

К ВОПРОСУ О БУЛЬБАРНЫХ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РЕАЛИЗАЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ ГИДРОКОРТИЗОНА

В.Е. Кузьмина, Е.А. Симон¹

В опытах на крысах проведено сравнительное исследование реакций инспираторных межреберных мышц при билатеральном воздействии гидрокортизона на участок дорсальной поверхности продолговатого мозга в области проекции дыхательного центра при изменении активности его холинергических структур аппликациями ацетилхолина и атропина. Полученные результаты свидетельствуют о четкой зависимости степени влияния гормона от уровня активности медиаторных механизмов. Выявленные особенности респираторных эффектов гидрокортизона – преимущественное изменение всех параметров дыхательного залпа – конкретизируют существующие представления о его стимулирующем влиянии на дыхание и позволяют предположить большее представительство холиноцептивных структур на инспираторных нейронах.

Введение

Известно, что функционирование ведущего звена дыхательной системы – бульбарного дыхательного центра – во многом определяется характером обмена веществ и гуморальных связей в его образованиях [15, 16], которые могут меняться под влиянием различных факторов. Вот почему одним из перспективных подходов в изучении центральных механизмов регуляции дыхания является, на наш взгляд, анализ респираторных реакций при действии на структуры дыхательного центра гормонов [6, 7, 9], поскольку им принадлежит значимая роль в регуляции обмена веществ в различных тканях, в том числе и нервной [5]. Особого внимания заслуживают глюкокортикоиды и, конкретно, гидрокортизон, оказывающий существенное влияние на многие стороны метаболизма в мозге [10] и самоорганизацию мозговых структур, переводя нейроэндокринные взаимоотношения в новое состояние, необходимое для обеспечения процессов адаптации [8]. Наконец, данный гормон реализует свое действие через холинергическую медиаторную систему, являющуюся одной из ведущих в регуляции висцеральных функций и, в частности, функции дыхания [2-4, 11, 17]. Характер влияния гидрокортизона на дыхание описан в ряде работ [1-3], в которых авторы отмечали его стимулирующее действие на респираторную функцию в условиях внутривенного введения гормона. При разработке вопроса о механизмах интегративной деятельности дыхательного центра нами [7] в опытах с аппликарованием гидрокортизона на участки продолговатого мозга, соответствующие проекции

¹ Кузьмина Вера Ефимовна, Симон Елена Александровна, кафедра физиологии человека и животных Самарского государственного университета

структур дыхательного центра, также был отмечен стимулирующий эффект глюкокортикоида, выражающийся в учащении дыхания с одновременным его углублением. Однако анализ дыхательных реакций в аналогичных условиях действия гормона, но при измененной активности холинергических элементов продолговатого мозга, не проводился. В связи с этим цель настоящей работы состояла в изучении особенностей респираторных эффектов гидрокортизона при его апплицировании на дорсальную поверхность продолговатого мозга в области проекции дыхательного центра на фоне измененного функционального состояния холинергических структур.

1. Методика исследования

Исследование проведено в условиях острых опытов на 64 белых нелинейных крысах массой 160-210 г, наркотизированных нембуталом (70 мг/кг, внутривенно). Изучали суммарную электрическую активность инспираторных мышц симметричных межреберий при билатеральном подведении гидрокортизона к участку дорсальной проекции бульбарного дыхательного центра в условиях исходной и измененной активности его холинергических элементов. В экспериментах использовали 0,1-процентный растворы ацетилхолина (стимулирующего холинореактивные структуры), атропина (блокирующего мускариновые холинорецепторы) и 0,02-процентный раствор препарата гидрокортизона (Richter, Венгрия). Воздействие перечисленных фармакологических агентов осуществлялось посредством локальной аппликации с помощью кусочков фильтровальной бумаги на участок дорсальной проекции бульбарного дыхательного центра в соответствии с описанными в литературе [12] координатами (до 2 мм латеральнее средней линии, до 2 мм ростральнее и 1 мм каудальнее задвижки). Для выяснения значения уровня активности холинергических механизмов дыхательного центра в реализации респираторных эффектов гидрокортизона дыхательные реакции исследовали на фоне предварительной (за 15 мин до воздействия гормона) аппликации ацетилхолина или атропина. При определении продолжительности действия используемых в экспериментах веществ мы исходили из ранее полученных нами данных о приуроченности их максимальных эффектов после начала воздействия [13, 14]. В части опытов подведение фармакологических агентов к дорсальной поверхности продолговатого мозга осуществляли по несколько расширенной схеме: аппликация гидрокортизона, последующая аппликация холинопозитивного или холинонегативного вещества и, наконец, повторное воздействие гидрокортизона. Электромиограмму наружных межреберных мышц регистрировали на электромиографе "Medicor M-21" (используя игольчатые биполярные электроды с межэлектродным расстоянием в 0,4 см) до и через каждые 5 мин в течение 15-минутной экспозиции указанных выше биологически активных веществ. В электромиограмме анализировали средние значения амплитуды и частоты импульсов в залпе, длительности залпа и межзалпового интервала. По временным параметрам рассчитывали частоту дыхания и долю вдоха в дыхательном цикле. Статистическая обработка данных проведена с применением *t*-критерия Стьюдента.

2. Результаты исследования

Полученные в ходе исследования данные подтверждают существующее мнение об участии холинергической медиаторной системы в реализации респираторных эффектов гидрокортизона. Вместе с тем они позволили выявить ряд особенностей влияния

данного гормона на направленность и выраженность дыхательных реакций от уровня активности холинергических механизмов бульбарного дыхательного центра. При этом следует отметить, что контрольные аппликации физиологического раствора не вызывали существенных отклонений параметров электромиограмм.

В опытах с апплицированием гормона без предварительной стимуляции или блокады холинергических образований продолговатого мозга было зарегистрировано статистически достоверное увеличение всех параметров электрической активности межреберных мышц вдоха, характеризующих дыхательный залп (рис. 1).

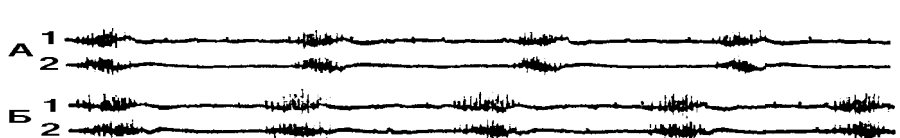


Рис. 1. Электрическая активность наружных межреберных мышц крысы до (А) и через 15 мин (Б) после воздействия гидрокортизона на область проекции дыхательного центра.

На каждой осциллограмме: 1-правая, 2-левая электромиограмма.
Калибровка: 100 мкВ и 0,2 с.

Максимальные их изменения достигали 12,0-20,0% с приуроченностью проявления в интервале от 10 до 15 мин после начала воздействия гормона. Отклонения такого параметра электромиограмм, как межзалповый интервал, были менее значимыми и могли развиваться как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Однако наиболее характерным явилось укорочение межзалповой паузы в среднем на 6,0% ($p > 0,05$). Оценка общей направленности изменений импульсной активности межреберных мышц вдоха позволяет говорить о том, что под влиянием гидрокортизона происходило заметное углубление дыхания на фоне его некоторого учащения.

В экспериментах с действием гидрокортизона в условиях активации холинотворительных структур дыхательного центра экзогенным ацетилхолином стимулирующее влияние гормона на дыхание оказалось более выраженным (рис. 2).

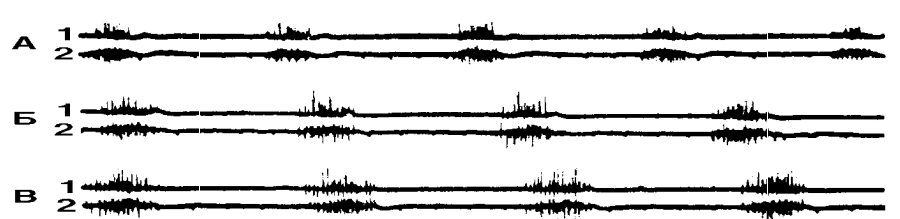


Рис. 2. Электрическая активность наружных межреберных мышц крысы до (А), через 15 мин (Б) после начала воздействия ацетилхолина и через 10 мин (В) последующей аппликации гидрокортизона на область проекции дыхательного центра.

Обозначения те же, что и на рис.1.

Предварительная аппликация холинопозитивного вещества сопровождалась статистически достоверным увеличением всех показателей электрической активности наружных межреберных мышц, максимальные отклонения которых развивались в

пределах 7,0-25,0% и были отмечены в интервале от 10 до 15 мин после начала воздействия нейромедиатора. Увеличение длительности дыхательных залпов и межзалповой паузы обусловило некоторое урежение дыхания (в среднем на 9,0%) и незначительное возрастание доли вдоха в дыхательном цикле. Зарегистрированное при этом увеличение частоты и амплитуды импульсов в залпе в совокупности с ростом его длительности свидетельствовало об увеличении глубины дыхания. На этом фоне последующая аппликация гормона, как правило, приводила к дальнейшему возрастанию большинства параметров электромиограмм. Особенно это заметно в динамике таких показателей активности межреберных мышц вдоха, как длительность залпа, частота и амплитуда импульсов в нем, максимальные отклонения которых происходили уже от 23,0 до 40,0% ($p < 0,05$). При этом они могли проявляться на 5 мин раньше в сравнении с результатами, полученными в опытах с воздействием гидрокортизона на структуры дыхательного центра без предварительной стимуляции их холинергических механизмов. Увеличение временных параметров электромиограмм и, в первую очередь, длительности дыхательных залпов, обусловило несколько большее урежение частоты дыхания (в среднем на 11,0%). Но с одновременно отмеченным значительным возрастанием амплитудно-частотных характеристик залповой активности это свидетельствовало об усилении деятельности дыхательного аппарата. В опытах не с предварительной, а последующей за гормональным воздействием аппликацией ацетилхолина, эффекты, вызванные гидрокортизоном, усиливались в меньшей степени, иногда пролонгировались.

Использование в экспериментах антагониста ацетилхолина атропина (специфического блокатора М-холинореактивных структур) полностью исключило возможность влияния гидрокортизона на дыхание.

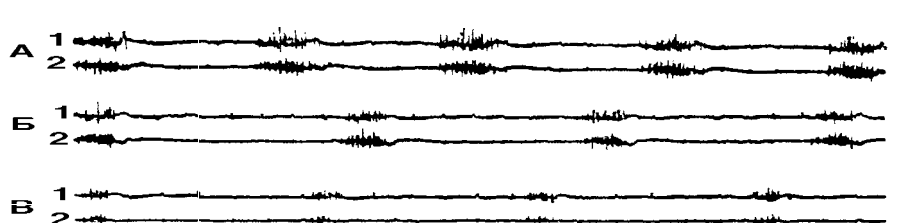


Рис. 3. Электрическая активность наружных межреберных мышц крысы до (А), через 15 мин (Б) после начала воздействия атропина и через 15 мин (В) последующей аппликации гидрокортизона на область проекции дыхательного центра.

Обозначения те же, что и на рис.1.

Из представленных осциллограмм (рис. 3) видно, что предварительная аппликация М-холинолитика угнетала залповую активность наружных межреберных мышц, что нашло отражение в уменьшении всех ее показателей, максимально происходящем от 15,0 до 31,0% ($p < 0,05$). Увеличение межзалповой паузы было менее выраженным (10,0-12,0%, $p > 0,05$). Такая совокупность отклонений параметров электромиограмм обусловила уменьшение эффективности дыхания главным образом за счет уменьшения доли вдоха в дыхательном цикле, и последующее воздействие гормона не изменило характера и выраженности дыхательных реакций. В опытах с последующей за гормональным воздействием аппликацией атропина имело место развитие противоположных по направленности изменений показателей электрической активности инспираторных межреберных мышц в сравнении с изменениями, вызванными

аппликацией гидрокортизона и, свидетельствующими тем самым, о снятии влияния гормона на дыхание М-холинолитиком (рис. 4).

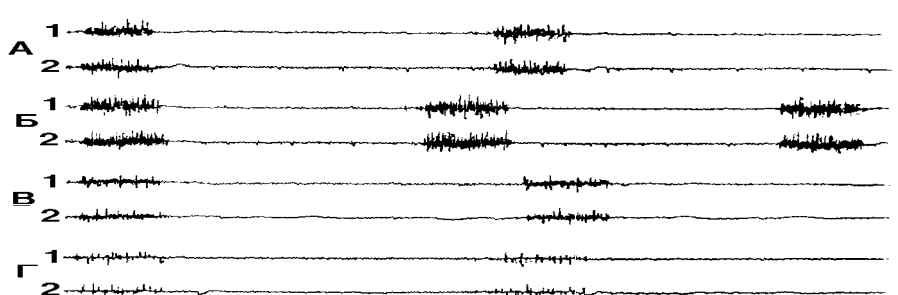


Рис. 4. Электрическая активность наружных межреберных мышц крысы до (А), через 15 мин (Б) после начала воздействия гидрокортизона, через 15 мин (В) последующей аппликации атропина и через 15 мин (Г) повторного действия гормона на область проекции дыхательного центра.

Обозначения те же, что и на рис.1.

3. Обсуждение результатов

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о четкой зависимости респираторных эффектов гидрокортизона от уровня активности холиноцептивных образований бульбарного дыхательного центра. Подтверждением сказанному является целый ряд фактов. Во-первых, факт снятия указанных эффектов атропином. Во-вторых, отсутствие влияния гормона на показатели электрической активности наружных межреберных мышц в условиях предварительной блокады М-холиноцептивных структур дыхательного центра. Наконец, о зависимости влияния гидрокортизона на дыхание от функционального состояния холинергических структур продолговатого мозга свидетельствует то, что активация медиаторных элементов экзогенным ацетилхолином способствовала реализации гормонального действия, поскольку изменения параметров электромиограмм, вызванные холинопозитивным веществом, как правило, усиливались последующей аппликацией гидрокортизона, реже – пролонгировались. Эти данные находятся в согласии с имеющимися в литературе [3], которые отмечают усиление действия ацетилхолина глюкокортикоидами. В этой связи следует обратить внимание на результаты сопоставительного анализа дыхательных реакций в опытах с воздействием гормона на холинореактивные структуры в исходном и стимулированном ацетилхолином состоянии. В последнем случае максимальные отклонения параметров электромиограмм не только возрастали, но в ряде экспериментов проявились значительно раньше. Как нам представляется, это свидетельствует о том, что реализация влияния гидрокортизона могла осуществляться посредством одновременной активации многих механизмов действия нейромедиатора (увеличение секреции ацетилхолина из нервных окончаний, укорочение времени нахождения его в синаптической щели, повышение чувствительности холинорецепторов к нему и др.) и как результат – более раннее формирование максимально выраженных дыхательных реакций. На возможность подобных влияний гормонов на функции медиаторных систем указания в литературе имеются [18, 20, 21].

Анализ динамики отдельных показателей электрической активности наружных межреберных мышц выявил, что зависимость влияния гидрокортизона от уровня ак-

тивности холинергических механизмов дыхательного центра преимущественно отражают изменения параметров электромиограмм, характеризующих залповую активность межреберных мышц вдоха и особенно частотно-амплитудных составляющих залпа. Во всех опытах с воздействием гормона как на фоне стимуляции холинергических структур продолговатого мозга, так и в условиях их блокады отклонения этих характеристик значительно превосходили таковые временных параметров электромиограмм, особенно колебания межзалповой паузы. Более того, изменения именно этих показателей электрической активности дыхательных мышц под влиянием гидрокортизона характеризовались стабильной направленностью (всегда увеличивались в условиях активации медиаторной системы ацетилхолином и уменьшались на фоне ее блокады атропином). Одновременно следует отметить высокую вариабельность по степени выраженности отклонений амплитуды и частоты импульсов в залпе в опытах с действием гормона при активации медиаторных механизмов экзогенным ацетилхолином. Отмеченные особенности респираторных эффектов гидрокортизона могут быть свидетельством как модулирующего, так и мобилизирующего влияния гормона на деятельность дыхательного центра, расширяющего диапазон его приспособительных возможностей. Тот факт, что зависимость влияния гидрокортизона на дыхание от уровня активности холинергических механизмов дыхательного центра в первую очередь отражает параметры залповой активности дыхательных мышц, позволяет считать достаточно правомерным предположение о том, что холинореактивные структуры в большей степени представлены на инспираторных нейронах. Это предположение заслуживает внимания, на наш взгляд, потому, что данные о холиноцептивных свойствах респираторных нейронов немногочисленны и противоречивы. Одни авторы [18] придерживаются мнения, что ацетилхолин возбуждает как инспираторные, так и экспираторные нейроны, другие [2] с повышением содержания ацетилхолина в продолговатом мозге отмечали увеличение электрической активности только инспираторных мышц.

Таким образом, результаты настоящего исследования не только убедительно свидетельствуют об участии холинергической системы дыхательного центра в реализации влияния гидрокортизона на дыхание, но и конкретизируют представление о стимулирующем характере этого влияния, отмечая мобилизацию залповой активности дыхательных мышц – значительное увеличение всех параметров дыхательного залпа с высокой степенью модуляции его частотно-амплитудных составляющих. Одновременно полученные нами данные позволяют говорить о том, что при разработке такого актуального вопроса, как нейрохимические основы центральных механизмов регуляции дыхания, наравне с нейротропными веществами могут быть использованы и гормоны.

Литература

- [1] Айдаров М.А., Базаревич Г.Я., Григоренко С.Г. и др. Нейрогуморальные взаимоотношения и влияние гидрокортизона на функцию дыхания при экспериментальном панкреатите // Вест. хирургии им. И.И.Грекова. 1978. №6. С.63-67.
- [2] Базаревич Г.Я. Роль холинергической системы в реализации лечебного действия гидрокортизона на функцию внешнего дыхания при травматическом шоке // Ортопедия, травматол. и протезир. 1974. №2. С.53-57.
- [3] Базаревич Г.Я., Богданович У.Я., Волкова И.Н. Медиаторные механизмы регуляции дыхания и их коррекция при экстремальных состояниях. М.: Медицина, 1979.
- [4] Денисенко П.П. Роль холинергических систем в регуляторных процессах. М.: Медицина, 1980.
- [5] Комиссаренко В.П. Гормоны и головной мозг. В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев.: Наукова думка, 1969.
- [6] Кузьмина В.Е., Николаева Е.Г. Тиреоидные гормоны и парная деятельность дыхательного центра // Современные проблемы физиологии дыхания. Куйбышев, 1987.
- [7] Кузьмина В.Е., Радучева Е.А. Участие гидрокортизона в парной деятельности дыхательного центра // Проблемы нейрогуморальной регуляции деятельности висцеральных систем. Л., 1987.
- [8] Малышенко Н.М. Динамика взаимодействия гипоталамических, ретикулярных, лимбических структур и неокортекса под влиянием кортикостероидов // Биол. науки. 1983. №8. С.52-58.
- [9] Меркулова Н.А., Сергеева Л.И., Кузьмина В.Е. и др. Интеграция деятельности дыхательной функциональной системы // XI Международная конференция по нейрокибернетике. Ростов-на-Дону, 1995.
- [10] Митюшов М.И., Соколова Е.В. Влияние гидрокортизона на выработку угасательного торможения у крыс // Журн.высш.нервн.деят. 1974. №24(6). С.1222-1226.
- [11] Нерсисян Л.Б. Медиаторные механизмы регуляции активности бульбарных дыхательных нейронов // Материалы XV Съезда Всесоюзного физиологического общества им. И.П. Павлова. Л., 1987.
- [12] Сергеев О.С. Характерные особенности нейронной организации и локализации дыхательного центра у крыс // Современные проблемы физиологии дыхания. Куйбышев., 1987.
- [13] Сергеева Л.И., Кузьмина В.Е. Участие холинергических систем в бульбарных механизмах регуляции дыхания // Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 1993. №79(11). С.38-43.
- [14] Сергеева Л.И., Кузьмина В.Е. Роль адрено- и холинергических систем в бульбарных механизмах регуляции дыхания // I Российский конгресс по патофизиологии. М., 1996.
- [15] Сергиевский М.В. Дыхательный центр млекопитающих животных и регуляция его деятельности. М.: Медгиз, 1950.
- [16] Сергиевский М.В., Меркулова Н.А., Габдрахманов Р.Ш. и др. Дыхательный центр. М.: Медицина, 1975.
- [17] Eldridge F.L., Milhorn D.E. Central regulation of respiration by endogenous neurotransmitters and neuromodulators // Ann. Rev. Physiol. 1981. №43. P.212-135.

- [18] Katz B., Miledi R. The binding of acetylcholine to receptors and its removal from the synaptic cleft // J. Physiol. (Lond.) N231. 1973. P.549-574.
- [19] Kirsten E.B. Variation of the medullary respiratory units discharge to ionophoretic application of neurotransmitter // Respir. Physiol. 1978. N38. P.111-125. 1978.
- [20] Robert G., Gohnson J. Accumulation of biological amines into chromaffin granules: A model for hormone and neurotransmitters transport // Physiol.Reviews. 1988. N68. P.174-177.
- [21] Vale W., River S., Brown M. Regulatory peptides of the hypothalamus // Ann. Rev. Physiol. 1977. N39. P.473-476.

ON THE PROBLEM OF BULBAR CHOLINERGIC MECHANISMS OF THE REALIZATION RESPIRATORY EFFECT OF HYDROCORTIZON

V.E. Kuzmina, E.A. Simon ²

A comparative study of rats' respiratory muscle reactions under the effect of hydrocortizon on the dorsal surface of medulla oblongata in the area of respiratory center projection in the conditions of cholinergic structures activity alteration has been done in the present article. The obtained results testify to the predominant change of respiratory cycle parameters, which admits a larger representation of holynocceptive elements on inspiratory neurons.

²Kuzmina Vera Efimovna, Simon Helena Alexandrovna, dept. of physiology of human and animals of the Samara state university