

УДК 612.28

РЕАКЦИИ ДЫХАНИЯ НА МИКРОИНЪЕКЦИИ ГИСТАМИНА В ФАСТИГИАЛЬНОЕ ЯДРО МОЗЖЕЧКА У КРЫС

© 2009 В.И. Беляков

Самарский государственный университет, г. Самара

Поступила в редакцию 17.02.2009 г.

В острых опытах на наркотизированных крысах установлено, что микроинъекции гистамина в фастигиальное ядро мозжечка приводят к усилению легочной вентиляции за счет увеличения как частоты, так и объема дыхания. Обсуждаются значение и возможные механизмы участия гистаминцептивных структур фастигиального ядра мозжечка в модуляции дыхания.

Ключевые слова: реакция дыхания, гистамин, фастигиальное ядро.

В настоящее время при разработке проблемы участия мозжечка в регуляции дыхания самое пристальное внимание следует уделить изучению роли отдельных нейротрансмиттеров и рецепторных структур в механизме передачи респираторных влияний данной супрабульбарной структуры. Полученные нами результаты [2, 3, 5] в совокупности с данными литературы [10, 26-28] указывают на особую роль фастигиального ядра мозжечка в контроле дыхания. Имея прямые связи со структурами дыхательного центра [26, 28], данное ядро отличается химической гетерогенностью и представленностью рецепторов к различным нейротрансмиттерам [5, 8, 9, 12, 18, 24]. В частности, фастигиальное ядро является «мишенью» для моносинаптических проекций от гистаминергических нейронов туберомамиллярного ядра гипоталамуса [13, 16, 22, 29]. Гистамин, впервые открытый как эндогенный компонент ткани печени, легких и др. и обладающий разнообразными периферическими эффектами [6, 7], в современной нейрофизиологии рассматривается как один из важнейших регуляторов уровня активности нейронов, клеток глии, тонуса мелких сосудов и капилляров мозга. Имеются указания на то, что гистамин входит в число нейротрансмиттеров, которые поддерживают должный тонус ЦНС и активно включены в реализацию стресс-реакций организма. Для гистамина показана определенная роль в контроле эмоционально-мотивационных состояний и вегетативных функций [1, 6, 14, 15, 18, 22-25].

В аспекте регуляции дыхания активация связей «гистаминергические нейроны гипоталамуса – фастигиальное ядро мозжечка – дыхательный центр» может являться одним из возможных механизмов формирования наиболее оптимального паттерна дыхания в связи со сменой условий существования организма. Учитывая ключевую роль гистамина в обеспечении гипоталамо-церебеллярного взаимодействия, в настоящем исследовании проведен ана-

лиз респираторных реакций на микроинъекции гистамина в фастигиальное ядро мозжечка у крыс.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 10 наркотизированных уретаном (1,5 г/кг; внутривенно; фирма «Sigma») нелинейных крысах-самцах массой 230-260 г. После достижения наркозом необходимой глубины производилась трахеостомия. Затем животное фиксировалось в стереотаксическом приборе и согласно координатам атласа мозга крыс [20] при помощи бора продельвалось трепанационное отверстие над областью залегания правостороннего фастигиального ядра мозжечка (С 11,8; L 0,9; V 4,5).

Запись внешнего дыхания производилась с использованием электронного спирографа, сигнал от которого поступал на USB-порт персонального компьютера и отображался на его дисплее программой «Rat». Отцифрованные данные обрабатывались в программе «Microsoft Excel». На получаемых спирограммах рассчитывали продолжительность вдоха (с), выдоха (с) и всего дыхательного цикла (с), а также объем дыхания (мл). По формулам находили частоту дыхания (мин^{-1}) и минутный объем дыхания (мл/мин). Спирограмму регистрировали в исходном состоянии и на 1, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25 и 30-ой минутах после введения в фастигиальное ядро гистамина (10^{-3} М; 0,2 мкл; фирма «Sigma»). Микроинъекции гистамина осуществляли при помощи микрошприца МШ-1, оснащенного микроканюлей с диаметром кончика порядка 20 мкм. В контрольных наблюдениях по аналогичной методике инъецировали искусственную цереброспинальную жидкость.

Полученные результаты статистически обрабатывались при помощи программного пакета «Sigma Stat».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали, что микроинъекции гистамина в фастигиальное ядро мозжечка приводили к перестройкам сложившегося в ус-

Беляков Владимир Иванович, кандидат биологических наук, доцент кафедры физиологии человека и животных. E-mail: vladbelakov@mail.ru.

ловиях наркотизации паттерна дыхания у крыс (рис. 1 и 2). При этом респираторные реакции наступали с коротким латентным периодом и заключались в изменениях как частотно-временных, так и объемных показателей дыхания.

Тенденция к активации дыхания намечалась на 1-ой минуте действия гистамина и к 3-ей минуте приводила к возрастанию дыхательного ритма на 14,7% ($p < 0,05$), а объема дыхания – на 46,6% ($p < 0,01$). Изменения первого показателя достигались за счет разнонаправленных перестроек продолжительности фаз дыхательного цикла. Если время инспирации возрастало в среднем на 12,3% ($p < 0,05$), то время экспирации, напротив, уменьшалось на 21% ($p < 0,05$). Расчет изменения минутного объема дыхания показал его увеличение в среднем на 66% ($p < 0,01$). На 6-ой минуте также регистрировалось облегчение легочной вентиляции на 54% ($p < 0,05$), в основе которого лежало учащение и углубление дыхания соответственно на 26,3% ($p < 0,05$) и 22,2% ($p < 0,05$). Повышение дыхательного ритма достигалось уменьшением продолжительности как времени инспирации на 24,1% ($p < 0,05$), так и времени экспирации на 24% ($p < 0,05$). Следующая (9-ая) минута наблюдения характеризовалась тем, что активация минутной вентиляции легких на 45,9% ($p < 0,01$) определялась прежде всего усилением дыхательного ритма. В этом случае увеличение частоты дыхания составляло в среднем 31,6% ($p < 0,01$), а объема дыхания – 11,1% ($p < 0,01$). Особенностью дыхания на данной минуте явилось то, что среди временных показателей в большей степени изменялось время инспирации. Так, продолжительность инспираторной фазы уменьшалась на 24,1% ($p < 0,05$), а продолжительность экспираторной – на 14% ($p < 0,05$).

Последующие минуты наблюдения за респираторными эффектами в ответ на инъекции гистамина в фастигиальное ядро отличались менее выраженными изменениями частотных характеристик дыхания и сохранением тенденции повышения дыхательного объема. Последнее обеспечивало усиление легочной вентиляции, но значительно менее выраженное, чем на первых минутах действия гистамина. Так, на 12-ой минуте продолжительность инспирации уменьшилась на 15,4% ($p < 0,05$), а изменения продолжительности экспирации не достигали статистически значимых значений. Увеличение минутного объема дыхания составило 19% ($p < 0,05$). Таким образом, интенсивность дыхания в сравнении с 3-ей минутой, которая отличалась максимальным увеличением легочной вентиляции, снизилась в 3,5 раза.

Во второй половине наблюдения регистрировалось незначительное повышение объема дыхания в сочетании со стабилизацией дыхательного ритма. На 15-ой и 20-ой минутах увеличение объема дыхания не превышало 15% и обеспечивало повышение минутной легочной вентиляции не более чем

на 17%. К 25-ой и 30-ой минутам регистрируемые и расчетные показатели дыхания возвращались к первоначальным значениям.

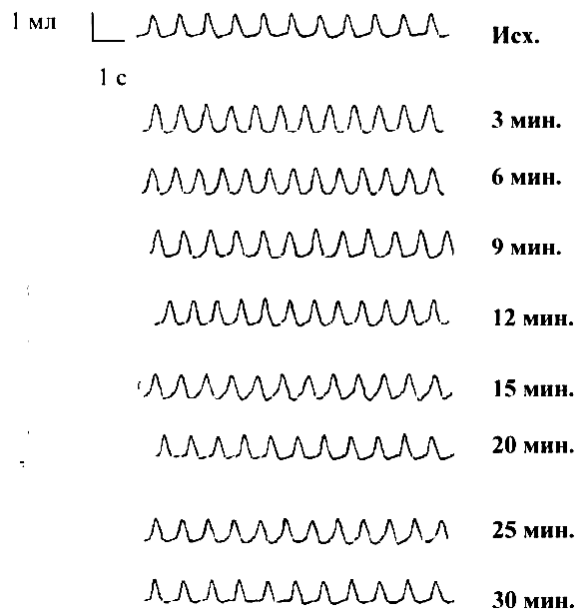


Рис. 1. Записи дыхания крысы в исходном состоянии и при микроинъекции гистамина в фастигиальное ядро мозжечка

На основании вышеотмеченных результатов можно заключить, что микроинъекции гистамина в фастигиальное ядро мозжечка вызывали быстрые и выраженные респираторные реакции. Характер этих реакций указывает на то, что действие гистамина на фастигиальные нейроны приводит к активации дыхания, которая на протяжении первых 9 минут поддерживалась за счет увеличения как частоты, так и объема дыхания. Впоследствии легочная вентиляция усиливалась, в основном, за счет возрастания объема дыхания. Обращает на себя внимание высокая скорость наступления респираторных перестроек, которые максимально проявлялись на 3-ей и 6-ой минутах наблюдения.

Полученные в настоящем исследовании данные, по всей видимости, связаны с активацией гистаминцептивных структур фастигиального ядра мозжечка. Известно о компактной локализации гистаминергических нейронов в пределах туберомамиллярного ядра гипоталамуса. Гистаминергические проекции от данного гипоталамического ядра расходятся к многочисленным структурам ЦНС. При этом отмечается их диффузное распределение, когда одно волокно гистаминергического нейрона может давать коллатерали в различные структуры ЦНС [6, 13, 22]. Непосредственное нейротропное действие гистамина связано с активацией различных типов гистаминовых рецепторов. К настоящему моменту накоплены данные о существовании четырех типов гистаминовых рецепторов: H-1, H-2, H-3 и H-4 [11, 14, 15, 17, 18, 21, 23]. Все они относятся к классу метаботропных рецепторов и могут

включать сложные механизмы внутриклеточной передачи сигналов с участием различных вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ и др.). Пресинаптическая локализация гистаминовых рецепторов обеспечивает возможность гистамину модулировать экскрецию других нейротрансмиттеров

(ГАМК, ацетилхолина и др.) [12, 19, 22]. Наличие гистаминовых рецепторов в мембране глиальных клеток и стенках сосудов мозга говорит о нейротрофической функции гистамина, его участия в контроле пластического и энергетического метаболизма нейронов [6, 17].

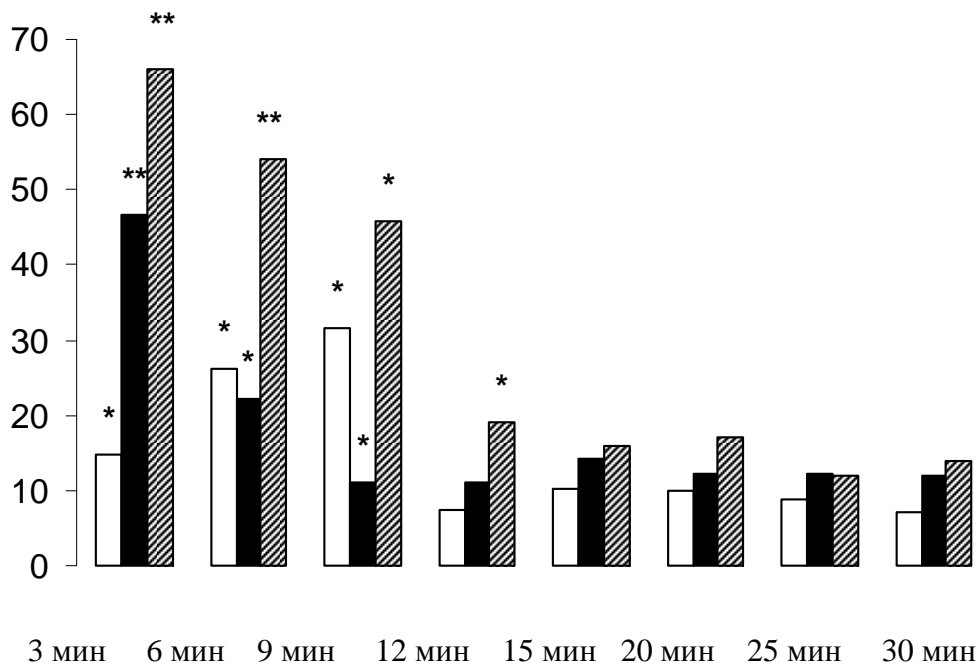


Рис. 2. Изменение (в %) основных показателей дыхания при микроинъекциях гистамина в фасцигальное ядро мозжечка.

Обозначения: светлые столбики – частота дыхания, темные столбики – дыхательный объем, заштрихованные столбики – минутный объем дыхания; * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.

По данным литературы [14, 18, 22, 23, 24] в фасцигальном ядре мозжечка представлены все типы гистаминовых рецепторов, что является основой для установления его взаимодействия с гистаминергическими нейронами гипоталамуса. При этом данное взаимодействие носит двусторонний моносинаптический характер [13, 16, 29]. Вероятно, усиление гипоталамо-церебеллярного взаимодействия происходит при реализациях сложных двигательных программ, которые протекают с обязательным напряжением механизмов регуляции дыхания.

Таким образом, гистамин и соответствующие рецепторы на уровне фасцигального ядра мозжечка могут являться важными звеньями в сложном нейрохимическом механизме формирования наиболее оптимального паттерна дыхания. Для уточнения гистаминергической природы такого механизма необходимы дальнейшие тонкие нейрофизиологические и иммуногистохимические исследования. В частности, важным представляется изучение роли определенных типов гистаминовых рецепторов в изменении функциональной активности фасцигального ядра мозжечка и возникающих при этом изменениях дыхания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аничков С.В. Нейрофармакология. Л.: Медицина, 1982.
2. Беляков В.И. Респираторные влияния сенсомоторной коры мозга и мозжечка и механизмы их реализации / Автореф. ... канд. биол. наук. Самара, 2002.
3. Беляков В.И. Участие фасцигального ядра мозжечка в механизме контроля дыхания и деятельности сердца // Сборник научных статей Самарского медицинского института «РЕА-ВИЗ». Самара, 2008. С. 21-28.
4. Вайсфельд И.Л. Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука, 1981.
5. Меркулова Н.А., Иношкин А.Н., Беляков В.И. и др. Дыхательный центр и регуляция его деятельности супрабульбарными структурами. Самара: Самарский университет, 2007. С. 103-122.
6. Николс Дж. Г., Мартин А.Р., Валлас Б. Дж. От нейрона к мозгу. М.: Едиториал УРСС, 2003. С. 305-306.
7. Успенский В.И. Гистамин. М.: Наука, 1963.
8. Фанарджян В.В. Тормозные механизмы мозжечка. Функциональные основы // Успехи физиол. наук. 1992. Т. 23. № 4. С. 3-29.
9. Batini C., Buseret-Delmas C., Compoint C. The GABAergic neurons of the cerebellar nuclei in the rat: projections to the cerebellar cortex. // Neurosci. Lett. 99 (3). 1989. P. 251-256.
10. Bradley D.J. et al. Cardiovascular and respiratory responses evoked from the posterior cerebellar cortex and fastigial nucleus in the cat // J. Physiol. 1987. V. 393. P. 107-121.

11. Chwdhury B.A., Kaliner M.A. Molecular identification of the gistamin H-1 receptor in humans. New-York: Marcel Dekker, 1996. P. 33-60.
12. Dere E. et al. Episodic-like and procedural memory impairments in histamine H1 Receptor knockout mice coincide with changes in acetylcholine esterase activity in the hippocampus and dopamine turnover in the cerebellum // *Neuroscience*. 2008. P. 1611-1624.
13. Haas H. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system // *Neurosci*. 2003. V. 4. P. 121-130.
14. Hill M.W. Distribution, properties and functional characteristic of three classes of histamine receptor // *Farmacol. Rev*. 1990. V. 42. P. 45-83.
15. Li W.C. Histamine excites rat cerebellar granule cell in vitro though H₁ and H₂ receptors // *J. Physiol (Paris)*. 1999. V. 93. P. 239-244.
16. Masao I. Cerebellar circuitry as a neuronal machine // *Progress in Neurobiology*. 2006. V. 78. P. 272-303.
17. Maślińska D., Laure-Kamionowska M., Maśliński K.T. et al. Morphology and immuno-distribution of the histamine H(4) receptor and histamine - releasing factor in choroid plexus of patients with paraneoplastic cerebellar degeneration // *Inflamm Res*. 2009. P. 1502-1518.
18. Meltzer E.O., Welch M.J. Adverse effects of H1-receptor antagonists in the central nervous system. New-York: Marcel Dekker, 1996. P. 33-60.
19. Nowak P., Jochem J., Zwirska-Korczala K. Ontogenetic noradrenergic lesion alters histaminergic activity in adult rats // *Neurotox Res*. 2008. P. 987-1014.
20. Paxinos G., Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates // Acad. Sidney. Press. 1985.
21. Song Y.N., Li H.Z., Zhu J. et al. Histamine improves rat rota-rod and balance beam performances through H(2) receptors in the cerebellar interpositus nucleus // *J. Neuroscience*. 2006. P. 1212-1220.
22. Steinbusch H.W. Distribution of gistaminergic neurons and fibers in the rat brain // *Acta Otolaryngol*. 1991. V. 479. P. 12-23.
23. Strakhova M.I., Nikkel A.L., Manelli A.M. Localization of histamine H4 receptors in the central nervous system of human and rat // *Brain Res*. 2009. P. 1627-1635.
24. Tang B. et al. Excitation of histamine on neuronal activity of cerebellar fastigial nucleus in rat // *Inflamm Res*. 2008. P. 1427-1438.
25. Thian I. Histamine excites rat cerebellar Purkinje cells via H₂ receptors in vitro // *Neurosci. Res*. 2000. V. 36. P. 61-66.
26. Williams J.L., Everse S.J., Lutherer L.O. Stimulating fastigial nucleus alters central mechanisms regulating phrenic activity // *Respir. Physiol*. 1989. V. 76 (2). P. 215-227.
27. Xu F. Hypoxic respiratory responses attenuated by ablation of the cerebellum or fastigial nuclei // *J. Physiol*. 1995. V. 79 (4). P. 1181-1189.
28. Zhang Z. Role of the Botzinger complex in fastigial nucleus-mediated respiratory responses // *Anat. Rec*. 1999. V. 254 (4). P. 542-548.
29. Zhu J. N. The cerebellar-hypothalamic circuits: Potential pathways underlying cerebellar involvement in somatic-visceral integration // *Brain Res*. 2006. V. 52. P. 93-106.

VARIATIONS OF RESPIRATORY BY MICROINJECTIONS GISTAMINE OF THE NUCLEUS FASTIGIALIS IN THE RATS

© 2009 V.I. Belyakov

Samara State University

Responses respiratory pattern to microinjections gistamine of the nucleus fastigialis are studied in acute experiments in rats. According to the obtained data gistamine-receptors of the nucleus fastigialis participate in cerebellar mechanism of the respiratory control.

Key words: reaction of respiratory, histamine, nucleus fastigialis.

Belyakov Vladimir Ivanovich, Candidate of Biology, senior lecturer of department humans and animals physiology. E-mail: vladbelakov@mail.ru.