

НЕЙРОПЕПТИД СОМАТОСТАТИН — МОДУЛЯТОР ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ

© 2011 И.О. Петряшин¹

Соматостатин — гипоталамический нейропептид, подавляющий секрецию соматотропин-рилизинг-фактора, соматотропина и ряда других физиологически активных пептидов. Соматостатин и рецепторы к нему представлены в различных отделах ЦНС, а также в периферических органах, что позволяет предположить его участие в регуляции различных физиологических функций. Наличие соматостатина и рецепторов к нему в респираторных ядрах ствола мозга свидетельствует о его возможном участии в регуляции дыхания. В данной статье обобщены сведения о различных физиологических эффектах соматостатина и, в частности, о его участии в центральных механизмах регуляции дыхания.

Ключевые слова: дыхание, дыхательный центр, соматостатин, ядро солитарного тракта.

Введение

Соматостатин (SST) был впервые выделен из ткани гипоталамуса в 1972 году [1]; данный пептид существует в организме в виде двух биологически активных форм — SST-14 и SST-28, различающихся соответственно числом входящих в состав молекулы аминокислот; обе формы образуются расщеплением Ca^{2+} -зависимыми протеинкиназами 116-членного прекурсора просоматостатина. В различных органах обнаружено преобладание одной из форм SST так, в головном мозге преобладает SST-14, тогда как SST-28 составляет порядка 20–30 % имеющегося там соматостатина. В целом в головном мозге присутствует около 25 % SST организма (65 % приходится на ЖКТ, 5 % на поджелудочную железу и 5 % на прочие органы) [2].

Выделяют 5 типов рецепторов к SST (SSTR1-SSTR5), при этом второй тип (SSTR2) подразделяется на 2 подтипа, называемых соответственно SSTR2a и SSTR2b; все соматостатиновые рецепторы относятся к G-протеинсвязанным metabotropic рецепторам. Было установлено, что у крыс рецепторы одного типа (SSTR4), присутствующие в некоторых областях мозга в течение пренатального онтогенеза, после рождения могут заменяться другими (SSTR1), что свидетельствует о различной функциональной роли разных типов рецепторов в ходе онтогенеза [3]. В некоторых тканях наблюдается также коэкспрессия различных типов

¹Петряшин Илья Олегович (petryash1@gmail.com), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

рецепторов, в частности SSTR2 и SSTR5 [4]. Исходя из широкой распространенности SST в ЦНС, некоторые исследователи говорят о соматостатинергической системе мозга, при этом наблюдается специфическое преобладание рецепторов определенного типа в отдельных структурах мозга: SSTR1 и SSTR2 — в гипоталамусе, SSTR2 и SSTR4 — в гиппокампе и стволе мозга и т. д. [5]. Столь широкое распространение SST и рецепторов к нему в пределах ЦНС обуславливает широкий спектр его физиологических эффектов; особый интерес вызывает его участие в регуляции вегетативных функций.

1. Физиологические эффекты соматостатина

К настоящему времени физиологическая роль гипоталамического SST изучена достаточно подробно; он обнаруживается в гипоталамусе уже на 10 неделе эмбриогенеза, при этом считается, что основной его функцией является регуляция базальной и соматотропин-рилизинг-фактор-индуцированной секреции соматотропина. Соматостатинергические нейроны гипоталамуса проецируются к гипофизарной портальной системе сосудов. Установлено наличие регуляции секреции SST соматотропин-рилизинг-фактором и соматотропином по принципу отрицательной обратной связи; также положительная обратная связь осуществляется при помощи IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1 типа), синтез которого в печени стимулируется соматотропином [2]. Известным нарушением соматостатиновой регуляции секреции соматотропина является акромегалия [6]; также постулируется участие SST в развитии сонного апноэ у больных акромегалией [7] и синдрома внезапной детской смерти у новорожденных [8].

Механизм регуляции секреции соматотропина изучался на SST-нокаутных мышях, верхний уровень секреции соматотропина у которых был значительно выше такового у интактных мышей [9]. Также известно, что в регуляции секреции гипоталамического SST принимают участие дофамин, субстанция P, нейротензин, ацетилхолин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, агонисты α_2 -адренорецепторов. Схожие механизмы регуляции выявлены для секреции тиреотропина [2].

Помимо участия в эндокринной регуляции, SST также функционирует в ЦНС в качестве нейромодулятора, участвующего в ингибировании секреции дофамина в среднем мозге, норадреналина, тиролиберина и кортиколиберина в гипоталамусе. Установлено прямое влияние SST на секрецию щитовидной железой тироксина, трийодтиронина, кальцитонина. На уровне надпочечников SST ингибирует ангиотензин II-зависимую секрецию альдостерона и модулирует холинергическую стимуляцию секреции катехоламинов; SST также ингибирует почечную секрецию ренина. На SSTR5-нокаутных мышях показано влияние SST, секретлируемого δ -клетками поджелудочной железы, на синтез и секрецию инсулина и глюкагона; уровень данных гормонов был значительно выше у нокаутных мышей по сравнению с контролем [2]. Имеются данные о подавлении соматостатином секреции грелина [10] и некоторых цитокинов [2]. Наблюдаются значительные нарушения экспрессии соматостатиновых рецепторов всех типов в тканях мозга при болезни Альцгеймера [11]. SST также обладает антипролиферативным эффектом в отношении иммунных клеток, клеток хрящевой и костной тканей, вызывает вазоконстрикцию в данных тканях [2].

Помимо ингибирующего влияния SST на секрецию гормонов и нейротрансмиттеров, значительный интерес представляет непосредственное его участие в регу-

ляции различных вегетативных функций: так, согласно последним данным [12], внутривенное введение соматостатина понижает артериальное давление и частоту сердечных сокращений, что связано с его действием в том числе и на каротидные тельца, являющиеся источником афферентации, поступающей по ветвям языкоглоточного нерва к кардиореспираторным ядрам продолговатого мозга.

Значительный интерес, особенно в свете ряда исследований последних лет, представляет участие соматостатина в центральных механизмах регуляции дыхания; помимо интересных данных о соматостатиновой модуляции дыхания, некоторыми исследователями постулируется критическая роль данного нейропептида в генерации дыхательного ритма.

2. Участие соматостатина в центральной регуляции дыхания

Исследования, направленные на выяснение вероятной роли SST в центральных механизмах регуляции дыхания, начались практически сразу после его обнаружения в структурах, включаемых в состав дыхательного центра [13; 14]; микроинъекции экзогенного SST, проводимые интрацеребровентрикулярно и в некоторые из ядер ствола мозга (ядро солитарного тракта, парагигантоклеточное ядро), приводили к снижению как частотных, так и объемных показателей дыхания и как результат — апноэ [15]. Проводились также исследования с системным введением SST, приводившим к снижению дыхательного объема и угнетению респираторного ответа на гипоксию [12; 16]. Вопрос участия SST в центральной регуляции дыхания приобрел особый интерес в связи с обнаружением SST-экспрессирующих нейронов в составе комплекса пре-Бетцингера [17], постулируемого рядом исследователей как структура, играющая критическую роль в дыхательном ритмогенезе [18]. Также были продемонстрированы возможные механизмы респираторных эффектов SST: поскольку SST-позитивные нейроны комплекса пре-Бетцингера также содержат глутамат, предполагается пресинаптическое действие SST как модулятора высвобождения глутамата через активацию пресинаптических SST2-рецепторов, ингибирующих высвобождение глутамата через аденилилциклазу и протеинкиназу A [19].

Получены данные, свидетельствующие о критической роли SST для дыхательного ритмогенеза на уровне комплекса пре-Бетцингера: гиперполяризация SST-экспрессирующих глутаматергических нейронов данной структуры аллатостатином (фиксирующим K^+ -каналы в открытом состоянии) приводит к апноэ [20]. Также обнаружены проекции SST-экспрессирующих нейронов комплекса пре-Бетцингера к нейронам ростральной части вентральной респираторной группы, ядра солитарного тракта, ретротрапециевидного ядра и структурам т. н. понтинной дыхательной группы (парабрахиальные ядра, ядра Келликера-Фюзе). Все эти структуры принимают непосредственное участие в регуляции дыхания [21]; кроме того, к настоящему времени уже получены данные о респираторных реакциях после уни- и билатеральных микроинъекций экзогенного SST в некоторые из данных ядер [22]: микроинъекции 0,15–1,5 мМ SST в комплекс пре-Бетцингера приводят к брадипноэ и с увеличением дозы апноэ; микроинъекции в комплекс Бетцингера приводят к снижению частоты дыхания за счет увеличения продолжительности инспирации и к снижению постинспираторной активности, в норме наблюдающейся в блуждающем и гортанном нервах.

В наших собственных экспериментах было выполнено исследование реакций паттерна внешнего дыхания и электрической активности инспираторных мышц на микроинъекции соматостатина в вентролатеральный отдел ядра солитарного тракта наркотизированных уретаном нелинейных крыс обоего пола. Соматостатин растворяли в искусственной цереброспинальной жидкости и вводили с помощью микрошприца через стеклянную микропипетку в количестве 100 нл при концентрации 10^{-5} М в исследуемую область мозга. В контрольных экспериментах проводились микроинъекции того же объема искусственной цереброспинальной жидкости. Регистрировали показатели внешнего дыхания (по спирограмме) и ЭМГ инспираторных мышц.

Микроинъекции соматостатина в область ядра солитарного тракта приводили к угнетению дыхания, что проявлялось в снижении минутного объема дыхания. Реакции осуществлялись в условиях одновременного уменьшения дыхательного объема и снижения частоты дыхания. Еще одной характерной особенностью дыхательных реакций на воздействие соматостатина было появление "вздохов" — глубоких продолжительных вдохов с последующим удлиненным выдохом. Реакции характеризовались коротким латентным периодом (в пределах 3 минут) и большой продолжительностью (более 1 часа). Микроинъекции искусственной цереброспинальной жидкости не приводили к статистически значимым изменениям какого-либо показателя (см. рисунок).

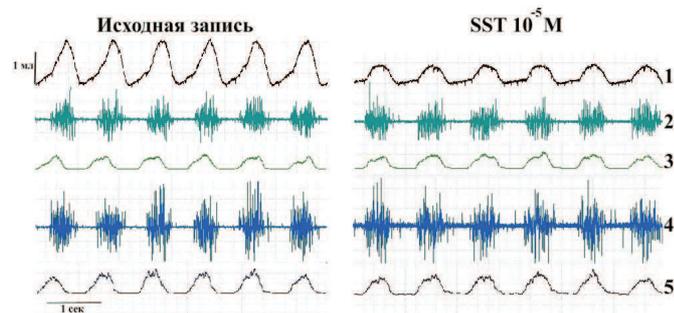


Рис. Реакция внешнего дыхания (1), ЭМГ диафрагмы (2), ее интегрированной производной (3), ЭМГ наружных межреберных мышц (4) и ее интегрированной производной (5) на микроинъекцию 10^{-5} М соматостатина в ядро солитарного тракта

На основании многочисленных данных, свидетельствующих о влиянии SST на дыхательный ритмогенез, было выдвинуто предположение о необходимости SST-экспрессирующих нейронов и SST-рецепторов типа 2a для нормальной генерации дыхания у взрослых крыс *in vivo* [23], хотя до этого имелись сведения о жизнеспособности мутантных мышей с недостатком экспрессии SST [24]. Тем не менее у мышей с выключенным геном *Dbx1*, ответственным в том числе и за формирование SST-экспрессирующих нейронов комплекса пре-Бетцингера и SST2a-рецепторов, отсутствует дыхательная активность как *in vivo*, так и в условиях рН- и серотониновой стимуляции препарата продолговатого мозга *en bloc* [23]; помимо наличия SST и рецепторов к нему, для нормальной генерации ритма постулируется необходимым и наличие в комплексе пре-Бетцингера рецепторов к нейрокинину-1, что вызывает значительный интерес в связи с диаметрально противоположными респираторными реакциями на микроинъекции нейрокина-1 в комплекс Бетцингера [25].

Помимо исследований *in vivo*, участие SST в регуляции дыхания исследовалось также *in vitro*, что имеет большое значение для понимания клеточных и субклеточных механизмов действия данного пептида. Согласно данным [26], перфузия SST-14 и SST-28 преимущественно ингибировала спайковую активность в переживающих срезах продолговатого мозга на уровне ядра солитарного тракта гиперполяризацией путем увеличения калиевой проводимости; данный эффект предотвращался с помощью мускариновых агонистов. Схожие результаты были получены на CA1-клетках гиппокампа [27], что может свидетельствовать об ингибирующем эффекте SST через активацию постсинаптической K^+ -проницаемости и вероятном наличии реципрокного SST-ацетилхолинового взаимодействия на уровне ядра солитарного тракта. Имеются данные о возможности предотвращения SST-индуцированного апноэ с помощью центрального и периферического введения агониста μ -опиоидных рецепторов налоксона, блокирующего K^+ -проводимость [28]. Lloca et al. [29] на препаратах продолговатого мозга новорожденных мышей наблюдали дозозависимое снижение частоты и амплитуды залпов фиктивной респираторной активности при перфузии соматостатином. Снижение pH перфузионного раствора увеличивало ингибирующий эффект SST, что свидетельствует о влиянии SST на хеморецепторы продолговатого мозга; тем не менее механизмы данных эффектов пока остаются невыясненными.

Заключение

Спустя десятилетия после открытия соматостатина целый ряд его физиологических эффектов остается неизученным; наряду с его известными эндокринными влияниями на регуляцию секреции соматотропина и соматотропин-рилизинг-фактора существует целый ряд малоизученных эффектов данного пептида, в частности, весьма интересным как в фундаментальном плане, так и с точки зрения прикладной науки (создание фармакологических препаратов, обоснование новых терапевтических методов) представляется дальнейшее исследование участия данного пептида в центральной регуляции дыхания, в частности, его влияние на активность специфических респираторных нейронов в ритмогенерирующих структурах дыхательного центра и активации под его действием внутриклеточных каскадов в клетках данных структур. Особого внимания заслуживает изучение механизмов действия соматостатина на уровне нейронов дыхательного центра.

Литература

- [1] Guillemin R. Hypothalamic hormones // J. Endocrinol. 2005. V. 184. P. 11–28.
- [2] Kumar U., Rehfeld J.F., Bungaard J.R. Somatostatin and somatostatin receptors // Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. Berlin: Springer, 2010. P. 137–185.
- [3] Expression patterns of rat somatostatin receptor genes in pre- and post-natal brain and pituitary / I. Wulfsen [et al.] // J. Neurochem. 1993. V. 61. P. 1549–1552.
- [4] Coexpression of somatostatin receptor subtype 5 affects internalization and trafficking of somatostatin receptor subtype 2 / N. Sharif [et al.] // Endocrinology. 2007. V. 148. P. 2095–2105.
- [5] Somatostatinergetic systems in brain: Networks and functions / C. Viollet [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. 2008. V. 286. P. 75–87.

- [6] Ben-Shlomo A., Melmed S. Acromegaly // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 2008. V. 37. P. 101–120.
- [7] Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease / M.V. Davi [et al.] // *Eur. J. of Endocrinology.* 2008. V. 159. P. 533–540.
- [8] Greenough A., Milner A.D. Neonatal respiratory disorders. London: Arnold, 2003. 550 p.
- [9] Somatostatin is required for masculinization of growth hormone-regulated hepatic gene expression but not of somatic growth / M.J. Low [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2001. V. 107. P. 1571–1580.
- [10] Ghrelin secretion in humans is sexually dimorphic, suppressed by somatostatin, and not affected by the ambient growth hormone levels / A.L. Barkan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* V. 88. P. 2180–2180.
- [11] Kumar U. Expression of somatostatin receptor subtypes (SSTR1-5) in Alzheimer's disease brain: an immunohistochemical analysis // *Neuroscience.* 2005. V. 134. P. 525–538.
- [12] Kaczynska K., Szereda-Przestaszewska M. Depressive cardio-respiratory effects of somatostatin in anaesthetized rats // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2010. V. 170. P. 273–278.
- [13] Somatostatin produces apnea and is localized in medullary respiratory nuclei: a possible role in apneic syndromes / M. Kalia [et al.] // *Brain Research.* 1984. V. 296. P. 339–344.
- [14] Mapping of different neuropeptides in the lower brainstem of the rat: with special reference to the ventral surface / A.G. Leibstein [et al.] // *J. Auton. Nerv. Syst.* 1985. V. 14. P. 299–313.
- [15] Antagonistic effects of somatostatin and substance P on respiratory regulation in the rat ventrolateral medulla oblongata / Z.B. Chen [et al.] // *Brain Research.* 1991. V. 556. P. 13–21.
- [16] Pedersen M.E.F., Dorrington K.L., Robbins P.A. Effects of somatostatin on the control of breathing in humans // *Journal of physiology.* 1999. V. 521. P. 289–297.
- [17] A group of glutamatergic interneurons expressing high levels of both neurokinin-1 receptors and somatostatin identifies the region of the pre-Botzinger complex / R.L. Stornetta [et al.] // *J. Comp. Neurology.* 2003. V. 455. P. 499–512.
- [18] Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals / J.C. Smith [et al.] // *Science.* 1991. V. 254. P. 726–729.
- [19] Grilli M., Raiteri L., Pittaluga A. Somatostatin inhibits glutamate release from mouse cerebrocortical nerve endings through presynaptic sst2 receptors linked to the adenylyl cyclase-protein kinase A pathway // *Neuropharmacology.* 2004. V. 46. P. 388–396.
- [20] Silencing preBotzinger complex somatostatin-expressing neurons induces persistent apnea in awake rat / W. Tan [et al.] // *Nat. Neurosci.* 2008. V. 11. P. 538–540.
- [21] Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н.А. Меркулова [и др.] // Самара: Изд-во "Самарский университет", 2007. 169 с.
- [22] Somatostatin selectively ablates post-inspiratory activity after injection into the Botzinger complex / P.G.R. Burke [et al.] // *Neuroscience.* 2010. V. 167. P. 528–539.

- [23] Developmental Origin of PreBotzinger Complex Respiratory Neurons / P.A. Gray [et al.] // *J. Neurosci.* 2010. V. 30(44). P. 14883–14895.
- [24] Impairment in motor learning of somatostatin null mutant mice / T. Zeyda [et al.] // *Brain Research.* 2001. V. 906. P. 107–114.
- [25] Fong A.Y., Potts J.T. Neurokinin-1 receptor activation in Botzinger complex evokes bradypnoea // *J. Physiol.* 2006. V. 575. P. 869–885.
- [26] Somatostatin depresses excitability in neurons of the solitary tract complex through hyperpolarization and augmentation of IM, a non-inactivating voltage-dependent outward current blocked by muscarinic agonists / T. Jacquin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 85. P. 948–952.
- [27] Pittman Q.J., Siggins G.R. Somatostatin hyperpolarizes hippocampal pyramidal cells in vitro // *Brain Research.* 1981. V. 221. P. 402–408.
- [28] Somatostatin induced apnoea: prevention by central and peripheral administration of the opiate receptor blocking agent naloxone / A. Harfstrand [et al.] // *Acta Physiol. Scand.* 1985. V. 125. P. 91–95.
- [29] Llona I., Ampuero E., Eugenin J.L. Somatostatin inhibition of fictive respiration is modulated by pH // *Brain Research.* 2004. V. 1026. P. 136–142.

Поступила в редакцию 10/XI/2010;
в окончательном варианте — 10/XI/2010.

NEUROPEPTIDE SOMATOSTATIN — MODULATOR OF CENTRAL MECHANISMS OF BREATHING CONTROL

© 2011 I.O. Petryashin²

Somatostatin is a hypothalamic neuropeptide suppressing the secretion of somatotropin-releasing-factor, somatotropin and some other physiologically active peptides. Somatostatin and its receptors are widely distributed in many CNS structures and peripheral organs; it suggests the involvement of somatostatin in regulation of different physiological functions. Presence of somatostatin and its receptors in respiratory-related nuclei of the brain stem suggests the involvement of the peptide in the respiratory control. In the paper, data about different physiological effects of somatostatin, particularly regarding the involvement in central mechanisms of the respiratory control, are summarized.

Key words: breathing, respiratory center, somatostatin, solitary tract nucleus.

Paper received 10/XI/2010.

Paper accepted 10/XI/2010.

²Petryashin Ilya Olegovich (petryash1@gmail.com), the Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, Samara, 443011, Russian Federation.