

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНОВ В НЕКОТОРЫХ ЯДРАХ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА КРЫС

© A. E. Коцюба,¹ * B. M. Черточ,¹ Е. П. Коцюба²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет

^{и 2} Институт биологии моря им. А. В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток;

* электронный адрес: akotc@mail.ru

Иммуногистохимическим методом у крыс линии Вистар выявляли серотонинергические нейроны в 8 ядрах продолговатого мозга, относящихся к так называемому бульбарному вазомоторному центру. С использованием морфометрии установлено, что доля серотонинергических нейронов, находящихся в проекции изученных ядер, колеблется от 17 до 26 %, и только в ядрах задней группы шва величина показателя возрастает до 34—40 %. Между ядрами, а также ядрами и проводящими путями выявлены одиночные иммунопозитивные клетки, которые могут выполнять интегративные функции в регуляции гемодинамики.

Ключевые слова: серотонинергические нейроны, продолговатый мозг, бульбарный вазомоторный центр.

Принятые сокращения: БЯШ — бледное ядро шва, ДЯБН — дорсальное ядро блуждающего нерва, КЯШ — крупное ядро шва, РГЯ — ретикулярное гигантоклеточное ядро, РЛЯ — ретикулярное латеральное ядро, РМЯ — ретикулярное мелкоклеточное ядро, ТЯШ — темное ядро шва, ЯСТ — ядро солитарного тракта, SN — серотонинергические нейроны.

Участие серотонина во многих физиологических процессах ЦНС, включая регуляцию сна, полового и пищевого поведения, болевой чувствительности, терморегуляции, обеспечивает устойчивое внимание к этомуmonoамину (Lee, Moskowitz, 1993; Silberstein, 1994; Stein, 2003). Исследования последних лет позволяют рассматривать серотонин в качестве возможного участника в центральном управлении деятельностью сердечно-сосудистой системы (Прокопьева, Николаева, 2004). Известно, что тяжелые сердечные аритмии сопровождаются снижением содержания серотонина, связанного с замедлением его синтеза в некоторых ядрах шва (Sole et al., 1983), тогда как активация серотонинергических нейронов (SN) может оказывать антиаритмическое действие (Меерсон, Скибицкий, 1992). При введении серотонина в желудочки мозга понижается частота сердечных сокращений (Прокопьева, Пивоваров, 2000; Lanctot et al., 2001), а его внутривенное введение улучшает АВ-проводимость и повышает автоматизм синусового узла (Лауциевич и др., 1989).

Данные о влиянии центральной серотонинергической системы на вазомоторику противоречивы. В некоторых работах приводятся данные о том, что при увеличении содержания серотонина в мозге уменьшается симпатический тонус, сопровождающийся снижением артериального давления (Kuhn et al., 1980; Saxena, Villalon, 1990), в других, напротив, утверждается, что повышение концентрации этого monoамина стимулирует усиление симпатической активности и сосудистого тонуса (Белоусов, Крикункин, 1992). Экспериментально установлено, что элект-

рическая стимуляция задней группы ядер шва приводит к торможению преганглионарных нейронов спинного мозга, не связанному с функционированием барорецепторных рефлексов (VanderMaelen et al., 1986). Вместе с тем имеются сведения о том, что клетки одиночного ядра, являющиеся вторичными нейронами барорецепторной рефлекторной дуги, образуют специфический афферентный путь, оканчивающийся в зоне задних ядер шва (Valenta, Singer, 1990; Minson et al., 1997). Противоречия касаются также локализации и количественного распределения нейронов, аккумулирующих серотонин, в ядрах ствола мозга (Луценко, Суворов, 1982; Gorcs et al., 1985; Ciriello et al., 1988; Halliday et al., 1988; Tanaka et al., 1994), различий концентрации в них серотонина (Уртикова и др., 2009; Tada et al., 2009) и некоторых других показателей, вызывая неоднозначные оценки возможного участия SN в центральной регуляции гемодинамики.

В настоящей работе с использованием иммуногистохимического метода исследованы различия количественного распределения SN в некоторых ядрах продолговатого мозга, имеющих отношение к регуляции сосудистого тонуса.

Материал и методика

Работа выполнена на материале от 12 крыс линии Вистар массой 200—250 г, содержащихся в условиях лабораторного вивария на стандартном рационе. Из продолговатого мозга делали срезы с двух уровней, позволяю-

ищих наиболее полно изучать имmunопозитивные нейроны в исследуемых ядрах. Для более точного определения пространственного расположения ядер и локализации в них нейронов каждый из двух последовательных срезов исследовали раздельно в двух микроскопах, в окуляры которых помещали сетки с равновеликими квадратами. Каждое ядро ориентировали по характерным признакам в сагittalной и фронтальной плоскостях, после чего контуры ядра воспроизводили на экране монитора в соответствии с его положением относительно координат сетки. Исследовали ядро солитарного тракта (ЯСТ), дорсальное ядро блуждающего нерва (ДЯБН), а также ретикулярные ядра — латеральное (РЛЯ), гигантоклеточное (РГЯ), и мелкоклеточное (РМЯ) и ядра шва задней группы — бледное (БЯШ), темное (ТЯШ) и крупное (КЯШ).

Для иммуногистохимического выявления серотонина головной мозг после извлечения из полости черепа фиксировали в течение 4 ч при 4 °C в 4%-ном растворе парформальдегида, приготовленном на 0.1 М фосфатном буфер (рН 7.4). Далее в течение 24 ч образцы промывали в 0.1 М фосфатно-солевом буфере (рН 7.4). Фиксированный материал пропитывали в холодном 30%-ном растворе сахарозы на 0.1 М фосфатном буфере и готовили криостатные срезы толщиной 30 мкм.

Срезы последовательно инкубировали в фосфатном буфере, содержащем следующие компоненты: 1%-ная нормальная сыворотка лошади в течение 1 ч при комнатной температуре; первичные кроличьи поликлональные антитела против серотонина (ImmunoStar, США) в разведении 1 : 500 при 4 °C в течение 18 ч; вторичные биотинилированные антитела козы против IgG кролика (1 : 250) (Vector Labs, США) в течение 2 ч при комнатной температуре; avidin-пероксидазный комплекс (Vectastain Elite ABC Kit, Vector Labs, США) в течение 1 ч при комнатной температуре в темноте. Для выявления продуктов реакции использовали VIP Substrate (Vector Labs, США). Затем срезы промывали, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в канадский бальзам. Контролем специфичности реакции служили препараты, при изготовлении которых специфическую антисыворотку заменяли нормальной кроличьей. На контрольных срезах имmunопозитивная реакция отсутствовала.

Определяли абсолютное (общее) число нейронов в проекции среза каждого ядра, а также долю среди них, приходящуюся на SN. Для этого в серии из последовательных срезов один окрашивали 0.5%-ным раствором метиленового синего, другой обрабатывали для иммуногистохимических исследований. Кроме того, в каждом ядре высчитывали относительную плотность (концентрацию) нейронов из расчета на 0.01 мм³ и среднюю площадь (профильного поля) клеток в мкм². Для этого изображение срезов обрабатывали с использованием программы Allegro-MC (Афанасьев и др., 2002), выделяя при помощи «светящегося пера» периметр всех нейронов, находящихся в проекции среза исследуемого ядра. Кроме того, в каждом ядре определяли средний показатель оптической плотности (ОП) продукта реакции в иммунореактивном нейроне, этот показатель соответствует концентрации серотонина (Уртикова и др., 2009). Величину ОП в SN определяли по сумме яркости пикселей при сканировании профиля каждого нейрона с последующим вычислением уровня средней яркости пикселей во всех SN исследуемого ядра в соответствии с алгоритмом, описанным нами ранее (Коцюба, Черток, 2010).

Данные количественного анализа представляли в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего, полученных при обработке не менее 10 срезов ядер, взятых от каждого исследованного животного. Для оценки значимости цифровых данных применяли *t*-критерий Стьюдента. Различия считали статистически достоверными при уровне значимости *P* < 0.05.

Результаты

Иммунореактивные нейроны с положительной реакцией на серотонин определяются в составе всех изученных нами ядер (рис. 1). Большинство SN представлено клетками треугольной, овальной или полигональной формы, реже выявляются округлые или веретеновидные нейроны. Независимо от формы клетки имеют малые размеры, с профильным полем от 80 до 150 мкм², средние — от 151 до 250 мкм² и крупные — от 251 до 300 мкм². В вентрокаудальной части РГЯ на стыке с КЯШ встречаются очень крупные (площадью свыше 301 мкм²) мультиполлярные клетки, так называемые гигантские нейроны (рис. 1, 2). При окраске препаратов метиленовым синим процентное соотношение мелких, средних и крупных нейронов в большинстве исследованных ядер существенно не различается (рис. 2). Показатели относительной плотности первых колеблются в пределах 20—29 %, вторых — 45—52 %, третьих — 16—28 %, поэтому отличия средних значений профильного поля клеток в ядрах невелики и остаются в пределах стандартной ошибки средней (*P* > 0.05). В отличие от других ядер в ЯСТ относительно много мелких клеток (47.5 %), поэтому и средняя площадь клеток в нем наименьшая, в РГЯ и КЯШ около 4—7 % составляют гигантские нейроны, за счет которых средняя площадь становится больше, чем в других ядрах (*P* < 0.05). Площадь профильного поля SN в ЯСТ, ДЯБН, БЯШ соответствует (*P* > 0.05), в РГЯ, РЛЯ и КЯШ превышает (*P* < 0.05), а в РМЯ и ТЯШ уступает (*P* < 0.05) величине этого показателя в нейронах, выявленных при помощи метиленового синего (рис. 3, а).

Различаются ядра плотностью расположения и числом клеток, определяемых в проекции среза (рис. 3, б, в). Однако во всех случаях значения абсолютного количества нейронов, выявленных метиленовым синим, в несколько раз выше, чем при использовании иммуногистохимического метода (рис. 3, в). При этом количество SN в ядрах не всегда пропорционально общему числу нейронов, которое определяется при обработке препаратов метиленовым синим. К примеру, в ЯСТ количество нейронов больше, чем в других ядрах, а число иммунореактивных клеток в нем минимально, тогда как в ядрах шва наблюдается обратная зависимость. Вместе с тем в РГЯ и РМЯ установлены высокие значения как общего количества клеток, так и SN. В связи с этим доля SN в исследованных ядрах колеблется в широких пределах — от 12.6 % (ЯСТ) до 57 % (КЯШ) (рис. 4).

Показатели относительной плотности нейронов зависят не только от абсолютного количества клеток в ядрах, но и от их размеров. Большое количество нейронов с небольшими размерами, выявляемое в проекции ЯСТ при окраске препаратов метиленовым синим, приводит к тому, что показатель относительной плотности нейронов в этом ядре выше, чем в других ядрах (рис. 3, б). В ядрах шва средние значения площади нейронов сравнительно велики (рис. 3, а) при невысоких значениях абсолютного

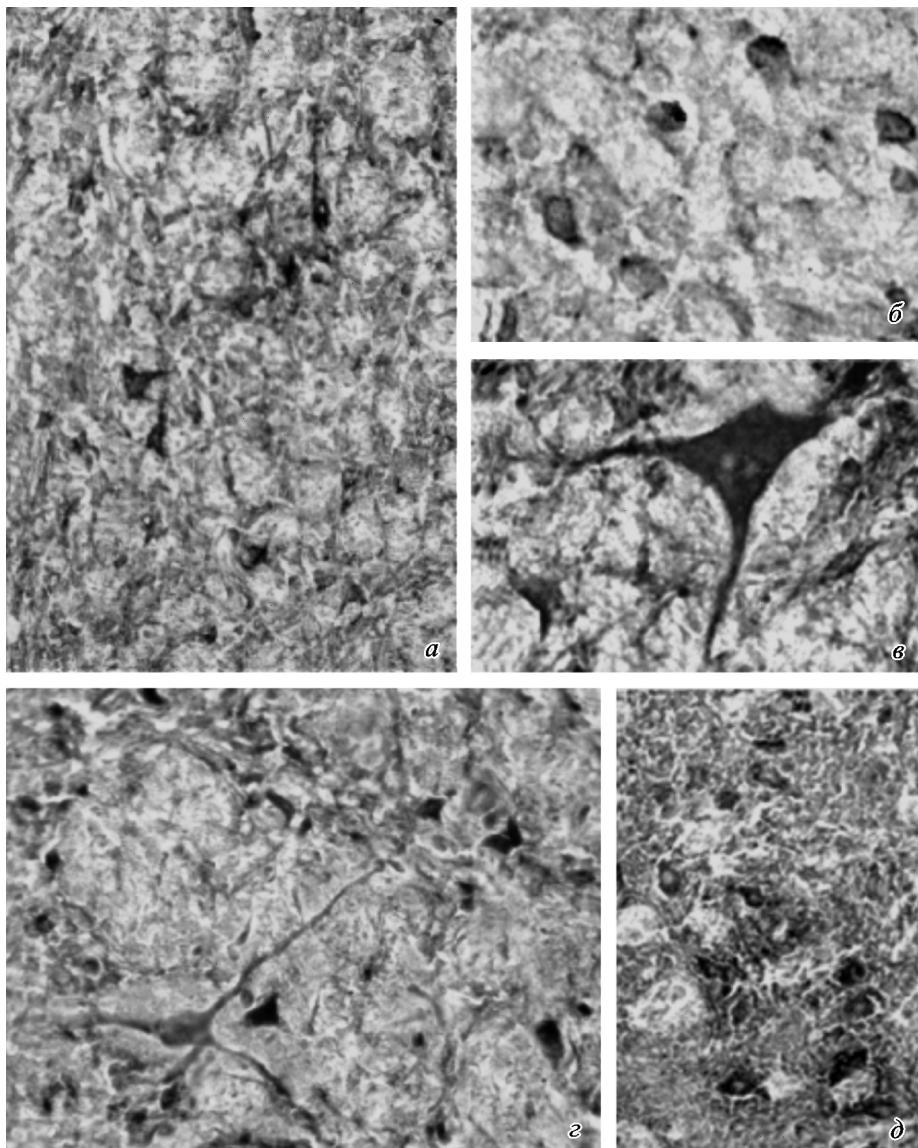


Рис. 1. Выявление серотонинергических нейронов в ядрах продолговатого мозга крысы методом иммуногистохимии.

a — ретикулярное гигантоклеточное ядро, *б* — малые клетки ядра солитарного тракта, *в* — гигантская клетка крупного ядра шва, *г* — мультиполлярная клетка на стыке ретикулярного ядра и крупного ядра шва, *д* — ретикулярное мелкоклеточное ядро. Увел.: *а*, *г*, *д* — об. 10×, ок. 10×; *б*, *в* — об. 40×, ок. 10×.

числа этих клеток (рис. 3, *в*), что отражается в уменьшении показателя относительной плотности нейронов по сравнению с другими ядрами ($P < 0.05$) (рис. 3, *б*). Между остальными ядрами различия этого показателя не превышают стандартной ошибки средней ($P > 0.05$). Относительная плотность SN в большинстве ядер не имела достоверных различий, за исключением ТЯШ, в котором величина показателя оказалась на 20—40 % выше, чем в других ядрах (рис. 3, *б*).

SN различаются между собой оптической плотностью выпавшего осадка, в результате чего цитоплазма в них окрашивается в различные оттенки бордового цвета. В нейронах с низкой интенсивностью реакции преципитат маркирует лишь контуры клетки, оставляя свободным большую часть цитоплазмы (рис. 1). Такие клетки встречаются чаще среди нейронов небольшого размера. Поэтому там, где мелких клеток больше (ЯСТ, РЛЯ и ДЯБН), средний показатель оптической плотности осадка в SN ниже, чем в ядрах с более высоким содержанием крупных

клеток (рис. 5, *а*). В нейронах со средней и высокой интенсивностью реакции преципитат заполняет соответственно меньшую или большую часть цитоплазмы, распространяясь нередко и на отростки клеток. Таких клеток много в ядрах шва и РГЯ. Однако отмеченная особенность внутриклеточного распределения серотонина наблюдается не всегда. В SN ядер шва установлена наибольшая величина показателя, хотя средняя площадь клеток в них не самая большая (рис. 5, *б*). В гигантских клетках обычно наблюдается умеренное отложение продукта реакции и редко — высокое (рис. 1, *а*, *в*, *г*). Выраженные различия установлены при определении общего содержания серотонина в нейронах изученных ядер (рис. 5, *а*). Вычисления показывают, что наибольшие значения оптической плотности определяются в ядрах шва, РГЯ и РМЯ, низкие — в ДЯБН, РЛЯ и ЯСТ ($P < 0.05$).

Между ядрами, а также ядрами и проводящими путями, находятся одиночные имmunopositive нейроны звездчатой или веретеновидной формы (рис. 1, *а*, *г*).

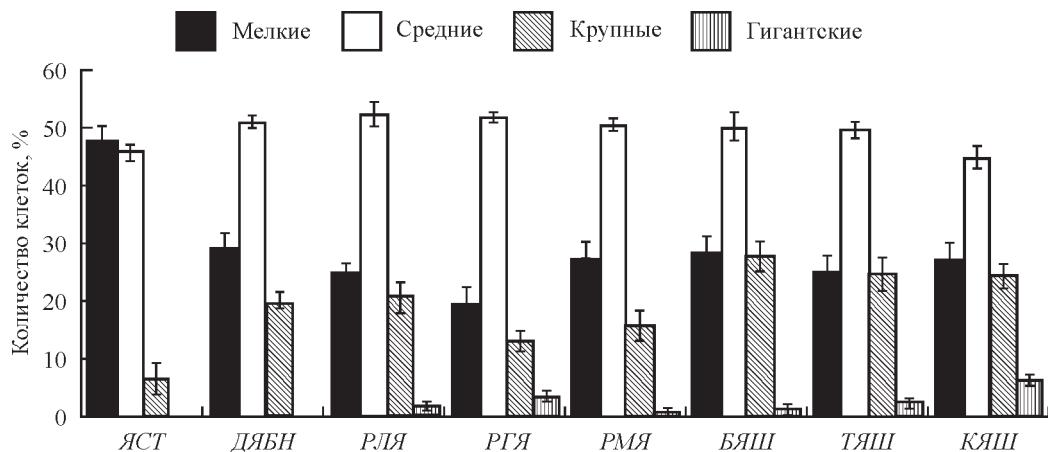


Рис. 2. Соотношение мелких, средних и крупных нейронов в исследованных ядрах при окраске препаратов метиленовым синим. ЯСТ — ядро солитарного тракта, ДЯБН — дорсальное ядро блуждающего нерва, РЛЯ — ретикулярное латеральное ядро, РГЯ — ретикулярное гигантоклеточное ядро, РМЯ — ретикулярное мелкоклеточное ядро, БЯШ — бледное ядро шва, ТЯШ — темное ядро шва, КЯШ — крупное ядро шва.

Это небольшие клетки (средняя площадь составляет 320—360 μm^2) с высокой и умеренной плотностью отложения продукта реакции. По нашим подсчетам доля таких клеток колеблется от 2 до 4 % от общего числа SN, определяемых в исследованных нами ядрах. Особенно часто эти нейроны встречаются по границе РГЯ и медиальной петли, ядром лицевого нерва, вестибулоспинальным трактом, медиальной части РГЯ и РМЯ.

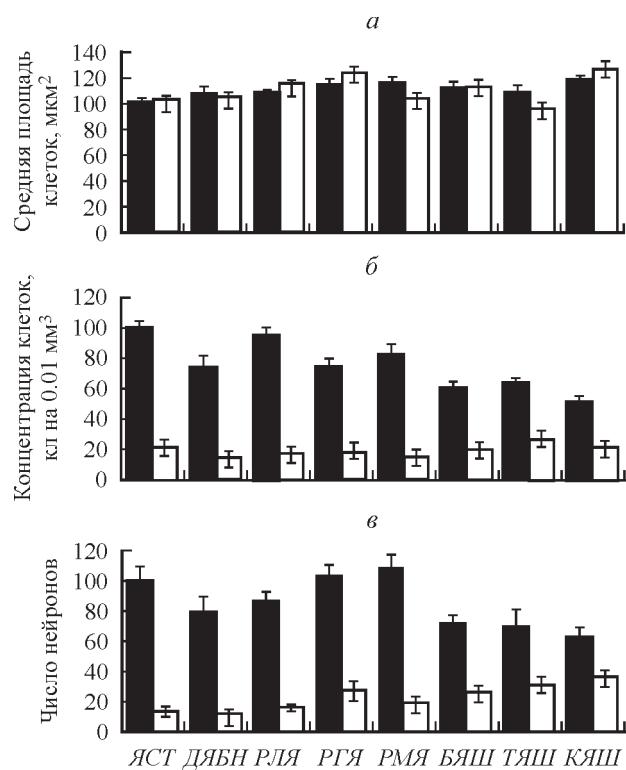


Рис. 3. Количественная характеристика серотонинергических нейронов (светлые столбцы) и клеток, окрашенных метиленовым синим (темные столбцы), в некоторых ядрах продолговатого мозга.

а — средняя площадь поперечного сечения нейронов, б — относительная плотность нейронов в исследуемых ядрах, в — абсолютное количество нейронов. За 100 % приняты показатели ЯСТ при окраске препаратов метиленовым синим. Обозначения те же, что и на рис. 2.

Обсуждение

Несмотря на то что серотонин (5-гидрокситриптамин) получил свое название в связи с вазоконстрикторным действием, существующие представления о его роли в регуляции функций сосудистой системы крайне противоречивы. В экспериментах с внутрисосудистым введением серотонина не было получено однозначных результатов: имеются сведения о том, что сосудосуживающий эффект стабильно наблюдается только при очень высокой концентрации этогоmonoамина, которая практически никогда не встречается в сыворотке крови (Маколкин и др., 1993). В других исследованиях вазоконстрикция отмечалась в основном при использовании небольших концентраций серотонина, но только в крупных сосудах и артериовенозных анастомозах, тогда как в артериолах и венах наблюдался противоположный эффект — дилатация (Белоусов, Кривонкин, 1992). Высказывается предположение о том, что направленность реакции сосудов в конечном счете обеспечивает центральная серотонинергическая система, которая потенцирует свое влияние через определенный тип серотониновых рецепторов, расположенных в эндотелии или миоцитах сосудов (Макаров, Помников, 1982). В настоящее время выделяют 15 подтипов серотониновых рецепторов, среди них — три основных, каждый

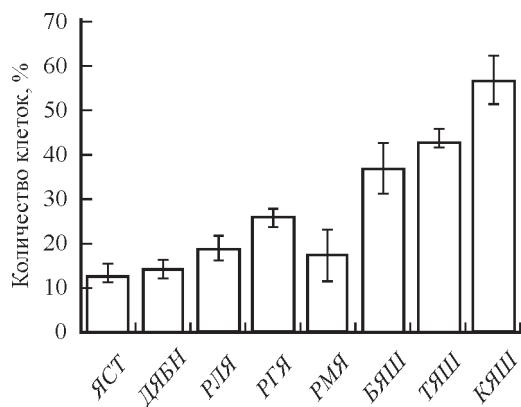


Рис. 4. Доля серотонинергических нейронов от общего количества нейронов, выявленных метиленовым синим, в некоторых ядрах продолговатого мозга крысы.

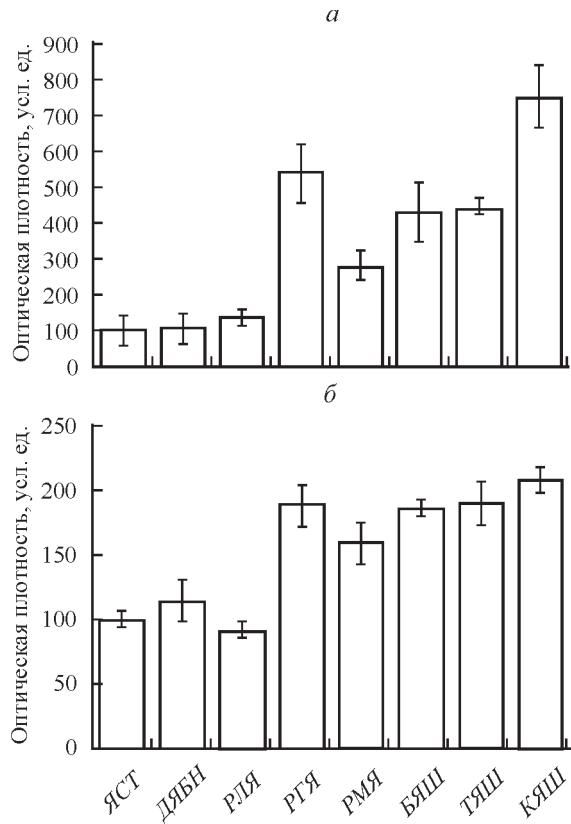


Рис. 5. Содержание серотонина в исследуемых ядрах продолговатого мозга.

а — общее содержание серотонина в нейронах исследуемых ядер, б — среднее содержание серотонина в нейроне исследуемого ядра. За 100 % приняты показатели ЯСТ. Обозначения те же, что и на рис. 2.

из которых разделен еще на несколько подтипов (Абраамец, 1990; Schoenen, Sawyer, 1997). Известно, что стимуляция 5-HT1D рецепторов ведет к изменению проводимости ионных каналов, ингибированию аденилаткиназы и сужению сосудов (Сергеев и др., 1999), а введение 5-HT1A-агонистов — к расширению сосудов и понижению артериального давления (АД) (Blier, Ward, 2003).

В 1964 г. были описаны в головном мозге клеточные скопления, флуоресцирующие желтым светом, которые по этому признаку были отнесены к серотонинергическим нейронам (Dahlstrom, Fuxe, 1964). С тех пор неоднократно сообщалось о возможном участии серотонинергических ядер в регуляции гемодинамики (Martin, 1994; Иззати-заде и др., 2004). Однако мы не встретили работ, в которых был бы представлен количественный анализ распределения SN в головном мозге и содержания серотонина в ядрах, участвующих в центральной регуляции АД. Как показали наши наблюдения, серотонинергическая система продолговатого мозга включает в себя нейроны, образующие небольшие скопления в области ядер, входящих в состав так называемого бульбарного вазомоторного центра. Кроме того, определяются одиночные иммунопозитивные нейроны, которые находятся между этими ядрами, а также ядрами и проводящими путями. Таких клеток не так много (около 2—4 %), но они занимают стратегически важные участки в продолговатом мозге и, согласно имеющимся данным (Михайлова, 2009), обмениваются многочисленными отростками с ретикулярными ядрами, вегетативным ядром блуждающего нерва,

ядром одиночного пути, которые принимают непосредственное участие в центральной регуляции АД (Цырлин, 2003). По сути эти клетки представляют собой интернейроны, экспрессирующие разные нейротрансмиттеры, нейромодуляторы и специфические рецепторы, что позволяет им выполнять интегративную функцию в отношении ядер и нервных волокон различной медиаторной и функциональной принадлежности. Серотонин в них может быть солокализован с NO, ГАМК, глицином, вазоинстинктивным пептидом и другими вазоактивными веществами (Хрулев, Дюйзен, 2004; Cauli et al., 2004; Коцюба, Черток, 2010). Хорошо известно, что нервные клетки, использующие в качестве медиатора серотонин, тесно взаимодействуют с адрен- и холинергическими нейронами, оказывая на них модулирующее действие, обусловленное мобилизацией кальция из внутриклеточных депо (Брежестовский, Хаспеков, 2007).

Долгое время считалось, что основная масса SN локализуется в головном мозге в 9 ядрах шва (Dahlstrom, Fuxe, 1964). Введение в практику исследований иммуногистохимических методов позволило установить более широкий ареал распространения этих клеток. SN были обнаружены в переднем и медиальном ядрах гипоталамуса, хвостатом ядре, скролупе чечевичного ядра, некортексе и гиппокампе (Gorcs et al., 1985; Holstege, Knijpers, 1987; Хрулев, Дюйзен, 2004). Как показали наши исследования, достаточно большая группа SN определяется и в проекции ЯСТ, ДЯБН и ретикулярных ядер продолговатого мозга. Данные сравнительного анализа свидетельствуют о том, что абсолютное количество иммунопозитивных нейронов, находящихся в проекции этих ядер, уступает содержанию SN лишь в ядрах шва. При этом относительная плотность SN, значения которой не связаны ни с размерами ядра, ни с площадью его профильного поля, примерно одинакова во всех ядрах, но заметно отличается как внутриклеточным, так и общим содержанием серотонина в ядре. Наибольшие значения обоих показателей определяются в ядрах (КЯШ, РГЯ, ТЯШ и БЯШ), которые образуют нисходящие связи с преганглионарными нейронами спинного мозга, играющими важную роль в регуляции АД (McAllen et al., 1995). В чувствительных ядрах (ЯСТ и РЛЯ), а также в ДЯБН содержание серотонина в 3—6 раз ниже, однако это не отрицает их значения в регуляции вазомоторики. Известно, что микроинъекция серотонина в ядро одиночного тракта приводит к изменению функциональной активности вегетативной нервной системы, АД и частоты сердечных сокращений (Маколкин и др., 1993). В ЯСТ и ДЯБН выявлены рецепторы 5-HT3, которые на поверхности нейронов формируют каналы, выборочно проникаемые для ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} (Bayliss et al., 1997; Левада, 2008). Вызывая деполяризацию мембран, они индуцируют вазодилатацию и снижение АД.

Таким образом, в регуляции гемодинамики могут участвовать серотонинергические нейроны, выявленные нами в проекции ядер, входящих в состав так называемого бульбарного вазомоторного центра, а также одиночные иммунопозитивные нейроны, расположенные между этими ядрами и ядрами и проводящими путями, которые, по-видимому, выполняют интегративные функции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Федерального агентства по науке и инновациям (федеральная целевая программа «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России», государственный контракт 14.740.11.0186).

Список литературы

- Абрамец И. И.* 1990. Типы центральных серотониновых рецепторов, их функциональная роль и участие в действии психофармакологических средств. Фармакология и токсикология. 53 (5) : 70—75.
- Афанасьев А. А., Коцюба А. Е., Черток В. М.* 2002. Система для автоматизированного анализа изображений микро- и макроструктур ALLEGRO MC. Тихookeан. мед. журн. 10 (3) : 65—68.
- Белоусов Ю. Б., Кривонкин К. Ю.* 1992. Роль серотонина и его рецепторов в генезе артериальной гипертензии. Кардиология. 12 (11) : 5—9.
- Брежестовский П. Д., Хаспеков Л. Г.* 2007. Модуляция синаптической передачи, индуцируемая кальцием. Биол. мембранны. 24 (1) : 32—42.
- Иzzati-zade К. Ф., Баша А. В., Демчук Н. Д.* 2004. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журн. неврол. и психиатр. 9 : 62—70.
- Коцюба А. Е., Черток В. М.* 2010. Пространственная организация серотонинергических и нитроксидергических нейронов в некоторых ядрах бульбарного отдела сердечно-сосудистого центра человека. Тихookeан. мед. журн. 42 (4) : 43—46.
- Лауциевичюс А. П., Мегиц Р., Марцинкевичюс А. М.* 1989. Электрофизиологическое действие серотонина на атриовентрикулярную проводимость у собак. Бюл. эксперим. биол. мед. 108 (11) : 519—522.
- Левада О. А.* 2008. Нейробиология депрессии: серотониновая система мозга. Нейро news. 1 : 25—29.
- Луценко Н. Г., Суворов Н. Н.* 1982. Регуляция биосинтеза серотонина в центральной нервной системе. Успехи соврем. биол. 94 : 243—251.
- Макаров А. Ю., Помников В. Г.* 1982. Роль серотонина в патогенезе нарушения мозгового кровообращения. Журн. неврологии и психиатрии. 92 (8) : 118—122.
- Маколкин В. И., Подзолков В. И., Гиляров М. Ю.* 1993. Серотонинергическая система как звено патогенеза артериальных гипертензий. Клиническая медицина. 6 : 6—9.
- Меерсон Ф. З., Скибицкий В. В.* 1992. Сравнительная антиаритмическая эффективность активаторов стресс-лимитирующих систем организма у больных с нарушениями ритма сердца. Кардиология. 4 : 25—28.
- Михайлова С. Д.* 2009. Участие серотонина в формировании деятельности бульбарного сердечно-сосудистого центра. Вестн. Рос. гос. мед. ун-та. 1 : 68—70.
- Прокопьева Е. В., Николаева Л. А.* 2004. Серотонинергическая система головного мозга и ее влияние на сердечно-сосудистую деятельность. В кн.: Актуальные проблемы биологии, медицины и экологии. Томск: Изд-во ТГУ. 1 : 54—56.
- Прокопьева Е. В., Пивоваров Ю. И.* 2000. Роль большого ядра шва в аритмогенезе сердца при острой ишемии миокарда. Сибир. мед. журн. 2 : 36—38.
- Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., Петров В. И.* 1999. Рецепторы физиологически активных веществ. М.; Волгоград. Семь ветров. 639 с.
- Уртикова Н. А., Сапронова А. Я., Бризоргей М.-Ж., Верже Д., Угрюмов М. В.* 2009. Развитие серотонинергических нейронов задней группы ядер шва у мышей с генетическим выключением моноаминоксидазы А и ауторецепторов 5-HT1B. Онтогенез. 40 (4) : 270—281.
- Хрулев С. В., Дюйзен И. В.* 2004. Солокализация серотонина и нитроксидсинтазы в нейронах подкоркового белого вещества мозга человека. Тихookeан. мед. журн. 16 (2) : 23—26.
- Цырлин В. А.* 2003. Бульбарный вазомоторный центр — морффункциональная и нейрохимическая организация. Артериальная гипертензия. 9 (3) : 77—81.
- Bayliss D. A., Li Yu.-W., Talley E. M.* 1997. Effects of serotonin on caudal raphe neurons: activation of an inwardly rectifying potassium conductance. J. Neurophysiol. 77 : 1349—1361.
- Blier P., Ward N. M.* 2003. Is the a role for 5HT-1A-agonists in the treatment of depression. Biol. Psychiat. 53 : 193—203.
- Cauli B., Tong X.-K., Rancillac A., Serluca N., Lambolez B., Rossier J., Hamel E.* 2004. Cortical GABA interneurons in neurovascular coupling: relays for subcortical vasoactive pathways. J. Neurosci. 24 : 8940—8949.
- Ciriello J., Caverson M. M., Calaresu F. R., Krukoff T. L.* 1988. Neuropeptide and serotonin immunoreactive neurons in the cat ventrolateral medulla. Brain Res. 440 : 53—66.
- Dahlstrom A., Fuxe K.* 1964. Localization of monoamines in the lower brain stem. Experientia. 20 : 398—399.
- Gorcs T. J., Liposits Z., Palay S. L., Chan-Palay V.* 1985. Serotonin neurons on the ventral brain surface. Neurobiology. 82 : 7449—7452.
- Halliday G. M., Li Y. W., Joh T. H., Cotton R. G. H., Howe P. R. C., Geffen L. B., Blessing W. W.* 1988. Distribution of monoamine-synthesizing neurons in the human medulla oblongata. J. Comp. Neurol. 273 : 301—317.
- Holstege J. C., Knijpers H. G.* 1987. Brainstem projections to spinal motoneurons: an update commentary. Neuro Sci. 23 : 809—821.
- Kuhn D. M., Wolf W. A., Lovenberg W.* 1980. Review of the role of the central serotonergic neuronal system in blood pressure regulation. Hypertension. 3 : 243—255.
- Lancet K. L., Herrmann N., Mazzotta P.* 2001. Role of Serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 13 : 5—21.
- Lee W. S., Moskowitz M. A.* 1993. Conformationally restricted sumatriptan analogues, CP-122,288 and CP-122,638, exhibit enhanced potency against neurogenic inflammation in dura mater. Brain Res. 626 : 303—312.
- Martin G. R.* 1994. Vascular receptors for 5-hydroxitriptamine: distribution, function, and classification. Pharmacol. Ther. 62 : 283—291.
- McAllen R. M., May C. N., Shafon A. D.* 1995. Functional anatomy of sympathetic premotor cell groups in the medulla. Clin. Exp. Hypertens. 17 : 209—21.
- Minson J. B., Llewellyn-Smith I. J., Arnolda L. F., Pilowsky P. M., Chalmers J. P.* 1997. C-fos expression in central neurons mediating the arterial baroreceptor reflex. Clin. Exp. Hypertens. 19 (5—6) : 631—643.
- Saxena P. R., Villalon C. M.* 1990. Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. J. Cardiovasc. Pharmacol. 15 : 17—34.
- Schoenen J., Sawyer J.* 1997. Zolmitriptan (Zomig, 311C90), a novel dual central and peripheral 5HT1B/1D agonist: an overview of efficacy. Cephalgia: an international journal of headache. 18 : 28—40.
- Silberstein S. D.* 1994. Serotonin (5-HT) and Migraine. (Review). Headache. 34 : 408—417.
- Sole M. J., Versteeg D. H., de Klot E. R., Hussain N., Lixfeld W.* 1983. The identification of specific serotonergic nuclei inhibited by cardiac vagal afferents during acute myocardial ischemia in the rat. Brain Res. 265 : 55—61.
- Stein D. J.* 2003. Serotonergic neurocircuitry in mood and anxiety disorders. London; New York: Martin Dunitz Ltd. 82 p.
- Tada M., Kakita A., Toyoshima Y., Onodera O., Ozawa T., Morita T., Nishizawa M., Takahashi H.* 2009. Depletion of medullary serotonergic neurons in patients with multiple system atrophy who succumbed to sudden death. Brain. 132 : 1810—1819.
- Tanaka M., Okamura H., Tamada Y., Nagatsu I., Tanaka Y., Ibata Y.* 1994. Catecholaminergic input to spinally projecting serotonergic neurons in the rostral ventromedial medulla oblongata of the rat. Brain Res. Bull. 35 : 23—30.
- Valenta B., Singer A.* 1990. Hypotensive effects of 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin and 5-methylurapidil following stereotaxic microinjection into the ventral medulla of the rat. Br. J. Pharmacol. 99 : 713—716.
- VanderMaelen C. P., Matheson G. K., Wilderman R. C., Patterson L. A.* 1986. Inhibition of serotonergic dorsal raphe neurons by systemic and iontophoretic administration of buspirone, a non-benzodiazepine anxiolytic drug. Eur. J. Pharmacol. 129 : 123—130.

THE COMPARATIVE CHARACTERISTIC SERATONERGIC NEURONS IN SOME NUCLEUS
OF THE OBLONG BRAIN OF THE RAT

A. E. Kotsyuba,^{1,*} *V. M. Chertok*,¹ *E. P. Kotsyuba*²

¹ State Medical University and ² Institute of Marine Biology, Far East Branch of RAS, Vladivostok;
* e-mail: akotc@mail.ru

Immunohistochemistry in Wistar rats identified serotonergic neurons in 8 cores of the medulla oblongata belonging to the so-called «bulbar vasomotor center». Using morphometry revealed that the proportion of serotonergic neurons located in the projection of the cores studied ranged from 17 to 26 %, and value of the index risen to 34—40 % only in the cores of the back seam. Single immunopositive cells that can perform the integrative function in the regulation of hemodynamics were detected between the cores as well as between the cores and pathways.

Key words: serotonergic neurons, medulla oblongata, bulbar vasomotor center.