

ЗНАЧЕНИЕ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗЛИЧНЫХ "МЕСТ" РЕТИКУЛЯРНОГО ГИГАНТОКЛЕТОЧНОГО ЯДРА В ЦЕНТРАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ ДЫХАНИЯ

© 2011 Е.В. Яценко¹

Представлены новые данные о роли и значении респираторных участков ретикулярного гигантоклеточного ядра в формировании паттерна дыхания. Основываясь на результатах электростимуляций инспираторных и экспираторных "мест" данного ядра, автор высказывает мнение о весомой роли ретикулярного гигантоклеточного ядра в центральных механизмах регуляции дыхания.

Ключевые слова: ретикулярное гигантоклеточное ядро, дыхательный центр, инспираторное "место", экспираторное "место".

Введение

Проблема структурно-функциональной организации дыхательного центра, его нейронного состава имеет сложную историю, всесторонне рассматривалась в многочисленных статьях и монографиях. Это позволяет нам остановиться только на некоторых сторонах вопроса структурно-функциональной организации дыхательного центра (ДЦ), которые до настоящего времени остаются дискуссионными. Одним из таких вопросов является вопрос о роли и значении инспираторных "мест" (ИМ) и экспираторных "мест" (ЭМ) и нейронов ретикулярного гигантоклеточного ядра (RGC) в механизмах регуляции дыхания.

В настоящее время подавляющее большинство авторов рассматривает ДЦ как совокупность дыхательных нейронов продолговатого мозга, расположенных в пяти структурно-функциональных областях: дорзальная дыхательная группа, локализованная в ядре солитарного тракта; вентральная дыхательная группа, ее каудальный отдел расположен в области n. retroambiguus, ростральный отдел в области n. ambiguus и n. retroambiguus; комплекс Бетцингера расположен в области n. retrofacialis; комплекс пре-Бетцингера располагается в ростральной части n. ambiguus, каудальнее n. retrofacialis и ростральнее n. lateralis reticularis [8; 9; 25; 28; 30; 32].

Но ряд исследователей, преимущественно в опытах на кошках, выявили наличие ИМ и ЭМ в RGC [1; 3; 6; 26; 27]. Были выявлены также инспираторные

¹Яценко Екатерина Владимировна (serdolik1986@rambler.ru), кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета, 443011, Российская Федерация, г. Самара, ул. Акад. Павлова, 1.

и экспираторные нейроны, преимущественно в медиовентральной части RGC [5; 11–22]. В многочисленных исследованиях было показано, что раздражение ИМ и ЭМ RGC кошек вызывает смену фаз дыхательного цикла, усиление электроактивности функционально однозначных с ними дыхательных нейронов и торможение дыхательных нейронов, функционально различающихся, в обеих половинах ДЦ, раздражение же инспираторных и экспираторных мест последних преимущественно затормаживает электроактивность дыхательных и ретикулярных нейронов RGC [14–16].

На основании данных о наличии в RGC кошек респираторных "мест", инспираторных и экспираторных нейронов, обильных связей данного ядра со структурами, традиционно относящимися к ДЦ, связями данного ядра с моторными ядрами дыхательных мышц и других данных, ряд исследователей высказали мнение, что RGC является частью бульбарного ДЦ [4; 7; 12; 19]. Однако, как было отмечено выше, большинство современных исследователей данную точку зрения не поддерживают [24; 29].

Дыхательные нейроны в RGC были обнаружены и в экспериментах на крысах [2; 10; 23]. Однако авторы, объектом исследования которых были крысы, практически не рассматривали значение нейронов RGC крыс в формировании паттерна дыхания и ритмогенерирующей функции ДЦ, не анализировали связи респираторных мест и нейронов RGC с функционально различными областями ДЦ, в особенности с комплексом пре-Бетцингера, как области ДЦ, в составе которой находятся пейсмекерные нейроны.

Исходя из этого, сочли интересным и важным провести исследование значимости респираторных "мест" RGC в центральных механизмах регуляции дыхания крыс. Решение поставленных вопросов, возможно, в какой-то степени внесет ясность в вопрос — есть ли основание рассматривать RGC как шестой структурно-функциональный участок бульбарного ДЦ или респираторные "места" RGC крыс только оказывают влияние на многообразные функции бульбарного ДЦ.

Методика исследования

Эксперименты проводились на 6 взрослых нелинейных крысах обоего пола массой 230–250 г. Животных наркотизировали уретаном (1,5 г/кг внутривенно). Во всех экспериментах крысы дышали атмосферным воздухом. Паттерн дыхания регистрировали методом спирографии. Для этого использовали электронный спирограф с монометрическим датчиком давления. 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). Дополнительно рассчитывали частоту дыхания (ЧД) по формуле $f=60/T_t$, мин⁻¹ и минутный объем дыхания (МОД) по формуле $V=f \cdot V_t$, мл/мин. Параллельно с паттерном дыхания регистрировали биоэлектрическую активность диафрагмы и наружных межреберных мышц (НММ) (VI–VIII межреберье) с правой стороны тела животных с помощью стальных игольчатых электродов биполярным способом. На полученных электромиограммах рассчитывали максимальную амплитуду осцилляций в зонах активности инспираторных мышц (отн. ед.). Для электростимуляции RGC применяли биполярный концентрический электрод диаметром 0,02 мм. Введение микроэлектрода в исследуемую структуру осуществляли согласно стереотаксическим координатам атласа мозга крысы (1 участок — Р 11,8; L 0,5; V 9; 2 участок — Р 11; L 0,9; V 9,2; 3 участок —

Р 12; L 1; V 9,8). Для раздражения использовали электрический ток с частотой 50 и 100 Гц и напряжением 1, 3, 5 и 7 В. Полученные экспериментальные данные обрабатывали статистически с использованием теста ANOVA для повторных измерений, а в случае обнаружения статистически значимых изменений для последующего попарного сравнения значений исследуемых параметров с исходными применяли Dunnett's тест или (при несоответствии данных в выборках нормальному распределению) тест Tukey. Статистически значимыми считались изменения со значениями $p \leq 0,05$. Все эксперименты на животных проводили в строгом соответствии с требованиями Женевской конвенции "International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals" (Geneva, 1990).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе экспериментов установлено, что электростимуляции исследуемых структур приводили к выраженным изменениям респираторных показателей и активности инспираторных мышц. Характер респираторных ответов зависел от места воздействия и параметров электрического тока.

Так, при раздражении током первого участка (анатомически расположенного в медиовентральной области RGC) параметры дыхания статистически значимо изменяются относительно исходных значений.

Длительность инспирации увеличивается как при частоте 50, так и при частоте 100 Гц. При этом наибольший эффект отмечается при значении тока 100 Гц и 7 В, когда отклонение от исходных значений достигает порядка 47 % ($p < 0,001$). Время экспирации, напротив, уменьшает свои значения при стимуляции электрическим током с максимальным значением в -29 % ($p < 0,001$) при силе воздействующего стимула 50 Гц и 7 В. Дыхательный объем имеет тенденцию к увеличению своих значений при росте силы воздействующего тока, достигая максимальных отклонений от исходного уровня в $+12$ % ($p < 0,001$). ЧД и МОД также имеют тенденцию к увеличению своих значений, достигая максимальных отклонений от исходных значений $+6$ % ($p < 0,05$) и $+19$ % ($p < 0,001$) соответственно. Доля вдоха увеличивается и достигает отклонения в $+30$ % ($p < 0,001$) от исходного уровня. Обращают на себя внимание также изменения активности НММ и диафрагмы, амплитуда залпов в которых увеличивается на 26 % ($p < 0,001$) и 19 % ($p < 0,001$) для диафрагмы и НММ соответственно (рис. 1).

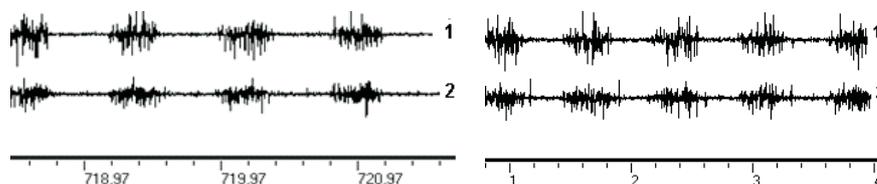


Рис. 1. Электромиограммы диафрагмы (1) и НММ (2) до воздействия (слева) и во время воздействия (справа) тока 50 Гц и 5 В.

При раздражении током второго участка RGC (анатомически расположенного в дорзоростральной части) параметры дыхания также меняются относительно исходных значений. Однако в данном случае время инспирации имеет тенденцию к уменьшению своих значений с максимальным отклонением от исходных значений в -32 % ($p < 0,001$). Время экспирации увеличивает свои значения под воздействием стимуляции электрическим током с максимальным значением в $+222$ %

($p < 0,001$) при силе действующего стимула 100 Гц и 7 В. Дыхательный объем, напротив, имеет тенденцию к уменьшению своих значений при увеличении силы действующего тока. ЧД, МОД и доля вдоха также уменьшаются с максимальными отклонениями в -44% ($p < 0,001$), -77% ($p < 0,001$) и -52% ($p < 0,001$) при стимуляции электрическим током 100 Гц и 7 В. Амплитуда же осцилляций в залпах активности НММ и диафрагмы уменьшается на -23% ($p < 0,001$) и -29% ($p < 0,001$) соответственно. Описанные выше эффекты можно наблюдать на рис. 2.

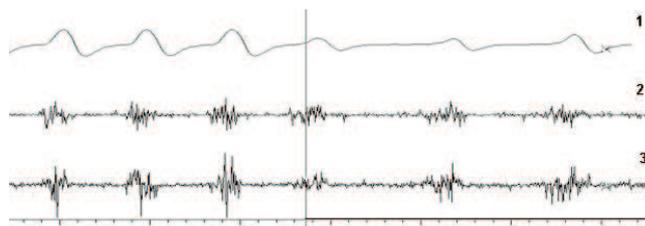


Рис. 2. Спирограмма (1) и электромиограммы диафрагмы (2) и НММ (3) до и во время стимуляции током (момент нанесения раздражения показан вертикальной линией) 100 Гц и 5 В RGC

Основными эффектами воздействия на третий участок RGC (расположенный в вентральной части ядра), как и при воздействии на первый, были увеличение длительности инспирации на $+12\%$ ($p < 0,01$) при уменьшении длительности экспирации на -40% ($p < 0,001$), однако в данном случае отмечается уменьшение дыхательного объема -43% ($p < 0,001$). Несмотря на увеличение ЧД ($+19\%$ ($p < 0,001$)), МОД уменьшается на -38% ($p < 0,001$), доля вдоха увеличивается на $+34\%$ ($p < 0,001$), длительность дыхательного цикла уменьшается на -16% ($p < 0,01$). Кроме этого, стимуляция электрическим током третьего участка гигантклеточного ядра в ряде случаев сопровождалась остановкой дыхания, а амплитуда осцилляций в залпах диафрагмы и НММ уменьшалась на -23% ($p < 0,001$) и -16% ($p < 0,01$) соответственно (рис. 3; 4).

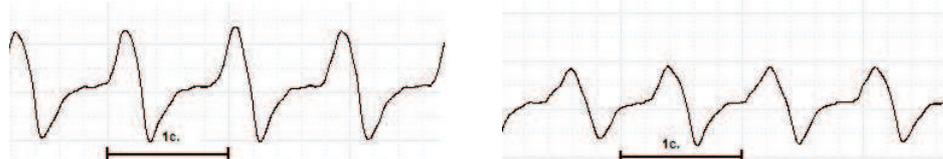


Рис. 3. Спирограмма до воздействия (слева) и во время воздействия (справа) тока 50 Гц и 5 В на RGC (участок № 3).

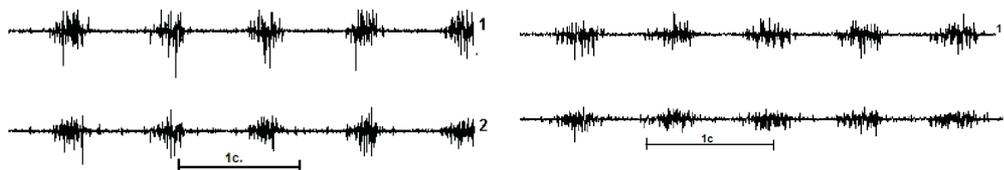


Рис. 4. Электромиограммы диафрагмы (1) и НММ (2) до воздействия (слева) и во время воздействия (справа) тока 50 Гц и 5 В на RGC

Анализ полученных экспериментальных данных показывает, что респираторные "места" RGC, способны модулировать все исследуемые параметры дыхания.

В ряде наблюдений эффекты раздражения респираторных "мест" RGC носили антагонистический характер. Так, электростимуляция первого участка, описанного как инспираторное "место" RGC крыс [2; 10], вызывала увеличение продолжительности инспираторной фазы, увеличение объемных показателей, усиление электроактивности инспираторных мышц, но при этом оказывала ингибирующее влияние на длительность экспирации. Электростимуляция второго участка, описанного как экспираторное "место" RGC крыс [2; 10], оказывала полностью противоположный эффект на перечисленные параметры, происходило уменьшение продолжительности инспираторной фазы, объемных показателей, ослабление электроактивности инспираторных мышц, и наблюдался стимулирующий эффект на длительность экспирации. Электростимуляция третьего участка RGC имела несколько смешанный характер, оказывая стимулирующий эффект на время инспирации и долю вдоха, ингибировала объемные показатели, активность инспираторных мышц и длительность экспирации.

Таким образом, основываясь на полученных данных, можно сделать заключение, что расположение инспираторно-активных и экспираторно-активных "мест" RGC крыс в целом имеет сходство с расположением таковых мест у кошек, что также совпадает с мнением Сергеева [10].

Полученные результаты можно объяснить с точки зрения существования четких антагонистических отношений между инспираторными и экспираторными "местами" RGC и противоположным классом дыхательных нейронов, то есть усилением активности большинства дыхательных нейронов соответствующего класса, угнетением активности нейронов противоположного класса и, возможно, рекрутированием молчащих дыхательных нейронов [10; 14; 15]. Выраженность и разнообразие модулирующих воздействий респираторных мест RGC на паттерн дыхания также в определенной степени можно объяснить сложными связями RGC с ядрами, относящимися к ДЦ, с которыми проприобульбарные нейроны респираторных областей RGC имеют моно-, олиго- и полисинаптические связи [12; 20; 31; 33]. Есть основания предполагать, что сложные взаимодействия респираторных мест RGC с различными ядрами ствола мозга также оказывают влияние на результаты электростимуляции ИМ и ЭМ RGC.

Следует отметить более выраженную реакцию на раздражение диафрагмы по сравнению с НММ, что можно объяснить с точки зрения наличия обильных прямых связей бульбоспинальных нейронов респираторных областей RGC с мотонейронами диафрагмы, об этом идет речь в в работе [23].

Проведенный анализ значимости респираторных "мест" RGC в регуляции дыхания позволяет высказать мнение, что респираторные "места" RGC — одни из важнейших структур, участвующих в формировании ритма и паттерна дыхания, наряду с другими, традиционно признанными структурно-функциональными участками дыхательного центра.

Литература

- [1] Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. М.: Медгиз, 1960. 99 с.
- [2] Буданцев В.С. Роль инспираторных и экспираторных зон медиальной области дыхательного центра: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1983. 18 с.

- [3] Вальдман А.В., Грантынь А.А., Денисова Г.А. Нейрофармакология и физиология центральной регуляции дыхания // Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969. С. 405–476.
- [4] Гордиевский А.Ю. Ядро солитарного тракта как компартментно-кластерная структура дыхательного центра: дис. ... канд. биол. наук. Самара, 2004. 151 с.
- [5] Гордиевская Н.А., Сергиевский М.В., Якунин В.Е. Влияние раздражений медиальной и латеральной зон дыхательного центра на электрическую активность диафрагмы, межреберных мышц и диафрагмальных нейронов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1978. № 4. С. 392–395.
- [6] Росси Д., Цанкетти А. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1960. 264 с.
- [7] Ройтбак А.И. Локализация дыхательного центра и его взаимодействие с другими центральными механизмами // IX съезд Всесоюзного общества физиологов биохимиков и фармакологов. Минск, 1959. С. 118–123.
- [8] Инюшкин А.Н., Меркулова Н.А. Дыхательный ритмогенез у млекопитающих: в поисках пейсмекерных нейронов // Регуляция автономных функций. Самара, 1998. С. 23–33.
- [9] Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами / Н.А. Меркулова [и др.]. Самара: Издательство СамГУ, 2007. 170 с.
- [10] Сергеев О.С. Нейронная организация дыхательного центра продолговатого мозга и регуляция его деятельности: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. Куйбышев, 1982. 29 с.
- [11] Дыхательный центр / М.В. Сергиевский [и др.]. М.: Медицина, 1975. 183 с.
- [12] Структура и функциональная организация дыхательного центра / М.В. Сергиевский [и др.]. Новосибирск: Изд-во НГУ, 1993. 191 с.
- [13] Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М.: Медицина, 1980. 224 с.
- [14] Чубаркин А.В. Реакции дыхательных нейронов при переключении фаз и навязывании дыхательного ритма стимулирующей структур ствольного мозга // Вестник СамГУ. 2006. № 7. С. 249–254.
- [15] Чубаркин А.В. Нейронные механизмы переключения дыхательных фаз: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Самара, 2007. 25 с.
- [16] Якунин В.Е. Морфологическая и функциональная характеристика инспираторных и экспираторных образований медиальной и латеральной зон дыхательного центра // Биологические науки. 1984. № 4. С. 49–53.
- [17] Якунин В.Е. Функциональные связи нейронов "респираторных" ядер: гигантоклеточного, солитарного тракта, обоюдного и ретроамбигвального // Современные проблемы физиологии дыхания. Куйбышев, 1980. С. 35–40.
- [18] Якунин В.Е., Киреева Н.Я. Реакции нейронов латеральной зоны ДЦ на локальные раздражения его медиальной зоны // Физиологический журнал СССР. 1978. № 64. С. 205–212.
- [19] Якунин В.Е. Функциональная организация медиальных и латеральных ядер дыхательного центра и нейронные механизмы их взаимодействия. Казань, 1987. С. 1–33.
- [20] Якунин В.Е. Нисходящие пути медиальных ядер дыхательного центра к дыхательным мышцам // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1990. № 5. Т. 76. С. 613–619.
- [21] Якунин В.Е., Амунц В.В., Киреева Н.Я. Морфологическая и функциональная характеристика инспираторных и экспираторных образований медиальной и латеральной зон дыхательного центра // Биологические науки. 1984. № 4. С. 49–53.

- [22] Якунин В.Е., Сергиевский М.В. Коррекция дыхательных расстройств электростимуляцией некоторых структур дыхательного центра // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1981. № 3. С. 286–288.
- [23] Dobbins E.G., Feldman J.L. Brainstem Network Controlling Descending Drive to Phrenic Motoneurons in Rat // The journal of comparative neurology. 1994. V. 347. P. 64–86.
- [24] Duffin J. Functional organization of respiratory neurones: a brief review of current questions and speculations // Exp. Physiol. 2004. P. 517–529.
- [25] Funk G.D., Feldman J.L. Generation of respiratory rhythm and pattern in mammals: Insights from developmental studies // Curr. Opin. Neurobiol. 1995. V. 5. P. 778–785.
- [26] Pitts R.F. Organisation of the respiratory center // Physiol. Rev. 1946. № 4. P. 609–630.
- [27] Pitts R.F., Magoun H.W., Ranson S.W. Localization of the medullary respiratory centers in the cat // Am. J. Physiol. 1939. V. 126. P. 673–688.
- [28] Three phase theory about the basic respiratory pattern / D.A. Ballantyne [et al.] // Central Neurone Environment. Berlin, 1983. P. 164–174.
- [29] Onimaru H., Homma I. Two Modes of Respiratory Rhythm Generation in the Newborn Rat Brainstem-Spinal Cord Preparation //Advances in Experimental Medicine and Biology. 2008. V. 605. № 3. P. 104–108.
- [30] Schwarzacher S.W., Smith J.C., Richter D.W. Pre-Botzinger complex in the cat // J. Neurophysiol. 1995. V. 73. № 4. P. 1452–1461.
- [31] Anatomic connections between nucleus reticularis rostroventrolateralis and some medullary cardiovascular sites in the rat / H.H. Samuel [et al.] // Neuroscience Letters. 1986. V. 71. Issue 3. P. 277–282.
- [32] 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.
- [33] Excitatory innervation of caudal hypoglossal nucleus from nucleus reticularis gigantocellularis in the rat / C.C.H. Yanga [et al.] // Neuroscience. 1995. V. 65. Issue 2. P. 365–374.

Поступила в редакцию 22/V/2011;
в окончательном варианте — 22/V/2011.

**A ROLE OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL
PARTICULARITIES OF RETICULAR
GIGANTOCELLULAR NUCLEUS DIFFERENT POINTS
IN CENTRAL RESPIRATION CONTROL MECHANISMS**

© 2011 E.V. Yatsenko²

New data concerning role of reticular gigantocellular nucleus respiratory areas in respiratory pattern forming is discussed. Based on electrical stimulation of nucleus inspiratory and expiratory points results, authors suggest that reticular gigantocellular nucleus plays a considerable role in central respiration control mechanisms.

Key words: gigantocellular reticular nucleus, expiratory points, inspiratory points, respiratory center.

Paper received 22/V/2011.

Paper accepted 22/V/2011.

²Yatsenko Ekaterina Vladimirovna (serdolik1986@rambler.ru), the Dept. of Human and Animal Physiology, Samara State University, 443011, Russian Federation.