

Бульбарный вазомоторный центр – морфофункциональная и нейрохимическая организация

77-81

В.А.Цырлин

НИИ кардиологии им. В.А.Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова

РЕФ

Резюме. Настоящий обзор посвящен анализу современных представлений о морфофункциональной и нейрохимической организации вентролатеральной части продолговатого мозга, в которой локализованы нейроны, осуществляющие регуляцию сосудистого тонуса и деятельности сердца. Представлены сведения об организации систем активации и торможения вазомоторных нейронов спинного мозга. Приводятся данные о роли норадреналина, адреналина, гамма-аминомасляной кислоты, глутамата, субстанции Р как нейромедиаторов в регуляции кровообращения.

Ключевые слова: вазомоторный центр, преганглионарные симпатические нейроны, нейромедиаторы.

Vasomotor centre of medulla – morpho-functional and neurochemical organization

V.A.Cirlin

Summary. The analysis of ventrolateral medulla morpho-functional and neurochemical organization is the aim of this survey. The data on the system of activation and inhibition of the spinal cord vasomotor neurons is represented. In addition, we discuss the role of catecholamines, substance P, glutamate, gamma-aminobutyric acid as neuromediators in the regulation of circulation.

Keywords: vasomotor centre, preganglionic neurons, neuromediators.

Первыми исследованиями, доказавшими, что тонус сосудов и деятельность сердца зависят от активности нейронов, локализованных в области каудальных отделов мозгового ствола, явились эксперименты с полными перерезками мозга на разных уровнях и частичными внутримозговыми разрезами [1, 2]. Было обнаружено, что выраженного снижения артериального давления (АД) при последовательных пересечениях мозгового ствола до уровня каудальнее нижнего четверохолмия не происходит, и только разрезы в области понтобульбарного отдела мозга сопровождаются существенной гипотензией. В свою очередь деструкция дорсальной и вентромедиальной частей продолговатого мозга уровень АД не изменяет.

Важным аргументом в пользу роли супраспинальных структур в регуляции деятельности сердца и тонуса сосудов были наблюдения о сдвигах АД и сосудистого сопротивления при локальной электрической или химической стимуляции отдельных нервных элементов внутри продолговатого мозга. Было отмечено, что резкие сдвиги АД можно получить посредством раздражения самых разнообразных зон. На децеребрированных животных прессорные реакции наблюдаются чаще (примерно 75% случаев), чем депрессорные. Однако точной анатомической локализации прессорных и депрессорных зон выявить не удастся, так как эти области как в ростокаудальном, так и в дорсовентральном направлении расположены диффузно, взаимно перекрывая друг друга [3].

В экспериментах с локальным разрушением отдельных нервных структур коагуляция значительных объемов мозга в пределах "прессорных" зон продолговатого мозга и моста также не вызывает существенной гипотензии. Только билатеральное разрушение сравнительно небольшого участка вентролатеральной поверхности продолговатого мозга приводит к снижению АД, сопоставимому с гипотензией при высокой перерезке спинного мозга.

Эти наблюдения послужили основанием для предположения, что нейрональные структуры, ответственные за поддержание вазомоторного тонуса, локализованы в вентролатеральной части продолговатого мозга (ВЛМ). В дальнейшем [4] эта область стала идентифицироваться со структурой, ответственной за регуляцию вегетативных функций.

Морфофункциональная и нейрохимическая организация вентролатеральной поверхности продолговатого мозга

ВЛМ простирается от каудальной части латерального ретикулярного ядра до верхней оливы. Дорсальной гра-

ницей ВЛМ в каудальной части продолговатого мозга является вентральное подъядро и вентральной границей в ростральной части продолговатого мозга – гигантоклеточное ретикулярное ядро и оральная часть ядра спинального тригеминального тракта [5]. Вентральной границей ВЛМ является вентральная поверхность продолговатого мозга. Эта область мозга раньше считалась только хеморецепторной зоной дыхательного центра. Внутренние сигналы, возникающие при электрической стимуляции ростральной и каудальной зон вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, направляются к структурам промежуточной зоны, где и располагаются бульбоспинальные нервные клетки, осуществляющие непосредственную активацию преганглионарных симпатических нейронов. Есть все основания предполагать, что именно структуры вентролатеральной поверхности продолговатого мозга и формируют "бульбарный вазомоторный центр", так как могут являться источником вазоконстрикторного тонуса и участвовать в формировании вазомоторных рефлексов, осуществляют проведение гипоталамических влияний на сосуды в процессе формирования "защитных" реакций и координацию процессов кровообращения и дыхания [6]. Эти нейроны могут быть идентифицированы либо с помощью пероксидазной метки, вводимой в область бокового рога спинного мозга [7], либо антидромной электрической стимуляцией интермедиолатеральных клеточных столбов в грудной части спинного мозга [8]. Эти нейроны имеют небольшие миелинизированные или немиелинизированные аксоны, угнетаются активацией механорецепторов и возбуждаются хеморецепторными афферентными входами. Многие из этих нейронов обладают ауторитмической ("pacemaker-like") активностью.

Нейроны дорсальной поверхности продолговатого мозга также связаны нисходящими проекциями со спинальными структурами. Они образуют нисходящие симпатизирующие пути. Тела ряда нейронов располагаются в дорсокаудальной части продолговатого мозга, их аксоны проходят в дорсолатеральных канатиках и имеют скорость проведения в пределах 4–8,9 м/с [6]. Активация симпатических преганглионарных нейронов нисходящими волокнами осуществляется через 1–2 вставочных нейрона. Часть симпатизирующих нейронов локализована в дорсомедиальной части продолговатого мозга на стыке гигантоклеточного, мелкоклеточного и центрального вентрального ядер. Однако тоническое нисходящее активирующее влияние этих нейронов, по-видимому, недостаточно для поддержания уровня активности вазомоторных элементов спинного мозга [6].

По мнению ряда авторов [9, 10], в вентролатеральной части продолговатого мозга расположены отдельные клеточные группы, которые активируют преганглионарные симпатические нейроны, формирующие констрикторные вазомоторные волокна к сосудам скелетных мышц, кожным сосудам, сосудам внутренних органов и почек. В то же время "премоторные" нейроны роstralной вентролатеральной части продолговатого мозга не посылают нисходящие аксоны к нейронам спинного мозга, иннервирующим потовые железы, мышцы глаза, осуществляющим пилоэрекцию [11].

В настоящее время в составе ВЛМ описаны нервные клетки, содержащие большое количество нейроактивных веществ: катехоламинов, серотонина, ацетилхолина, нейропептидов.

Присутствие катехоламинов внутри нейронов ВЛМ впервые описано в 1964 г. [12]. Эти катехоламинсодержащие нейроны представлены достаточно компактной группой и обозначаются как группа A^1 . Нейроны группы A^1 локализованы в области латерального ретикулярного ядра у кролика, крысы, обезьяны, кошки и крысы. Swanson, Hartman [13] установили, что нейроны, формирующие группу A^1 у крыс, содержат фермент дофамин-бета-гидроксилазу, которая катализирует синтез норадреналина.

Кроме того, ряд нейронов ВЛМ содержат фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазу, который катализирует синтез адреналина. Нейроны, содержащие адреналин, локализованы латеральнее корешков языкоглоточного нерва вокруг латерального ретикулярного ядра. Tjokfelt и соавт. [14] обозначили группу адреналинсодержащих нейронов как группу C^1 -клеток. Хотя клетки, содержащие норадреналин и адреналин, частично перекрывают друг друга, C^1 -клеточная группа является как бы роstralным продолжением группы A^1 .

В каудальной части ВЛМ (в области вхождения корешков языкоглоточного нерва и в медиальной части латерального ретикулярного ядра) находятся нейроны, содержащие серотонин. V.Jacobs и соавт. [15] обозначили эту группу как группу "В 1/3". Серотонинсодержащие нейроны описаны в ВЛМ крысы, кошки и кролика [5, 16].

В some ряда нервных клеток вентральной поверхности продолговатого мозга обнаружена и ацетилхолинэстераза, которая используется как индикатор присутствия ацетилхолина в клеточных телах. Холинсодержащие нейроны обнаружены в области *ambiguus*, ретрофациальном и гигантоклеточном ядрах, мелкоклеточном ретикулярном ядре. Наконец, в ряде нейронов ВЛМ обнаружены и нейропептиды (мет- и лейзнкефалин, субстанция Р, соматостатин, нейротензин, холецистокинин, вазоактивный интестинальный пептид, панкреатический полипептид).

Предпринимаются многочисленные попытки идентифицировать функциональную роль нейроактивных веществ как в ВЛМ, так и в спинальных симпатических структурах. Первыми это сделали A.Dahlstrom и K.Fuxe [12, 17], которые предположили, что норадреналинсодержащие нейроны, формирующие группу A^1 , проецируются в спинной мозг. Это предположение основано на наблюдениях, свидетельствующих о том, что после пересечения спинного мозга в верхнем шейном отделе увеличивается флуоресценция в нейронах группы A^1 . Однако согласно другим исследователям [18, 19] норадреналинсинтезирующие нейроны ВЛМ не посылают аксоны в спинной мозг.

Как было указано выше, в ряде нервных клеток ВЛМ имеется фермент, синтезирующий адреналин. Показано [20], что нейроны, расположенные в зоне C^1 , направляющие аксоны в область интермедииолатерального ядра спинного мозга. Электрическое раздражение именно этой области продолговатого мозга приводит к выраженному подъему АД. Микроинъекции глутамата (который возбуждает только сомю нейрона и не возбуждает проходящие аксоны [21]) также вызывают резкий подъем АД. В исследованиях R.Campos, R.McAllen [22] микроинъекция глутамата в роstralную вентролатеральную поверхность продолговатого мозга резко (на 395%) уве-

личивала электрическую активность в нижнем сердечном нерве и на 487% – в симпатических эфферентных волокнах мышечного нерва. Эти наблюдения позволяют предположить, что именно адреналинсодержащие нейроны ВЛМ и ответственные за нейрогенный тонус сосудов. Однако некоторые авторы [23] после разрушения 84% адреналинсодержащих нейронов (разрушение осуществлялось билатеральной микроинъекцией сыворотки к антителам в сегменты спинного мозга с ее ретроградным накоплением в нейронах группы C^1) не зарегистрировали снижения исходной электрической активности в симпатическом нерве и уровня АД, хотя ответы, обусловленные стимуляцией роstralной части вентролатеральной поверхности продолговатого мозга, угнетались.

Нейроны ВЛМ, формирующие группу C^1 , иммунореактивны как к фенилэтанол-амин-N-метилтрансферазе, так и к субстанции Р [24], и, возможно, что изменения активности симпатических нейронов и повышение артериального давления при стимуляции нейронов в области расположения C^1 -адренергических клеточных групп реализуются на спинальном уровне субстанцией Р, а не адреналином. Билатеральные разрезы в области ВЛМ снижают иммунореактивность аксонов и аксонных терминалей к субстанции Р как в интермедииолатеральном ядре грудных сегментов спинного мозга, так и в вентральном роге [25, 26]. Однако авторы показали, что предварительное введение животным 5,7-дигидрокситриптамина уменьшало иммунореактивность к субстанции Р в вентральном роге, но не изменяло в интермедииолатеральном ядре. На основании этих исследований было высказано предположение, что иммунореактивные нейроны к субстанции Р в ВЛМ проецируются в интермедииолатеральное ядро спинного мозга. Подтверждением этого предположения являются данные Y.Tokano и соавт. [27] о том, что инъекция каиниковой кислоты в роstralную ВЛМ сопровождается повышением АД одновременно с увеличением иммунореактивности к субстанции Р в спинальной цереброспинальной жидкости, а также S.Backman, J.Henry [28], показавшими, что микроинъекция субстанции Р к преганглионарным симпатическим нейронам приводит к усилению импульсной активности последних. Симпатизирующее влияние субстанции Р отмечают и другие исследователи [25]. В то же время иммунореактивность к серотонину также обнаружена в some нейронах ВЛМ, посылающих аксоны в спинной мозг в область расположения преганглионарных симпатических нейронов [29], а ионофорез серотонина к нейронам интермедииолатерального ядра спинного мозга (так же как и субстанции Р) увеличивает частоту их разрядов [28].

Более поздние работы [30–33], однако, вновь ставят вопрос о том, что адреналинсодержащие терминали конвергируют на преганглионарных нейронах спинного мозга, образуя аксосоматические синапсы. Высказывается предположение [30], что адреналинсодержащие нейроны ВЛМ с высоким митохондриальным содержанием и большим количеством капилляров в глии имеют высокую метаболическую активность и возможную хемосенсорную функцию. Адренергические терминали из этих нейронов имеют прямые связи с преганглионарными нейронами спинного мозга. Терминали, образующие симметрические синапсы, оказывают ингибиторное действие, асимметрические – возбуждающее. C^1 -адренергические нейроны тормозятся гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК)-ергическими и опиоидсодержащими нейронами мозгового ствола. Основной возбуждающий вход для C^1 -клеточной группы – из нервных клеток, содержащих субстанцию Р и неидентифицированных по химическому составу. На уровне спинного мозга активация преганглионарных симпатических нейронов осуществляется глутаматом и глутаматсодержащие нейроны формируют асимметричные аксондритические синапсы с преганглионарными нейронами [32, 34–36].

Широки и разнообразны связи ВЛМ с различными структурами ствола мозга. Используя гистофлуорес-

центную технику у кошек B.Jones, L.Friedman [37] показали, что катехоламинсодержащие нейроны посылают аксоны в область ядра солитарного тракта (область вторичных афферентных нейронов барорецепторной рефлекторной дуги) и дорсальное моторное ядро блуждающего нерва. Пути от ВЛМ к дорсомедиальной части продолговатого мозга продемонстрированы и при использовании метода anterograde transport меченых аминокислот [38].

ВЛМ не только иннервирует ядро солитарного тракта, но и сама иннервируется из этого ядра. Электрическая стимуляция ядра солитарного тракта антидромно активирует нейроны в ВЛМ. Некоторые из этих антидромно активируемых нейронов также возбуждаются ортодромно стимуляцией ядра солитарного тракта или депрессорного нерва [5].

Дополнительные прямые проекции из клеточных тел в ВЛМ наблюдаются в парабрахияльных ядрах кошки и крысы [39] и в locus coeruleus [40]. В свою очередь нейроны ВЛМ активируются различными структурами гипоталамуса [41], латеральным парабрахияльным ядром, центральным серым веществом [42].

Участие структур вентролатеральной поверхности продолговатого мозга в вазомоторной регуляции

На вентролатеральной поверхности продолговатого мозга имеются участки, чувствительные к действию химических соединений, и в частности к H^+ и CO_2 . Эти участки располагаются латеральнее пирамид и простираются до каудальной границы моста.

Поскольку сначала вентролатеральная поверхность продолговатого мозга исследовалась только как возможная центральная хеморецептивная зона дыхательного центра, выделены три чувствительные области, активируемые H^+ и CO_2 – краниальная (зона М), промежуточная (зона S), каудальная (зона L) [43]. Применительно к вазомоторной регуляции значение этих зон неодинаково, так как достаточно коагуляции зоны S, чтобы вызвать резкое падение АД и брадикардию даже у животных с перерезанными блуждающими нервами.

W.Feldberg, P.Guertzenstein [44], используя фармакологические соединения, идентифицировали два различных механизма участия ВЛМ в регуляции кровообращения. Авторы показали, что унилатеральное введение пентабарбитона в вентральную поверхность продолговатого мозга вызывает резкое снижение АД. В дальнейшем эта область вентральной поверхности была названа "глицинчувствительной зоной". Морфологически она примыкает к ростральной части "зоны М" и частично занимает интермедианную зону (зону S). Падение АД наблюдалось после введения в эти участки мозга ГАМК, глицина, антихолинэстеразных и холиномиметических веществ, а также клонидина. В то же время электрическая стимуляция структур, расположенных внутри глицинчувствительной зоны, приводила к повышению АД [45], а билатеральные электролитические разрушения мозга размером менее 1,5 мм в диаметре внутри этой области приводили к падению АД, сопоставимому с гипотензией при спинализации животного.

Были предприняты попытки произвести анатомическую идентификацию структур продолговатого мозга в глицинчувствительной области, имеющих отношение к вазомоторной регуляции. Микроинъекции ГАМК в область гигантоклеточного и мелкоклеточного ретикулярного ядра вызывают отчетливое снижение АД [46]. Предполагается, что этот ингибиторный эффект ГАМК реализуется торможением симпатозовбуждающих бульбоспинальных путей, содержащих субстанцию Р.

Существенные сдвиги гемодинамики (снижение АД, брадикардия) наблюдаются и при аппликации в глицинчувствительную зону ВЛМ ацетилхолина и антихолинэстеразных веществ [47], а также энкефалина [48].

Второй кардиоваскулярной областью, расположенной латеральнее пирамид и примыкающей к области L и каудальной части зоны S, является "никотин-чувствительная зона". Это название у кошек она получила пото-

му, что билатеральная аппликация никотина в эту область ВЛМ приводит к выраженному снижению АД, увеличению секреции вазопрессина гипоталамическими нейросекреторными нейронами без одновременной секреции окситоцина [44]. Аналогичная область у крыс называется "вентролатеральная депрессорная область" [66].

Анализ нейрональной организации и связей структур ВЛМ со спинным мозгом показал, что симпатизирующие нейроны в каудальной части зоны М и ростральной части зоны S передают свои влияния со скоростью 3,5–6 м/с [49, 50]. Влияния из этих областей продолговатого мозга сначала направляются к элементам промежуточной зоны ВЛМ, а затем уже в дорсолатеральных канатиках к сегментарным структурам.

M.Yoshimura и соавт. [51], изучая электрофизиологические свойства преганглионарных симпатических нейронов, отметили, что эти клетки имеют мембранный потенциал 61,3 мВ и потенциал действия имеет длительность 3,03 мс, причем в нем различаются как тетродотоксинчувствительный, так и тетродотоксинрезистентный компоненты. Фаза реполяризации потенциала действия сменяется гиперполяризацией, имеющей два компонента – быстрый и медленный [52, 53]. Быстрый компонент гиперполяризации блокировался d-тубокурарином, в то время как медленный – адреналином [54, 55]. Интересно отметить влияние норадреналина на электрофизиологические свойства преганглионарных нейронов. Как показали H.Inokuchi и соавт. [52], норадреналин вызывает как деполяризацию, так и гиперполяризацию нейронов, причем деполяризация блокируется прозапином, а гиперполяризация – иохимбином.

В исследованиях S.Deuchars и соавт. [56] методом patch clamp была осуществлена регистрация активности 23 преганглионарных нейронов верхнего грудного сегмента новорожденной крысы на препарате "головной – спинной" мозг при стимуляции ВЛМ. Преганглионарные нейроны были идентифицированы по антидромной стимуляции переднего корешка. Электрическая стимуляция ВЛМ вызывала возбуждающий постсинаптический потенциал во всех нейронах. Этот потенциал состоял из одного или большего количества компонентов. На основании проведенных исследований авторы приходят к заключению, что возбуждение из ВЛМ передается к преганглионарным нейронам частично моносинаптическими путями. О возможности моносинаптического возбуждения преганглионарных нейронов нисходящими влияниями свидетельствует также и ряд других данных [57, 58]. A.Zagon, A.Smith [59] обнаружили синаптические образования между аксонами нейронов, расположенных в ростровентролатеральном и латеральном параганглиоточных ядрах продолговатого мозга, и дендритами идентифицированных преганглионарных симпатических нейронов.

Организация тормозных систем, регулирующих активность вазомоторных нейронов

Реализация симпатонгибиторных влияний из бульбарного вазомоторного центра может осуществляться двумя путями: а) торможением симпатизирующих влияний на уровне продолговатого мозга и моста; б) торможением самих вазомоторных нейронов спинного мозга нисходящими тормозными путями. Все тормозные системы мозгового ствола подразделяются на системы, связанные с функционированием барорецепторных рефлексов, и системы, не связанные с барорецепторным торможением. Активация механорецепторов синокаротидных и аортальной зон или электрическое раздражение синокаротидного или аортального нервов тормозят тоническую и вызванную афферентным раздражением активность симпатических преганглионарных нейронов. Афферентные волокна, имеющие отношение к регуляции кровообращения и дыхания, проходят в составе блуждающего и языкоглоточного нервов. Первичные афферентные волокна IX–X пар черепных нервов конвергируют на нейронах ядра солитарного тракта. Считается, что дорсомедиальная часть ядра со-