

МОДУЛЯЦИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЮ БОЛЬШОГО ЯДРА СРЕДИННОГО ШВА ДО И ПОСЛЕ МИКРОИНЪЕКЦИИ ГАБАЗИНА

© 2013 А.О. Орлова¹

В статье рассмотрено ингибирующее влияние на параметры внешнего дыхания при электрическом или химическом раздражении большого ядра, обусловленное преимущественным участием ГАМК. С целью выяснения участия ГАМК_A-рецепторов в модуляции респираторных реакций изучалось влияние локального введения специфического антагониста ГАМК_A-рецепторов — габазина в большое ядро. Полученные данные подтверждают участие ГАМК_A-рецепторов в модуляции дыхательных реакций на электростимуляцию большого ядра шва.

Ключевые слова: большое ядро срединного шва, дыхание, ГАМК.

Введение

Центральные механизмы регуляции дыхания, необходимые для поддержания гомеостаза организма в различных условиях, представлены взаимодействием дыхательного центра (ДЦ) с различными нейронными образованиями, к числу которых относится и большое ядро срединного шва (БЯ), являющееся частью серотонинергической системы. Клетки данной структуры содержат различные ко-трансммиттеры, в том числе и γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). В исследуемом ядре существуют ГАМКергические интернейроны, взаимодействующие с другими (в том числе не ГАМКергическими) клетками и регулирующие их активность через ГАМК_A и ГАМК_B рецепторы [1–3; 5]. Согласно данным некоторых авторов, ингибирующее влияние на параметры внешнего дыхания при электрическом или химическом раздражении БЯ обусловлено преимущественным участием ГАМК, а не серотонина [4; 6; 8].

По данным результатов экспериментов, проведенных нами ранее, микроинъекции ГАМК в точку большого ядра шва с координатами: Р — 10,3; L — 0; V — 9,9 [7] приводили к модуляции респираторных реакций при электростимуляции этого ядра. С целью выяснения возможного участия ГАМК_A-рецепторов в реализации этих изменений в ходе настоящей работы изучалось влияние локального введения специфического антагониста ГАМК_A-рецепторов в исследуемую область

¹Орлова Анастасия Олеговна (samorlova@rambler.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

БЯ на характер реакций паттерна внешнего дыхания и электрической активности инспираторных мышц при электростимуляции данной точки.

Методика исследования

Эксперименты проведены на 6 взрослых нелинейных крысах обоего пола массой 180–250 г. Животных наркотизировали уретаном (1,5 г/кг внутривенно). Паттерн дыхания регистрировали методом спирографии. На полученных спирограммах оценивали дыхательный объем (V_t , мл), длительность инспираторной (T_i , с) и экспираторной (T_e , с) фаз дыхательного цикла, длительность всего дыхательного цикла (T_t , с). Рассчитывали частоту дыхания ($f = 60 / T$, мин⁻¹) и минутный объем дыхания ($V = f \cdot V_t$, мл/мин). Одновременно с паттерном дыхания регистрировали биоэлектрическую активность диафрагмы и наружных межреберных мышц (VI–VIII межреберье) с правой стороны тела животных с помощью стальных игольчатых электродов биполярным способом. На полученных электромиограммах рассчитывали длительность залпов активности (с), длительность межзалповых интервалов (с) и максимальную амплитуду осцилляций (отн. ед.) в залпах активности инспираторных мышц. Инъекции габазина осуществляли микрошприцем МШ-1 через стеклянную пипетку, диаметр кончика которой составлял 20–30 мкм. Вещество растворяли ex tempore в искусственной цереброспинальной жидкости и вводили в объеме 0,5 мкл со скоростью 0,1 мкл/с. Для электростимуляции БЯ применяли биполярный концентрический электрод диаметром 0,02 мм. Параметры тока — 50 Гц, 15 В. Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием теста ANOVA для повторных измерений, тестов Dunnett's и Tukey. Статистически значимыми считались изменения со значениями $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате настоящего исследования установлено, что микроинъекции (10^{-5} М) габазина в БЯ приводят к уменьшению дыхательного объема и продолжительности инспирации и увеличению длительности экспирации. Продолжительность экспирации увеличивалась на 10 % ($p < 0,05$), а длительность инспирации уменьшалась на 14 % ($p < 0,05$; рис. 1). Дыхательный объем также уменьшался на 10 % ($p < 0,05$; рис. 1). При этом существенных изменений частоты дыхания и минутного объема дыхания не выявлено. Одновременно с реакциями дыхательного объема изменялась и биоэлектрическая активность дыхательных мышц, причем максимальная амплитуда осцилляций наружных межреберных мышц снижалась на 46 % ($p < 0,01$; рис. 2), тогда как статистически значимых реакций аналогичного показателя активности диафрагмы не зарегистрировано.

Микроинъекции искусственной ЦСЖ в БЯ не вызывали статистически значимых изменений исследуемых параметров паттерна внешнего дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц ($p > 0,05$).

В условиях электростимуляции БЯ продолжительность вдоха сокращалась на 30 % ($p < 0,001$). При этом отмечена тенденция к росту частоты дыхания и уменьшению глубины дыхания относительно исходного уровня. Максимальная амплитуда осцилляций в залпах активности диафрагмы уменьшалась на 13 %

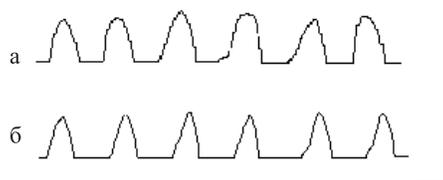


Рис. 1. Спирограммы до (а) и через 10 мин после микроинъекции (10^{-5} М) габазина (б) в большое ядро срединного шва (калибровка по вертикали — 1 мл, по горизонтали — 1 с)



Рис. 2. Электромиограммы наружных межреберных мышц до (а) и через 10 мин после микроинъекции габазина (10^{-5} М) (б) в большое ядро срединного шва (калибровка по вертикали — 25 отн. ед., по горизонтали — 1 с)

($p < 0,001$). Максимальная амплитуда осцилляций залпов активности наружных межреберных мышц уменьшалась на 15 % ($p < 0,05$).

При электростимуляции БЯ на фоне микроинъекции габазина имела место тенденция к увеличению продолжительности инспирации и снижению частоты дыхания, тогда как продолжительность экспирации оставалась стабильной. Дыхательный объем и минутный объем дыхания увеличивались на 26 % ($p < 0,01$) и 18 % ($p < 0,05$) соответственно (рис. 3). Вместе с этим было отмечено и усиление биоэлектрической активности инспираторных мышц. Максимальная амплитуда осцилляций наружных межреберных мышц увеличивалась на 52 % ($p < 0,01$; рис. 4), а диафрагмы — на 10 % ($p < 0,01$; рис. 4).

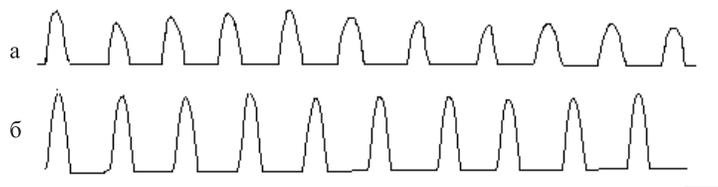


Рис. 3. Спирограммы до (а) и при электростимуляции (б) большого ядра электрическим током (50 Гц, 15 В) на фоне действия габазина (10^{-5} М); (калибровка по вертикали — 1 мл, по горизонтали — 1 с)

Микроинъекции искусственной ЦСЖ в БЯ не влияли на характер и выраженность реакций параметров паттерна внешнего дыхания и биоэлектрической активности инспираторных мышц при электростимуляции БЯ ($p > 0,05$).

Таким образом, микроинъекции габазина приводили к снижению амплитудных показателей, тогда как электростимуляция БЯ на фоне введения

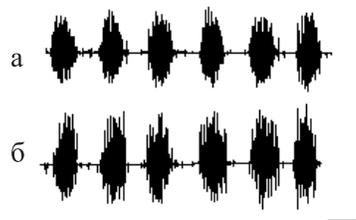


Рис. 4. Электромиограммы наружных межреберных мышц до (а) и при электростимуляции (б) большого ядра (50 Гц, 15 В) на фоне действия габазина (10^{-5} М); (калибровка по вертикали — 25 отн. ед., по горизонтали — 1 с)

ГАМК_A-блокатора габазина вызывала увеличение объемных параметров внешнего дыхания и рост показателей биоэлектрической активности инспираторных мышц.

Заключение

При электростимуляции БЯ на фоне введения ГАМК_A-блокатора габазина мы наблюдали увеличение дыхательного объема, минутного объема дыхания, максимальной амплитуды осцилляций залповой активности диафрагмы и наружных межреберных мышц. Активация ГАМК_A-рецепторов приводит к высвобождению ГАМК из локально расположенных аксонных терминалей [2; 5]. Следовательно, действие габазина способствует угнетению ГАМКергических нейронов большого ядра шва. Таким образом, при выключении ГАМК_A-рецепторов, и тем самым ГАМК из процесса модуляции дыхания, наблюдается ослабление биоэлектрической активности диафрагмы и наружных межреберных мышц.

Литература

- [1] Локальная ГАМКергическая модуляция активности серотонергических нейронов большого ядра шва / А.Н. Инюшкин [и др.] // Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова. 2009. Т. 95(7). С. 750–761.
- [2] Bagdy E., Kiraly I., Harsing L.G. Reciprocal innervation between serotonergic and GABAergic neurons in raphe nuclei of the rat // *Neurochemical Research*. 2000. V. 25(11). P. 1465–1473.
- [3] Roles of α_1 - and α_2 -adrenoceptors in the nucleus raphe magnus in opioid analgesia and opioid abstinence-induced hyperalgesia / B. Bie [et al.] // *Neuroscience*. 2003. V. 23(21). P. 7950–7957.
- [4] Involvement of medullary GABAergic and serotonergic raphe neurons in respiratory control: electrophysiological and immunohistochemical studies in rats / Y. Cao [et al.] // *Neuroscience Research*. 2006. V. 56(3). P. 322–331.
- [5] Harsing L.G. The Pharmacology of the neurochemical transmission in the midbrain raphe nuclei of the rat // *Current Neuropharmacology*. 2006. V. 4. P. 313–339.
- [6] Ohta Y., Alojado M.E., Kemmotsu O. Activity changes in rat raphe magnus neurons at different concentrations of fentanyl in vitro // *Anesthesia and analgesia*. 1995. V. 80(5). P. 890–895.
- [7] Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. San Diego: Academic, 1997.

- [8] Serrats J., Mengod G., Corte's R. Expression of serotonin 5-HT_{2C} receptors in GABAergic cells of the anterior raphe nuclei // J. Chemical Neuroanatomy. 2005. V. 29. P. 83–91.

Поступила в редакцию 23/VI/2013;
в окончательном варианте — 23/VI/2013.

**MODULATION OF RESPIRATORY REACTIONS
AT ELECTRICAL STIMULATION OF MAGNUS RAPHE
NUCLEUS OF MIDDLE SEAM BEFORE
AND AFTER MICROINJECTION OF GABAZIN**

© 2013 A.O. Orlova²

In the article the inhibitory effects on respiratory parameters during electrical or chemical stimulation of the magnus raphe nucleus are induced mainly by the participation of GABA. To elucidate the involvement of GABA_A receptors in the modulation of respiratory responses, we investigated the effect of local microinjection of a specific GABA_A antagonist gabazin into the magnus raphe nucleus. The obtained data confirm the involvement of GABA_A receptors in modulation of respiratory responses to electrical stimulation of magnus raphe nucleus.

Key words: magnus raphe nucleus, respiration, GABA.

Paper received 23/VI/2013.

Paper accepted 23/VI/2013.

²Orlova Anastasia Olegovna (samorlova@rambler.ru), the Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.