

УДК 612.83+612.74+615.35

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ В РЕАЛИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СПИННОГО МОЗГА

© 2019 г. И. А. Сухотина¹, Т. Р. Мошонкина², *

¹ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: moshonkina@infran.ru

Поступила в редакцию 19.02.2019 г.

После доработки 25.03.2019 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

Электрическая стимуляция спинного мозга (ЭССМ) – метод, с помощью которого удалось доказать существование генератора шагательных движений у человека. В настоящее время активно разрабатывается технология двигательной реабилитации пациентов, обездвиженных после травмы спинного мозга, в основе которой лежит ЭССМ. Значение серотонинергической системы в организации движений активно изучается как на системном, так и на молекулярно-клеточном уровне, этой теме посвящено большое число исследований. Цель данного обзора составляет анализ современных экспериментальных данных об участии серотонинергической системы в контроле двигательной активности на спинальном уровне, особый интерес уделен исследованиям роли серотонинергической системы в регуляции двигательной активности человека, фокус внимания сосредоточен на процессах, связанных с электрической стимуляцией спинальных локомоторных сетей. В конце обзора приведены данные о применении серотонин-модулирующей фармакотерапии для повышения результативности применения метода ЭССМ для двигательной реабилитации.

Ключевые слова: спинной мозг, серотонинергическая система, электрическая стимуляция, реабилитация.

DOI: 10.1134/S0131164619050187

Электрическая стимуляция спинного мозга (ЭССМ) в настоящее время используется в качестве клинического метода обезболивания, коррекции сердечных аритмий, улучшения регионарной трофики, для двигательной реабилитации. Использование ЭССМ в реабилитационном лечении после травм спинного мозга позволяет восстановить или увеличить произвольную двигательную активность [1–4], а также регулировать нарушенные вследствие травмы другие физиологические функции – мочеиспускательную, сосудистую, респираторную [5–7]. В последние годы применение ЭССМ получило дополнительный импульс с разработкой метода чрескожной электрической стимуляции спинного мозга, позволяющего проводить процедуру неинвазивно, без применения хирургических процедур, необходимых для имплантации электродов и стимулятора [8–10].

Новые возможности электростимуляции спинного мозга в направлении регуляции двигательной активности, раскрываются с применением

фармакологических средств, используемых как для исследования механизмов воздействия ЭССМ на восстановление двигательных функций [11, 12], так и для повышения терапевтической эффективности процедуры [13]. В качестве таких фармакологических составляющих, в частности, используются вещества, вовлекающие серотонинергический механизм регуляции движения. Серотонин (5-гидрокситриптамин; 5-НТ) играет важную роль в контроле локомоции. Цель данной работы – краткий обзор современных данных об особенностях участия серотонинергической системы в контроле двигательной активности, в процессах, связанных с электростимуляцией спинальных локомоторных сетей, а также о применении серотонин-модулирующей фармакотерапии для повышения результативности метода ЭССМ.

Обзор содержит сведения о спинномозговых серотонинергических проекциях, серотонинергических рецепторах, участвующих в управлении локомоцией, о влиянии серотонин-модулирую-

щих веществ на эффекты ЭССМ. Особое внимание в каждом из разделов уделено результатам работ, в которых объектом исследования был человек.

Спинномозговые серотонинергические проекции, участвующие в реализации двигательной функции

Серотонинергические пути спинного мозга млекопитающих образованы, в основном, аксонами нейронов, расположенных супраспинально в ядрах шва (*nuclei raphe*) ствола мозга и в ретикулярной формации, в области *para-raphe* [14].

Проекции нейронов ядер шва идут во многие регионы мозга, включая кортекс, гиппокамп, мозжечок, спинной мозг. На основе эмбриологических исследований серотонин-содержащие нейроны этой области были объединены в отдельные группы, пронумерованные от *B1* до *B9*. Нейроны *B1–B4* эмбриологически происходят от каудальной группы клеток, *B5–B9* развиваются из рострального кластера [15]. Серотонин-содержащие нейроны групп *B1–B4*, как показано в исследованиях на крысах, образуют нисходящие проекции в спинной мозг и цитоархитектонически включают: *raphe pallidus (B1)*, *caudal ventrolateral medulla (B1)*, *raphe obscurus (B2)*, *raphe magnus (B3)*, *rostral ventrolateral medulla (B3)*, латеральную часть *reticularis paragigantocellularis (B3)* и центральное серое вещество продолговатого мозга (*B4*). Более детально, нейроны *raphe magnus* имеют проекции в дорзальные рога в составе дорзолатеральных канатиков, в то время как *raphe obscurus* и *raphe pallidus* проецируются, в основном, на мотонейроны и промежуточное серое вещество спинного мозга через вентральные и вентролатеральные канатики соответственно [16]. Серотонинсодержащие нейроны групп *B5–B9* также могут посылать нисходящие терминалы — например, в шейный отдел спинного мозга.

У человека нейроны ростральной группы ядер шва промежуточного мозга и рострального отдела моста (*caudal linear, dorsal raphe, median raphe nuclei*) также проецируются, в основном, в передний мозг, образуя параллельные и перекрывающиеся пути с различными структурными и функциональными характеристиками [17]. Была выявлена связь *dorsal raphe* и *median raphe nuclei* с базальными ганглиями и мозжечком при сочетании результатов позитронно-эмиссионной томографии, использованной для визуализации транспортера серотонина, с данными структурной МРТ в исследованиях у здоровых добровольцев [18]. Нейроны каудальной группы ядер шва (*raphe magnus, raphe obscurus, raphe pallidus nuclei*) и латеральной части прилегающей ретикулярной формации проецируются в ядра ствола мозга и спинной мозг [17].

Помимо супраспинальных, описано также небольшое количество спинномозговых серотонинергических нейронов, которые, в большинстве случаев, были обнаружены при диссекции нисходящих супраспинальных *5HT*-волокон [19, 20]. Так, у мышей, методом органотипической культуры спинного мозга, было показано, что в вентральной области спинного мозга иммуногистохимически обнаруживаются нейроны, экспрессирующие *5-HT* к 6-му дню содержания в клеточной культуре, в отсутствие нисходящего от продолговатого мозга серотонинергического входа [19]. При сохраненном контакте продолговатого и спинного мозга эффект проявлялся в присутствии блокатора *5-HT_{1A}* рецепторов спирокасприна, но не серотонина. Похожие данные были получены у крыс на уровне *S2* в эксперименте с полным прерыванием спинного мозга [20]. Иммуногистохимически было показано, что клетки, расположенные дистальнее места травмы, приобрели способность синтезировать *5-HT* в присутствии триптофана — предшественника серотонина. Далее электрофизиологически была продемонстрирована способность серотонина, выделяемого этими клетками, повышать возбудимость мотонейронов. Имеются и противоположные данные, не подтвердившие наличие серотонин-иммунопозитивных нейронов в грудном (*T10, T13*) и поясничном (*L5*) отделах спинного мозга крыс, после полной перерезки спинного мозга на уровне *T8* [21].

У человека обнаруживается сходство серотонинергических проекций в спинном мозге с серотонинергическими проекциями приматов и грызунов. В работе с использованием *post-mortem* иммуногистохимических методов получено, что в грудном отделе (*T9–T10*) спинного мозга иммуноокрашивание серотонина ограничено тремя областями серого вещества: поверхностной частью дорзального рога, промежуточной боковой областью и вентральным рогом вокруг мотонейронов. При этом вентральный рог был наиболее интенсивно окрашен, с варикозными профилями, окружающими перикарий и главные дендриты крупных клеток, предполагаемых мотонейронов [22]. На уровне поясничного отдела (*L3–L4*) иммуноокрашивание серотонина также проявлялось наиболее интенсивно в вентральном роге, с более дискретными, точечными профилями в дорзальном роге и в промежуточной боковой области. В вентральном роге скопление иммунореактивных профилей четко очерчивало медиальную и латеральную группу мотонейронов. Иммунореактивные профили чаще были выражены в перикарии и проксимальных дендритах мотонейронов, реже — в дендритах мелких биполярных нейронов [22].

В спинном мозге серотонин задействован в важнейших регуляторных процессах. Серотониновая система модулирует сенсорную информа-

цию, поступающую по путям дорзальных рогов, в особенности относящуюся к проприоцепции, терморцепции, ноцицепции [23]. Другой важнейшей функцией серотонина является регуляция работы спинальных генераторов, например, генератора шагательных движений (ГШД) – сети интернейронов спинного мозга, формирующей ритмические координированные паттерны двигательной активности. Работа ГШД в значительной степени чувствительна к афферентной импульсации, поскольку может быть инициирована, например, вибрацией мышц ног, стимуляцией опорной поверхности стоп [24–27]. Эфферентный контроль ГШД осуществляется при участии супраспинальных нисходящих серотонинергических путей, которые начинаются в ядрах шва и заканчиваются в промежуточном сером веществе и передних рогах спинного мозга [14]. Во время длительного отсутствия двигательной активности (например, во время сна) эти серотонинергические нейроны находятся в состоянии покоя, поддерживаемого обратным тоническим ингибированием и низким содержанием конечного медиатора серотонина [14, 28] и активируются, когда импульс от вышележащих локомоторных областей головного мозга конвергирует на ретикуло-спинальных нейронах ствола. Во время спокойной ходьбы нейроны *raphe obscurus* и *raphe pallidus* генерируют низкочастотный сигнал около 5 Гц. С возрастанием моторной активности частота их разрядов растет пропорционально интенсивности локомоции [14] и оказывает активирующее и модулирующее влияние на ГШД [16].

Нисходящие серотонинергические терминалы воздействуют на работу спинальной локомоторной системы и вне ГШД, меняя активность мотонейронов: на новорожденных крысятах было показано, что после повреждения спинного мозга в месте локализации ГШД, аппликация серотонина вызывает локомоцию задних конечностей [29]. При этом ранее традиционно считалось, что серотонинергические влияния ингибируют передачу сенсорной импульсации (примером является подавление восходящей ноцицепции) и облегчают проявление моторной активности [16, 30]. Так, во время ходьбы серотонинергические нейроны продуцируют тонические облегчающие воздействия на мотонейроны [30]. По мере накопления экспериментальных данных, гипотеза о роли серотониновой передачи в спинном мозге для “депрессии сенсорного – облегчения моторного” проведения [30] претерпела изменения. В отношении сенсорной передачи обнаружили как антиноцицептивные, так и проноцицептивные эффекты [31]. Во влиянии серотонина на двигательную реакцию также, кроме облегчающего действия, обнаружилось и ингибирующее [15, 32], в зависимости от степени активации и типа рецепторов серотонина, которые в этом задей-

ствованы [14, 28, 33]. Более того, исследования *in vivo* показали, что, например, инъекции предшественника серотонина – триптофана – потенцировали истощение, вызванное интенсивной моторной деятельностью, и степень такого влияния усиливали агонисты серотониновых рецепторов и уменьшали антагонисты [14, 28]. Такая двойственная роль серотонина в отношении кратковременной и длительной двигательной нагрузки была недавно впервые подтверждена и для человека в работе, где исследовали, как повышенные внеклеточные концентрации серотонина влияют на способность к произвольным кратковременным и длительным максимальным мышечным усилиям [34]. После приема ингибитора обратного захвата серотонина пароксетина, во время коротких максимальных мышечных усилий, увеличивалась произвольная активация мышц и величина развиваемого крутящего момента, происходил прирост силы сгибания локтя на ~4%. Напротив, в условиях утомления, после нескольких секунд произвольной максимальной мышечной активности, показатели активации мышц на фоне пароксетина уменьшались – например, для *biceps brachii* на 2–5% [34].

Использование одного и того же трансмиттера как для активации, так и для торможения мотонейронов, в зависимости от типа задействованных рецепторов, делает серотониновый механизм управления двигательной системой особенно гибким.

Серотонинергические рецепторы, участвующие в реализации двигательной функции

В эксперименте с прижизненной идентификацией люмбосакральных спинальных мотонейронов кошки и последующим их гистохимическим исследованием было показано, что количество серотонинергических синапсов, которое приходится на один мотонейрон, в среднем, составляет около 1500 [35]. Эти синаптические контакты, главным образом, расположены на ветвлениях дендритного дерева. На поверхность сомы приходится лишь около 52 контактов на клетку. В целом же, доля серотонинергических синапсов в структуре афферентных связей мотонейрона составляет ~3–6% [35]. Влияние серотонина опосредуется через трансмембранные серотонинергические рецепторы, подавляющее большинство которых относится к связанным с G-протеином [36, 37], т.е. metabotropic, рецепторам. Исключение составляет 5-HT₃-рецептор, который является лиганд-зависимым ионным каналом, имеет отличную от других серотониновых рецепторов структуру и выраженное гомологическое сходство с никотиновым ацетилхолиновым рецептором [36, 38].

Белки, из которых состоят семь основных типов серотониновых рецепторов (от 5-НТ1 до 5-НТ7), подвергаются постгеномным модификациям, в результате насчитывается до 30 подтипов рецепторов [39, 40]. Так, существуют сплайсированные варианты рецепторов (5-НТ3, 5-НТ4, 5-НТ6, 5-НТ7), когда, в результате альтернативного сплайсинга мРНК, образуются разные изоформы одного и того же белка [41], а также постгеномные РНК-отредактированные изоформы рецепторов, такие как 5-НТ2С [42].

Для человека составлен многомерный атлас высокого разрешения *in vivo* в отношении четырех подтипов серотониновых рецепторов головного мозга (5-НТ1А, 5-НТ1В, 5-НТ2А и 5-НТ4) и серотонинового транспортера (5-НТТ) на основе данных, полученных с участием 210 здоровых добровольцев методами позитронно-эмиссионной и магнитно-резонансной томографии [43]. В центральной нервной системе человека обнаружено большинство подтипов серотониновых рецепторов, за исключением 5-НТ5В [36]. При этом многие из них экспрессируются мембранами мотонейронов и интернейронов спинного мозга, на которых располагаются окончания нисходящих серотонинергических регуляторных терминалей [16, 28].

Данные о локализации серотониновых рецепторов в спинном мозге меняются динамично. Это связано с появлением все более селективных агонистов и антагонистов к подтипам рецепторов. Эксперименты с радиолигандным связыванием показывают высокую концентрацию 5-НТ1 рецепторов в дорзальных рогах спинного мозга. При этом распределение 5-НТ1 имеет rostro-caudальный градиент с большей плотностью в каудальных отделах и, по мнению ряда авторов, не всегда соотносится с образованием синаптических контактов, что предполагает также и экстраинаптическую, объемную, передачу [16, 44]. Рецепторы 5-НТ1А и 5-НТ1В составляют соответственно 27 и 18% высокоаффинных мест связывания серотонина в спинном мозге крыс [15]. Кроме окончаний первичных афферентов на нейронах дорзальных рогов, рецепторы 5-НТ1А расположены в вентральных рогах спинного мозга вблизи мотонейронов, особенно выражено в поясничном отделе [16]. Для регуляции моторной функции также важно наличие 5-НТ1А ингибиторных ауторецепторов внесинаптической локализации [28, 44]. Имеются также сведения относительно экспрессии спинальными мотонейронами рецепторов 5-НТ7 (более в ядре Онуфа в сегменте S2, менее на уровне сегмента L4) и 5-НТ3 в вентральных рогах спинного мозга [16, 45].

У человека радиолигандными методами была показана высокая концентрация 5-НТ1А в передних рогах спинного мозга, с более выраженным

представительством в грудном и поясничном отделах по сравнению с шейным отделом [28]. Подтипы 5-НТ1D и 5-НТ1F обнаружены в дорзальных рогах спинного мозга человека [46].

Рецепторы 5-НТ2 найдены в спинном мозге крыс, обезьян, человека [47]. Для рецепторов 5-НТ2А выраженная иммунореактивность и мРНК обнаружены в вентральных рогах спинного мозга, по сравнению с относительно слабой иммуногистохимической реакцией в дорзальных рогах. Рецепторы 5-НТ2С были выявлены в сером веществе спинного мозга методом *in situ* гибридизации [47]. Этот тип рецепторов, вначале определенный как 5-НТ1С, является одним из наиболее вариативных, особенно у человека [40].

Мотонейроны спинного мозга экспрессируют широкий спектр серотониновых рецепторов, особенно 5-НТ1 (5-НТ1А, 5-НТ1В) и 5-НТ2 (5-НТ2А, 5-НТ2В, 5-НТ2С) [14]. Иммунодетекция 5-НТ1А рецепторов в грудном отделе спинного мозга человека показала их наличие в *Rexed lamina II* дорзального рога, а также редкое точечное присутствие на дендритах и соме мотонейронов вентрального отдела, в то время как в поясничном отделе спинного мозга такие окончания были множественными [22]. В поясничном сегменте 94% мотонейронов экспрессировали рецептор 5НТ1А, а в окружении 82% мотонейронов была, по меньшей мере, одна 5-НТ1А-терминаль, по сравнению с 44 и 19% соответственно – в грудном сегменте [22].

О функциональной роли серотониновых рецепторов в управлении локомоцией известно довольно много [16, 33, 48]. Учитывая множественность нисходящих проекций серотонинергических нейронов и большое количество подтипов рецепторов, влияние серотониновой системы на моторную функцию не может быть описано простыми схемами. При этом, большинство исследователей сходятся во мнении, что, действуя через различные подтипы рецепторов, серотонинергические нисходящие терминали модулируют возбудимость не только мотонейронов, но также и интернейронов [49, 50], и могут действовать как тормозным, так и активирующим образом [14].

Так, ряд авторов считает 5-НТ2 рецепторы ответственными за формирование выходного сигнала локомоторной системы – отчасти в результате прямой активации мотонейронов, отчасти в результате активации интернейронов ГШД, отдавая здесь главную роль 2-НТ2А рецепторам [50, 51]. На целом ряде экспериментальных моделей, а также у человека, показана активация работы мотонейронов серотонином посредством постсинаптической стимуляции 5-НТ2В/С рецепторов, опосредованной G_q-белком [28, 52]. Это делает мотонейрон более возбудимым через инициацию входного постоянного тока ионов Ca²⁺ с одновре-

менным подавлением ионных потерь через K^+ каналы [14, 53]. Именно серотониновой активации потенциал-зависимых медленных кальциевых каналов *L*-типа через посредство 5-*HT*2 рецепторов отводится основная роль в формировании плато потенциала и поддержании пакетной генерации потенциала действия, которая следует за единичной стимуляцией мотонейрона [14, 53]. Торможение активности мотонейронов серотонином зарегистрировано через G_i -связанные рецепторы 5-*HT*1A, которые располагаются на начальном сегменте аксона и лишены серотонинергической иннервации.

Электрохимические процессы, связанные с активацией спинальных серотониновых рецепторов, подробно описаны в работах *J.F. Perrier* [14, 53] на различных моделях стимуляции серотониновых путей спинного мозга черепахи и лягушки. В частности, противоречие в действии серотонина на мотонейроны объясняется здесь тем фактом, что возбуждающее влияние, реализуемое через синаптически локализованные рецепторы 5-*HT*2B/C, наблюдается при кратковременной (около 1 с) стимуляции, а вовлечение 5-*HT*1A-опосредованного торможения происходит при более длительном воздействии (3 мин). Т.е. при умеренной физической активности серотонин повышает возбудимость мотонейронов, и тем самым облегчает сокращение мышц. При продолжительной стимуляции механизм обратного захвата серотонина насыщается, содержание серотонина в околосинаптическом пространстве возрастает, и медиатор достигает начального сегмента аксона, запуская процессы торможения через снижение активности Na^+ каналов. Генерируется меньше нервных импульсов, на смену активации приходит ингибирование мотонейронов, мышечные сокращения ослабевают, развивается мышечная усталость [53].

В отношении 5-*HT*1A рецепторов, кроме модулирующей тормозной функции, некоторыми авторами рассматривается также участие в прямой активации ГШД, без влияния на выходной сигнал мотонейронов. Эта точка зрения основана, в частности, на экспериментах, в которых 8-*OH-DPAT*, неселективный агонист рецепторов 5-*HT*1A/7, вызывал локомоцию у 5-*HT*7-нокаутных мышей, а также у мышей “дикого” генотипа в присутствии антагониста рецепторов 5-*HT*7 [51]. Рецепторам 5-*HT*7 авторы отводят роль в координации паттернов локомоторной активности, которые инициированы участием 5-*HT*2 рецепторов. В эксперименте были получены скоординированные шагательные движения только за счет вовлечения этих двух групп рецепторов (возможно, через разные группы нейронов) за счет квиапина (5-*HT*2 рецепторы) и 8-*OH-DPAT* (5-*HT*1A/7 рецепторы), без участия какой-либо формы экстероцептив-

ной стимуляции [51]. В более поздних работах, с использованием интратекального введения *SB269970*, антагониста 5-*HT*7 рецепторов, было показано, что у взрослых крыс серотонин контролирует инициацию локомоции и афферентную модуляцию координации [54].

Результаты исследований у человека конвергируют с экспериментальными данными в отношении стимулирующего влияния агонистов 5-*HT*2 рецепторов (5-*HT*2A, 5-*HT*2B/2C), облегчающих деполяризацию мотонейронов и восстановление их активности, и в отношении ингибирующего влияния агонистов 5-*HT*1 рецепторов (5-*HT*1A, 5-*HT*1B/D). Пресинаптическое ингибирование при участии 5-*HT*1 рецепторов несет, по мнению авторов, “охранную” функцию, предотвращающую гиперстимуляцию мотонейронов в норме [28] и после травмы [32].

Влияние серотонинергических веществ на эффекты ЭССМ

Электростимуляция дорзальной поверхности спинного мозга человека в области второго поясничного сегмента способна запускать шагоподобные движения [55]. Можно предположить, что ЭССМ в области поясничного утолщения через афференты дорзальных корешков активирует ГШД и локально повышает возбудимость нейрональной локомоторной сети [27, 56, 57]. Для изучения нейромедиаторных механизмов, участвующих в реализации эффектов ЭССМ, широко привлекаются клинически значимые модели, основанные на восстановлении локомоторных движений после травмы спинного мозга. В этой экспериментальной парадигме ЭССМ положительно влияет на координацию и повторяемость движений, регулирует экстензию и флексию [55, 58]. Выяснилось также, что ЭССМ в области поясничного утолщения способна влиять на другие физиологические функции – васкулярную, респираторную, мочеиспускательную [5, 6, 13].

В результате целого ряда работ получены данные о том, что серотонинергическая нисходящая система задействована в модуляции эффектов ЭССМ самым активным образом. Так, у крыс с полным перерывом спинного мозга в нижнегрудном отделе агонисты серотонинергической системы улучшали характеристики локомоции, вызванной ЭССМ [16, 59]. На фоне сочетания серотонинергической активации и ЭССМ такие крысы были способны обеспечивать при ходьбе до 25% компенсации собственного веса, выполнять шагательные движения, сопоставимые по характеристикам с ходьбой интактных животных [12]. Были подробно изучены возможности раздельного и сочетанного применения серотонинергических веществ на фоне ЭССМ при восстановлении двигательной функции, сделаны первые

шаги в отношении функционального картирования участия различных подгрупп рецепторов в акте локомоции [16, 49, 51, 60].

Участие 5-HT1 рецепторов. Было показано, что, после полной перерезки спинного мозга крыс на среднегрудном уровне, введение 8-OHDPAT, агониста 5-HT_{1A/7} рецепторов, на фоне SB269970, антагониста 5-HT₇ рецептора, в сочетании с тонической электростимуляцией дорзальной поверхности спинного мозга в области S1 и L2 сегментов увеличивало степень поддержки веса тела и силовых опорных реакций, улучшало межконечностную координацию и усиливало флексию при снижении кинематической изменчивости ходьбы, по сравнению с изолированным использованием ЭССМ [60].

Участие 5-HT2 рецепторов. Активация 5HT_{2A/2C} рецепторов в сочетании с ЭССМ приводила к облегчению экстензии, трехкратному увеличению опорной силы, возрастанию амплитуды и длительности ЭМГ-активности мышц [12].

Участие 5-HT3 рецепторов. Введение SR57227A, агониста 5-HT₃ рецепторов, приводило к увеличению степени поддержки веса тела, усилению компонентов разгибания конечности, увеличению стабильности походки и уменьшению подволакивания лап [12].

Участие 5-HT7 рецепторов. Изолированная активация 5-HT₇ рецепторов введением 8-OHDPAT на фоне WAY-100635, антагониста 5-HT_{1A} рецепторов, не оказывала значимого влияния на фазы шагания при ЭССМ, однако проявлялась в улучшении ритмичности и координации шагательных движений [50, 54, 60].

Совместная активация 5-HT_{1A}, 5-HT₇ рецепторов и ЭССМ у спинальных крыс выявила синергическое действие, проявившееся в увеличении скорости шагания по движущейся беговой дорожке и повышении активности дистальных мышц-разгибателей. Объединение активации 5-HT_{1A}, 5-HT₇ рецепторов на фоне ЭССМ с активацией 5HT_{2A/2C} рецепторов еще значительно улучшало не только характеристики ходьбы, но и динамический контроль баланса тела [12]. Однако наиболее выраженный синергизм в отношении двигательного восстановления проявился при ЭССМ на фоне множественной рецепторной активации серотониновых (5-HT_{1A}, 5HT_{2A/2C}, 5-HT₇), дофаминовых (DA1) и адренергических (α_2) рецепторов: шагательный паттерн животных экспериментальной группы показал наибольшее сходство с локомоцией интактных крыс [12].

Работы с ЭССМ на фоне действия серотониновых модуляторов у человека пока немногочисленны, но показывают, что применение серотонинергических препаратов в сочетании с ЭССМ имеет хороший потенциал для реабилитационных целей. В условиях травмы спинного мозга,

буспирон, агонист 5-HT_{1A} рецепторов, улучшал результаты действия ЭССМ на восстановление двигательной функции [57, 61, 62]. Исследования привели к разработке комплексного терапевтического препарата, который к настоящему времени экспериментально и клинически валидизирован [63]. Пролонгированный прием буспирона усиливал реабилитационные эффекты чрескожной ЭССМ в сочетании с механотерапией у пациентов с параплегией, вызванными травмой спинного мозга [13]. Эти данные, в частности, согласуются с доказанным участием 5-HT_{1A} рецепторов в пресинаптическом ингибировании мотонейронов [28, 53]. Восстановление “охранного” торможения через 5-HT_{1A} рецепторы, которые активирует буспирон, в условиях травмы спинного мозга может быть основой более дифференцированной работы мотонейронов и, как следствие, повышения эффективности ЭССМ.

В широком смысле, сочетанное применение электрической и серотонинергической стимуляции спинного мозга при нарушении локомоторной функции является физиологичным. ЭССМ увеличивает возбудимость спинальных локомоторных сетей, облегчает генерацию шагательного паттерна [26], серотониновая стимуляция модулирует активность мотонейронов и ГШД. Ориентируясь на практику, важно помнить, что, несмотря на перспективы возрастающей селективности в отношении рецепторов-мишеней, применение фармакологических средств имеет и свои недостатки. Здесь возможно и снижение эффекта при длительном введении агонистов вследствие десенситизации рецепторов, и возникновение нежелательных эффектов при системном введении лекарственного средства [16], и взаимовлияние фармакологических препаратов при сочетанном фармакологическом воздействии [50]. Однако альтернативных методов для терапевтической помощи при патологии и травмах спинного мозга не так много, большинство методов находятся на ранних этапах доклинического изучения [45, 51]. В связи с этим, в настоящее время активно разрабатываются, например, высокотехнологичные субдуральные и эпидуральные импланты для сочетанной, фармако-электрической, терапии спинного мозга, оптимизируются способы доставки веществ [64–67]. Подобные терапевтические подходы могут преодолеть недостатки системного введения фармакологических средств, заменив его локализованным и дифференцированно-управляемым, и в то же время использовать преимущества сочетания активирующего действия электрической стимуляции и модулирующей фармакологической коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, роль серотонинергической системы в отношении локомоторной функции определяется морфологически — наличием нисходящих терминалей серотонинергических нейронов, которые берут начало в супраспинальных ядрах шва, — и функционально — модулирующим влиянием серотонина на мотонейроны, активирующим или тормозным, в зависимости от типа вовлеченных рецепторов. Особенно важную роль здесь выполняют 5-HT₁, 5-HT₂ и 5-HT₇ рецепторы. При травме или патологии спинного мозга, приводящих к нарушениям в работе локомоторных и постуральных спинальных нейронных сетей, эффективным терапевтическим методом воздействия может быть метод ЭССМ, для которого разработаны и успешно апробированы способы клинического применения. Сочетание ЭССМ с фармакологической активацией серотониновых влияний на ГШД и мотонейроны делает возможным снижение дефицита модулирующих супраспинальных воздействий серотонинергической передачи в условиях спинальной патологии и травмы. Кроме того, при наличии клинически валидных высокоселективных лигандов серотониновых рецепторов и таргетных способов их доставки, появляется возможность направить общее активирующее воздействие ЭССМ на локомоторные и постуральные сети нейронов спинного мозга в русло той или иной реабилитационной задачи.

Финансирование работы. Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ (грант № 16-29-08277).

Благодарности. Авторы благодарны чл.-корр. РАН Юрию Петровичу Герасименко за рекомендации при отборе материалов для обзора и чл.-корр. РАН Инесе Бенедиктовне Козловской за советы по редактированию текста.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hofstoetter U.S., Krenn M., Danner S.M. et al. Augmentation of voluntary locomotor activity by transcutaneous spinal cord stimulation in motor-incomplete spinal cord-injured individuals // *Artif. Organs*. 2015. V. 39. P. E176.
- Shah P.K., Gerasimenko Y. Multi-site spinal stimulation strategies to enhance locomotion after paralysis // *Neural Regen. Res*. 2016. V. 11. № 12. P. 1926.
- Gad P., Gerasimenko Y., Zdurowski S. et al. Weight bearing over-ground stepping in an exoskeleton with non-invasive spinal cord neuromodulation after motor complete paraplegia // *Front. Neurosci*. 2017. V. 11. P. 333.
- Gill M.L., Grahn P.J., Calvert J.S. et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia // *Nat Med*. 2018. V. 24. № 11. P. 1677.
- Лобов Г.И., Щербакова Н.А., Гордничев Р.М. и др. Эффект чрескожной электростимуляции спинного мозга на кровоток в коже нижних конечностей // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 5. С. 36.
- Миняева А.В., Мусеев С.А., Пухов А.М. и др. Реакция внешнего дыхания на движения, вызванные чрескожной стимуляцией спинного мозга // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 5. С. 43.
- Gad P., Kreydin E., Zhong H. et al. Non-invasive neuromodulation of spinal cord restores lower urinary tract function after paralysis // *Front. Neurosci*. 2018. V. 12. P. 432.
- Икоева Г.А., Никитюк И.Е., Кивоенко О.И. и др. Клинико-неврологическая и нейрофизиологическая оценка эффективности двигательной реабилитации у детей с церебральным параличом при использовании роботизированной механотерапии и чрескожной электрической стимуляции спинного мозга // *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016. Т. 4. № 4. С. 47.
- Богачева И.Н., Мошонкина Т.Р., Савахин А.А. и др. Влияние чрескожной электрической стимуляции спинного мозга на шагательные паттерны при ходьбе // *Физиология человека*. 2017. Т. 43. № 5. С. 29.
- Solopova I.A., Sukhotina I.A., Zhvansky D.S. et al. Effects of spinal cord stimulation on motor functions in children with cerebral palsy // *Neurosci. Lett*. 2017. V. 639. № 3. P. 192.
- Герасименко Ю.П., Мошонкина Т.Р., Павлова Н.В. и др. Морфофункциональное исследование участия серотонинергической системы в контроле постуральных и локомоторных функций // *Российский физиологический журнал*. 2012. № 12. С. 1595.
- Musienko P., van den Brand R., Maerzendorfer O. et al. Controlling specific locomotor behaviors through multidimensional monoaminergic modulation of spinal circuitries // *J. Neurosci*. 2011. V. 31. P. 9262.
- Мошонкина Т.Р., Шапкова Е.Ю., Сухотина И.А. и др. Исследование сочетания неинвазивной электрической стимуляции спинного мозга и активации серотониновых рецепторов у пациентов с хроническим поражением спинного мозга // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 161. № 6. С. 700.
- Perrier J.F. Modulation of motoneuron activity by serotonin // *Dan. Med. J*. 2016. V. 63. № 2. P. B5204.
- Hochman S., Garraway S.M., Machacek D.W., Shay B.L. 5-HT Receptors and the neuromodulatory control of spinal cord function / *Motor Neurobiology of the Spinal Cord* // Ed. Cope T.C. CRC Press, 2001. P. 47.
- Ghosh M., Pearse D.D. The role of the serotonergic system in locomotor recovery after spinal cord injury // *Front. Neural Circuits*. 2015. V. 8. P. 151.
- Hornung J.P. The human raphe nuclei and the serotonergic system // *J. Chem. Neuroanat*. 2003. V. 26. № 4. P. 331.

18. *Beliveau V., Svarer C., Frokjaer V.G. et al.* Functional connectivity of the dorsal and median raphe nuclei at rest // *NeuroIm.* 2015. V. 116. № 1. P. 187.
19. *Branchereau P., Chapron J., Meyrand P.* Descending 5-hydroxytryptamine raphe inputs repress the expression of serotonergic neurons and slow the maturation of inhibitory systems in mouse embryonic spinal cord // *J. of Neuroscience* 2002. V. 22. № 7. P. 2598.
20. *Wienecke J., Ren L.Q., Hultborn H. et al.* Spinal cord injury enables aromatic L-amino acid decarboxylase cells to synthesize monoamines // *J. Neurosci.* 2014. V. 34. № 36. P. 11984.
21. *Павлова Н.В., Мошонкина Т.Р., Гилерович Е.Г., Герасименко Ю.П.* Гистологическое исследование серотонинергических структур в спинном мозге крыс в норме и после полной перерезки / Труды VII Всероссийской с международным участием Школа-конференция по физиологии мышц и мышечной деятельности “Новые подходы к изучению классических проблем”. Москва. 29 января—1 февраля 2013 г. С. 59.
22. *Perrin F.E., Gerber Y.N., Teigell M. et al.* Anatomical study of serotonergic innervation and 5-HT(1A) receptor in the human spinal cord // *Cell Death Dis.* 2011. V. 13. № 2. P. e218.
23. *García-Ramírez D.L., Calvo J.R., Hochman S., Quevedo J.N.* Serotonin, dopamine and noradrenaline adjust actions of myelinated afferents via modulation of presynaptic inhibition in the mouse spinal cord // *PLoS One.* 2014. V. 9. № 2. P. e89999.
24. *Томиловская Е.С., Мошонкина Т.Р., Городничев П.М. и др.* Механическая стимуляция опорных зон стоп: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 5. С. 34.
25. *Щербакова Н.А., Мошонкина Т.Р., Савохин А.А. и др.* Неинвазивный метод управления спинальными локомоторными сетями человека // *Физиология человека.* 2016. Т. 42. № 1. С. 73.
26. *Герасименко Ю.П., Маккинней З.Б., Саенко Д.Г. и др.* Спинальная и сенсорная нейромодуляция спинальных нейронных сетей человека // *Физиология человека.* 2017. Т. 43. № 5. С. 6.
27. *Gerasimenko Y., Gorodnichev R., Moshonkina T. et al.* Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans // *Annals of Physical and Rehabilitation Med.* 2015. V. 58. P. 225.
28. *D'Amico J.M., Butler A.A., Héroux M.E. et al.* Human motoneurone excitability is depressed by activation of serotonin 1A receptors with buspirone // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 5. P. 1763.
29. *Züchner M., Kondratskaya E., Sylte C.B. et al.* Rapid recovery and altered neurochemical dependence of locomotor central pattern generation following lumbar neonatal spinal cord injury // *J. Physiol.* 2018. V. 596. № 2. P. 281.
30. *Jacobs B.L., Fornal C.A.* 5-HT and motor control: a hypothesis // *Trends Neurosci.* 1993. V. 16. P. 346.
31. *Cervantes-Durán C., Rocha-González H.I., Granados-Soto V.* Peripheral and spinal 5-HT receptors participate in the pronociceptive and antinociceptive effects of fluoxetine in rats // *Neuroscience.* 2013. № 252. P. 396.
32. *D'Amico J.M., Condliffe E.G., Martins K.J.B. et al.* Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity // *Front. Integr. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 36.
33. *Perrier J.F.* If serotonin does not exhaust you, it makes you stronger // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 1 P. 5.
34. *Kavanagh J.J., McFarland A.J., Taylor J.L.* Enhanced availability of serotonin increases activation of unfatigued muscle but exacerbates central fatigue during prolonged sustained contractions // *J. Physiol.* 2019. V. 597. № 1. P. 319.
35. *Alvarez F.J., Pearson J.C., Harrington D. et al.* Distribution of 5-hydroxytryptamine-immunoreactive boutons on alpha-motoneurons in the lumbar spinal cord of adult cats // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 393. № 1. P. 69.
36. *McCorvy J.D., Roth B.L.* Structure and function of serotonin G protein-coupled receptors // *Pharmacol. Ther.* 2015. V. 150. P. 129.
37. *Maroteaux L., Ayme-Dietrich E., Aubertin-Kirch G. et al.* New therapeutic opportunities for 5-HT2 receptor ligands // *Pharmacol. Ther.* 2017. V. 170. P. 14.
38. *Mosesso R., Dougherty D.A.* A triad of residues is functionally transferrable between 5-HT3 serotonin receptors and nicotinic acetylcholine receptors // *J. Biol. Chem.* 2018. V. 293. № 8. P. 2903.
39. *Giulietti M., Vivenzio V., Piva F. et al.* How much do we know about the coupling of G-proteins to serotonin receptors // *Mol. Brain.* 2014. V. 7. P. 49.
40. *Palacios J.M., Pazos A., Hoyer D.* A short history of the 5-HT2C receptor: from the choroid plexus to depression, obesity and addiction treatment // *Psychopharmacology (Berl).* 2017. V. 234. № 9–10. P. 1395.
41. *Palacios J.M.* Serotonin receptors in brain revisited // *Brain Research.* 2016. V. 1645. P. 46.
42. *Chagraoui A., Thibaut F., Skiba M. et al.* 5-HT2C receptors in psychiatric disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2016. V. 66. P. 120.
43. *Beliveau V., Ganz M., Feng L. et al.* A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system // *Journal of Neuroscience.* 2017. V. 37. № 1. P. 120.
44. *Perrier J.F., Rasmussen H.B., Jørgensen L.K., Berg R.W.* Intense activity of the raphe spinal pathway depresses motor activity via a serotonin dependent mechanism // *Front. Neural Circuits.* 2018. V. 11. P. 111.
45. *Miazga K., Fabczak H., Joachimiak E. et al.* Intraspinal grafting of serotonergic neurons modifies expression of genes important for functional recovery in paraplegic rats // *Neural Plast.* 2018. V. 2018. Article ID 4232706. 15 p.
46. *Castro M.E., Pascual J., Romon T. et al.* Differential distribution of [3H] sumatriptan binding sites (5-HT1B, 5-HT1D and 5-HT1F receptors) in human brain: focus on brainstem and spinal cord // *Neuropharmacology.* 1997. V. 36. P. 535.
47. *Schmidt B.J., Jordan L.M.* The role of serotonin in reflex modulation and locomotor rhythm production in the mammalian spinal cord // *Brain Res. Bull.* 2000. V. 53. P. 689.

48. *Stawińska U., Jordan L.M.* Serotonergic influences on locomotor circuits // *Current Opinion in Physiology*. 2019. V. 8. P. 63.
49. *Gerasimenko Y., Musienko P., Bogacheva I. et al.* Propriospinal bypass of the serotonergic system that can facilitate stepping // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. № 17. P. 5681.
50. *Stawińska U., Miazga K., Jordan L.M.* 5-HT₂ and 5-HT₇ receptor agonists facilitate plantar stepping in chronic spinal rats through actions on different populations of spinal neurons // *Front. Neural Circuits*. 2014. V. 8. P. 95.
51. *Stawińska U., Miazga K., Jordan L.M.* The role of serotonin in the control of locomotor movements and strategies for restoring locomotion after spinal cord injury // *Acta Neurobiol. Exp. (Wars)*. 2014. V. 74. № 2. P. 172.
52. *D'Amico J.M., Murray K.C., Li Y. et al.* Constitutively active 5-HT₂/alpha1 receptors facilitate muscle spasms after human spinal cord injury // *J. Neurophysiol.* 2013. V. 109. P. 1473.
53. *Perrier J.F., Cotel F.* Serotonergic modulation of spinal motor control // *Curr. Opin. Neurobiol.* 2015. V. 33. P. 1.
54. *Cabaj A.M., Majczyński H., Couto E. et al.* Serotonin controls initiation of locomotion and afferent modulation of coordination via 5-HT₇ receptors in adult rats // *J. Physiol.* 2017. V. 595. № 1. P. 301.
55. *Dimitrijevic M.R., Gerasimenko Y., Pinter M.M.* Evidence for a spinal central pattern generator in humans // *Annals of the N.Y. Academy of Sciences*. 1998. V. 860. № 1. P. 360.
56. *Городничев Р.М., Пивоварова Е.А., Пухов А. и др.* Чрескожная электрическая стимуляция спинного мозга: неинвазивный способ активации генераторов шагательных движений у человека // *Физиология человека*. 2012. Т. 38. № 2. С. 46.
57. *Gerasimenko Y.P., Lu D.C., Modaber M. et al.* Noninvasive reactivation of motor descending control after paralysis // *J. Neurotrauma*. 2015. V. 32. № 24. P. 1968.
58. *Wagner F.B., Mignardot J.B., Le Goff-Mignardot C.G. et al.* Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury // *Nature*. 2018. V. 563. № 7729. P. 65.
59. *Gerasimenko Y.P., Ichiyama R.M., Lavrov I.A. et al.* Epidural spinal cord stimulation plus quipazine administration enable stepping in complete spinal adult rats // *J. Neurophysiol.* 2007. V. 98. № 5. P. 2525.
60. *Мусиенко П.Е.* Спинально-стволовые механизмы интегративного контроля позы и локомоции / Автореферат дис. на соискание степени доктора мед. наук. Санкт-Петербург: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 2014. 46 с.
61. *Jeffrey-Gauthier R., Josset N., Bretzner F., Leblond H.* Facilitation of locomotor spinal networks activity by buspirone after a complete spinal cord lesion in mice // *J. Neurotrauma*. 2018. V. 35. № 18. P. 2208.
62. *Guertin P.A.* Rationale for assessing safety and efficacy of drug candidates alone and in combination with medical devices: the case study of Spinalon™ // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 12. P. 1778.
63. *Radhakrishna M., Steuer I., Prince F. et al.* Double-blind, placebo-controlled, randomized phase I/IIa study (Safety and Efficacy) with Buspirone/Levodopa/Carbidopa (Spinalon™) in subjects with complete AIS A or motor-complete AIS B spinal cord injury // *Curr. Pharm. Des.* 2017. V. 23. № 12. P. 1789.
64. *Minev I.R., Musienko P., Hirsch A. et al.* Electronic dura mater for long-term multimodal neural interfaces // *Science*. 2015. V. 347. № 6218. P. 159.
65. *Bloch J., Lacour S.P., Courtine G.* Electronic dura mater meddling in the central nervous system // *JAMA Neurol.* 2017. V. 74. № 4. P. 470.
66. *Capogrosso M., Gandar J., Greiner N. et al.* Advantages of soft subdural implants for the delivery of electrochemical neuromodulation therapies to the spinal cord // *J. Neural. Eng.* 2018. V. 15. № 2. P. 026024.
67. *Nagel S.J., Reddy C.G., Frizon L.A. et al.* Spinal dura mater: biophysical characteristics relevant to medical device development // *J. Med. Eng. Technol.* 2018. V. 42. № 2. P. 128.

Serotonergic Mechanisms in the Motor Effects of Spinal Cord Electrical Stimulation

I. A. Sukhotina^a, T. R. Moshonkina^{b,*}

^a*Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia*

^b*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*E-mail: moshonkina@infran.ru

Currently, there are a number of studies on the technology of motor rehabilitation of patients immobilized after spinal cord injury, which is based on electrical stimulation of the spinal cord (ESSM). The importance of the serotonergic system in the organization of movements is being actively studied at both the systemic and molecular-cellular levels; a large number of studies are currently ongoing. The purpose of this review is to analyze current experimental data on the participation of the serotonergic system in the control of motor activity at the spinal level. Special attention is paid to research on the role of the serotonergic system in the control of motor activity, focusing on the processes associated with electrical stimulation of spinal locomotor networks. At the end of the review, data are presented on the use of serotonin-modulating pharmacotherapy to increase the effectiveness of using the ESSM method for motor rehabilitation.

Keywords: spinal cord, serotonergic system, electrical stimulation, rehabilitation.