружных межреберных мышц изучены респираторные реакции на микроинъекции дофамина и апоморфина в вентролатеральный отдел ядра солитарного тракта (ЯСТ). Показано, что активация дофаминцептивных элементов ЯСТ вызывает разнообразные, но, главным образом, тормозные дыхательные эффекты. При этом выявлено, что воздействие апоморфина может приводить как к увеличению, так и снижению частоты дыхания, тогда как дофамин с большей закономерностью угнетает дыхательный ритм. Кроме того, обнаружена неоднозначность респираторных реакций при инъекциях медиаторного вещества и его агониста в ЯСТ симметричных половин дыхательного центра.

Введение

Одним из приоритетных направлений современной нейрофизиологии является изучение роли нейромедиаторных механизмов в обеспечении вегетативных функций, в том числе дыхания. Закономерный интерес в этом отношении вызывает дофаминергическая медиаторная система, часть нейронов которой сосредоточена в продолговатом мозге, в частности в зоне моторного ядра блуждающего нерва и ядра солитарного тракта, то есть в непосредственной близости к дыхательному центру [1–5]. Согласно литературным данным, при внутривенном, интрацеребровентрикулярном или интракаротидном введении дофамина и его агонистов возможны сложные и неоднозначные респираторные эффекты, среди которых наиболее часто отмечаются снижение легочной вентиляции, уменьшение дыхательного объема в сочетании с ростом частоты дыхания, бифазические ответы в виде смены брадипноэ на тахипноэ [6–8]. Исследователи, опираясь на результаты своих наблюдений, делают вывод о различной роли периферических

¹Ведясова Ольга Александровна (vedyas@ssu.samara.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

и центральных дофаминергических структур в процессах регуляции дыхания [9]. Однако полная ясность в понимании интимных механизмов вовлечения дофамина в управление деятельностью функциональной дыхательной системы до сих пор отсутствует. Это определило цель нашей работы, которая заключалась в изучении реакций дыхания при изменении уровня активности дофаминергических элементов, представленных непосредственно в области бульбарного дыхательного центра.

Методика исследований

Исследование проведено в острых опытах на 24 нелинейных крысах, наркотизированных нембуталом (75 мг/кг, внутривенно), у которых изучали респираторные ответы на микроинъекции дофамина и его агониста апоморфина в вентролатеральный отдел ЯСТ. Растворы веществ концентрацией 10^{-5} мг/мл в объеме 0,2 мкл вводили унилатерально в правое и левое ЯСТ посредством стеклянной микропипетки (диаметр кончика 20 мкм), укрепленной в микроинъекторе, через трепанационное отверстие в затылочной кости по стереотаксическим координатам [10]. В контрольных опытах в ЯСТ локально инъецировали указанный выше объем физиологического раствора. Респираторные реакции оценивали по изменениям суммарной электроимпульсной активности наружных межреберных мышц, которую отводили биполярными игольчатыми электродами общепринятым способом с последующей регистрацией на чернильном самописце НЗ38. Электромиограмму (ЭМГ) записывали до и через каждые 5 мин в течение получаса после инъекции нейротропных веществ. При анализе результатов учитывали изменения длительности залпов инспираторной активности, амплитуды потенциалов в залпах, продолжительности межзалповых интервалов. По временным параметрам ЭМГ производили расчет частоты дыхательных движений и доли вдоха в цикле дыхания. Экспериментальные данные подвергали статистической обработке методом прямых разностей с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты исследований

Унилатеральные микроинъекции дофамина и апоморфина в ЯСТ правой и левой половин продолговатого мозга существенно и достоверно меняли характер спонтанной залповой активности наружных межреберных мышц на обеих сторонах грудной клетки. Регистрируемые реакции зависели от химической природы фармакологических агентов, латерализации и продолжительности их воздействия. При инъекциях в ЯСТ физиологического раствора достоверных изменений биоэлектрической активности дыхательных мышц не выявлено.

Оценивая респираторные эффекты дофамина, следует отметить, что они носили односторонний характер при воздействии на симметрично локализованные ЯСТ, но вместе с тем их выраженность оказалась заметно

выше при инъекциях в левую половину дыхательного центра. Причем изменения, наблюдаемые при левосторонних инъекциях, отличались определенным распределением во времени и, в частности, нарастали по мере увеличения экспозиции. Максимальные отклонения параметров ЭМГ и расчетных показателей паттерна дыхания приходились, как правило, на 15–20 мин после введения медиаторного вещества. В эти сроки длительность залпов ЭМГ могла увеличиваться на 70% ($p < 0,01$), а амплитуда потенциалов в них — на 40% относительно исходного уровня. Изменения соответствующих параметров ЭМГ в случае инъекции медиатора в правое ЯСТ своих максимальных величин обычно достигали уже на 1 мин наблюдений, впоследствии сохраняли стабильность и независимо от времени экспозиции не превышали 25%.

Более высокая чувствительность структур левого ЯСТ к дофамину выявилась и в ходе анализа изменений межзалповых интервалов ЭМГ. Так, при активации экзогенным медиатором дофаминцептивных элементов левого ЯСТ данный показатель ЭМГ в отдельные сроки наблюдений возрастал на 98% ($p < 0,01$), а правого — только на 20,5%. Увеличение продолжительности временных параметров электроактивности межреберных мышц обуславливало при левосторонних введениях дофамина снижение доли инспираторной фазы в дыхательном цикле и расчетной частоты дыхания соответственно на 23 и 60%. Отклонения указанных параметров после введения дофамина в вентролатеральный отдел правого ЯСТ находились в пределах 12 и 18%.

Что касается эффектов микроинъекций в ЯСТ неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов апоморфина, то они также в значительной степени лимитировались латерализацией воздействия. Однако следует подчеркнуть, что, в отличие от дофамина, аппликации апоморфина в симметричные отделы правого и левого ЯСТ вызывали ответы, различные не только по выраженности, но и по направленности отклонений отдельных респираторных показателей. А именно, локальное введение агониста в левое ЯСТ обуславливало, главным образом, снижение, а в правое — повышение скорости генерации ритмических разрядов инспираторных мышц. Кроме того, обращал на себя внимание тот факт, что уровень колебаний как частотных, так и амплитудных составляющих ЭМГ в большинстве случаев доминировал при правосторонних инъекциях апоморфина.

Как видно из экспериментальных данных, введение апоморфина в ЯСТ правой половины мозга сопровождалось достоверным увеличением частоты дыхательных движений. Максимально указанный эффект проявлялся уже на 5-й минуте после начала фармакологического воздействия и мог достигать 50% относительно исходного уровня. Одновременно с этим на ЭМГ межреберных мышц наблюдалось уменьшение длительности инспираторных разрядов (на 34%, $p < 0,01$) и межзалповых интервалов (на 35,4%, $p < 0,01$) по сравнению с первоначальными их значениями (рис. 1). Отклоне-

ния расчетной величины доли вдоха на этом фоне не имели достоверного характера.

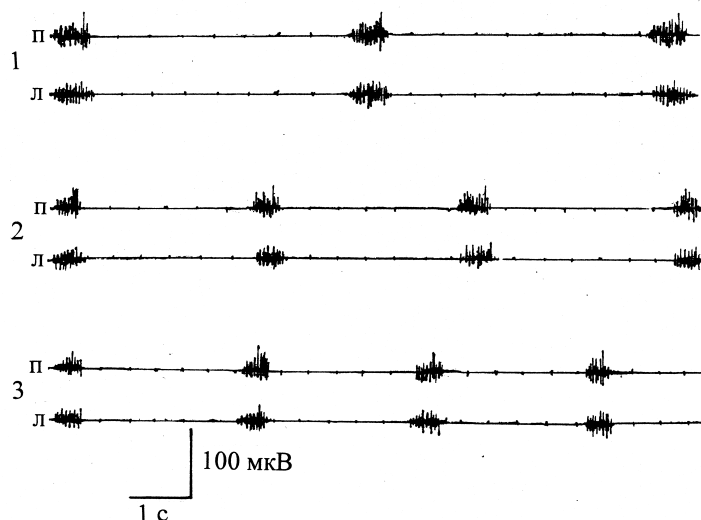


Рис. 1. Электроимпульсная активность наружных межреберных мышц правой (п) и левой (л) сторон грудной клетки в исходном состоянии (1), через 5 (2) и 20 (3) мин после микроинъекции раствора апоморфина в правое ядро солитарного тракта крысы

Иная картина наблюдалась при воздействии апоморфина на структуры гомотопного ядра левой стороны мозга. Респираторные реакции у подопытных животных проявлялись урежением дыхательных движений грудной клетки, однако не более чем на 31% ($p < 0,05$). Это происходило в комбинации с постепенным увеличением продолжительности инспираторных залпов (до 22% на 30 мин экспозиции) и более закономерным (на 34%, $p < 0,01$) удлинением экспираторных интервалов на электромиограммах, что отмечалось, начиная с 1 мин регистрации (рис. 2).

Обсуждение результатов

Полученные в ходе проведенного исследования результаты служат экспериментальным доказательством участия дофаминергических механизмов ЯСТ в управлении ритмической активностью межреберных инспираторных мышц и регуляции паттерна дыхания.

Анализируя респираторные эффекты при микроинъекциях дофамина и апоморфина в дыхательный центр, необходимо отметить, что они носили многопараметричный и неоднозначный характер. При локальном воздействии на ЯСТ экзогенным дофамином увеличивалась продолжительность залповых разрядов электроактивности инспираторных мышц, но в то же время снижалась скорость их формирования, что приводило к уменьшению частоты и эффективности дыхания. С одной стороны, эти результаты позволяют считать, что высвобождение эндогенного дофамина в районе

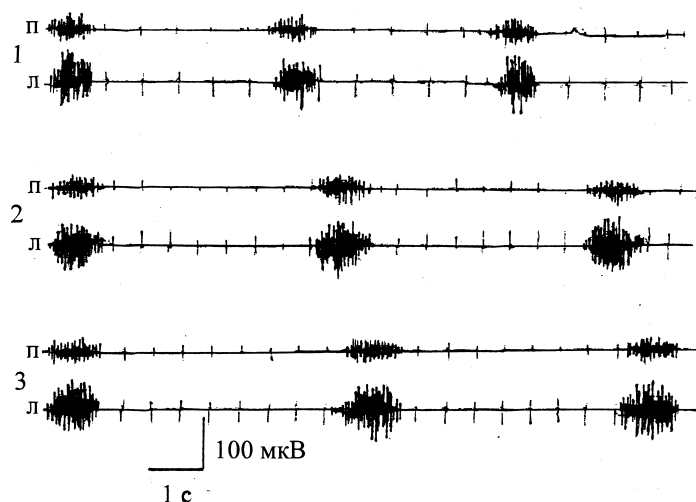


Рис. 1. Электроимпульсная активность наружных межреберных мышц правой (п) и левой (л) сторон грудной клетки в исходном состоянии (1), через 1 (2) и 15 (3) мин после микроинъекции раствора апоморфина в левое ядро солитарного тракта крысы

ЯСТ стимулирует нейрональную активность в структурах дыхательного центра, контролирующей уровень возбуждения мотонейронов инспираторных мышц. С другой стороны, с учетом перестроек временных показателей ЭМГ допустимо говорить о тормозном действии дофамина на механизмы, управляющие дыхательной периодикой. Дополнительным основанием для такого заключения могут служить и литературные данные о дофаминергических проекциях к β -инспираторным нейронам ЯСТ [11], возбуждение которых приводит к прекращению вдоха. Возможность ингибирующего влияния экзогенного дофамина на ритм, а также объемные параметры дыхания в различных экспериментальных условиях уже отмечалась ранее авторами отдельных работ [7, 9, 12].

В ответах дыхания при изменении уровня активности дофаминцептивных элементов ЯСТ апоморфином прослеживались несколько иные тенденции. В частности, респираторные реакции тормозного типа отмечались лишь при введении агониста в левое ЯСТ. Воздействие апоморфина на правое ЯСТ приводило к уменьшению параметров ЭМГ, отражающих фазовую структуру дыхательного цикла на фоне стимуляции частоты дыхания. Следует заметить, что учащение дыхания под влиянием апоморфина, но только при системном его введении, описывали и другие исследователи [12].

Различия в эффектах при инъекциях в ЯСТ медиатора и его агониста отчасти могут быть обусловлены особенностями молекулярной структуры и путей сопряжения центральных дофаминовых рецепторов с аденилатциклазой клеточных мембран. Показано, что в бульбарной области присутствует несколько видов рецепторов к дофамину [9, 13], среди которых по мень-

шей мере два подкласса (P_1 -ДА и P_2 -ДА) участвуют в регуляции дыхания [9]. При этом P_1 -ДА рецепторы рассматриваются как сопряженные, а P_2 -ДА — несопряженные с аденилатциклазой. Одновременно указывается, что первые характеризуются низкой, а вторые — высокой чувствительностью к дофамину [14,15]. Дофамин, действуя через P_1 -ДА места связывания, приводит к усилению активности аденилатциклазы, а через P_2 -ДА — к ее угнетению в нейронах мозга [16]. Апоморфин обнаруживает свойства не абсолютного, а парциального агониста дофамина во влиянии на аденилатциклазную систему [17], что также может служить одной из причин отсутствия полного сходства в респираторных реакциях на инъекции медиаторного вещества и его агониста.

Определенный интерес представляет обнаруженная в настоящей работе зависимость реакций дыхания от латерализации воздействия нейротропных агентов. В опытах с применением дофамина она проявлялась большей выраженностью тормозного действия при инъекциях в левое ЯСТ, а при использовании апоморфина — разнонаправленными эффектами (торможение дыхания в случае левосторонних и усиление — правосторонних инъекций) с большей выраженностью при воздействии на правое ЯСТ. Опираясь на точку зрения о различной роли P_1 -ДА и P_2 -ДА рецепторов в торможении и стимуляции легочной вентиляции [9], считаем возможным сделать допущение о гетерогенности мест связывания эндогенного дофамина и их асимметричном представительстве в гомотопных ЯСТ двух половин мозга.

Заключение

Из полученных в работе результатов следует, что дофамин, являющийся распространенным синаптическим передатчиком в нейронных сетях ЯСТ, может вовлекаться в механизмы, обеспечивающие как торможение, так и усиление дыхания в зависимости от функционального состояния дофамин-активных структур, асимметрично представленных в гомотопных областях дыхательного центра. Ингибирующая роль дофаминергической системы в регуляции респираторного ритма на уровне ЯСТ и модуляции его выходных сигналов к спинальным мотонейронам инспираторных мышц, вероятно, более выражена.

Литература

- [1] Rea M.A., Aprison M.H. Catecholamines and serotonin in the caudal medulla of the rat: combined neurochemical-histofluorescence study // Brain Res. Bull. 1982. V. 9. No. 1-6. P. 227–236.
- [2] Кратин Ю.Г., Сотниченко Т.С. Неспецифические системы мозга. Л.: Наука, 1987. 159 с.
- [3] Sakai K., Yoshimoto Y., Luppi P.H., Fort P., el Mansari M., Salvert D., Jouvett M. Lower brainstem afferents to the cat posterior hypothalamus: a double-labeling study // Brain Res. Bull. 1990. V. 24. No. 3. P. 437–455.

- [4] Batten T.F. Immunolocalization of putative neurotransmitters innervating autonomic regulating neurons (correction of neurons) of cat ventral medulla // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 37. No. 5. P. 487–506.
- [5] McNamara M.C., Lawson E.E. Turnover and synthesis of biogenic amines in discrete brainstem nuclei of the rabbit // *Brain Res.* 1984. V. 299. No. 2. P. 259–254.
- [6] Osanai S., Akiba Y., Matsumoto H., Nakano H., Kikuchi K. Effect of dopamine receptor on hypoxic ventilatory response // *Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi.* 1977. V. 35. No. 12. P. 1318–1323.
- [7] Loos N., Haouzi P., Marchal F. Mechanisms of ventilatory inhibition by exogenous dopamine in cats // *J. Appl. Physiol.* 1998. V. 84. No. 4. P. 1131–1137.
- [8] Hedner J., Hedner T., Jonason J., Lundberg D. Evidence for dopamine interaction with the central respiratory control system in the rat // *Eur. J. Pharmacol.* 1982. V. 81. No. 4. P. 603–615.
- [9] Hsiao C., Lahiri S., Macashi A. Peripheral and central dopamine receptors in respiratory control // *Respir. Physiol.* 1989. V. 73. No. 3. P. 327–336.
- [10] Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press, 1982.
- [11] Matsumoto S. Effects of vagal stimulation and carotid body chemoreceptor stimulating agents on phrenic nerve activity in vagotomized rabbits // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1982. V. 256. No. 1. P. 85–96.
- [12] Mueller R.A., Lundberg D.B., Breese G.R. Alteration of aminophylline-induced respiratory stimulation by perturbation of biogenic amino system // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1988. V. 218. No. 3. P. 593–599.
- [13] Раевский К.С., Сотников Т.Д., Гайнетдинов Р.Р. Дофаминергические системы мозга: рецепторная гетерогенность, функциональная роль, фармакологическая регуляция // *Усп. физиол. наук.* 1996. №4. С. 3–30.
- [14] Kebabian J.W., Calne D. Multiple receptors for dopamine // *Nature.* 1979. V. 277. No. 5726. P. 93–96.
- [15] Комиссаров И.В. Механизмы химической чувствительности синаптических мембран. Киев: Наукова думка, 1986. 239 с.
- [16] Creese I., Sibley D.R. Comments on the commentary by dr. Seeman // *Biochem. Pharmacol.* 1982. V. 31. No. 16. P. 2568–2569.
- [17] Woodruff G.N. Biochemical and pharmacological studies on dopamine receptors // *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 1978. V. 19. P. 89–118.

Поступила в редакцию 30/VI/2003;
в окончательном варианте — 30/VI/2003.

**RESPIRATORY EFFECTS CAUSED BY
MICROINJECTIONS OF DOPAMINE AND
APOMORPHINE INTO THE SOLITARY TRACT NUCLEUS**

© 2003 O.A. Vedyasova²

Unilateral microinjections of dopamine and apomorphine into the anaesthetized rat solitary tract nucleus result in variable changes in discharge patterns of the external intercostal muscles. In this study it is shown that apomorphine exerted both decrease and increase of respiration frequency, whereas dopamine only decreases the respiratory rhythm. According to the obtained data an involvement of dopaminergic mechanisms in respiratory control via the solitary tract nucleus is observed.

Paper received 30/*VI*/2003;
Paper accepted 30/*VI*/2003.

² Vedyasova Olga Alexandrovna (vedyas@ssu.samara.ru), Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russia.