

УДК 616.839-06:616.12-008.313-02:612.26]-092.9

*Н.М. Волкова***РОЛЬ M₁-ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ АСОЦІАТИВНОЇ КОРИ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ У ВПЛИВІ НА АВТОНОМНУ РЕГУЛЯЦІЮ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ЗА УМОВ ЗНИЖЕНОГО АТМОСФЕРНОГО ТИСКУ**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

Резюме. В експерименті нанесення розчину M₁-холіноблокатора пірензепіну на асоціативну кору великих півкуль головного мозку молодим щурам після гіпоксичного впливу викликало менш виражене напруження регуляторних процесів, ніж в інтактних тварин, що можна пояснити зниженням чутливості M₁-холінорецепторів внаслідок гіпоксичного впливу. Одним

із механізмів вікових порушень адаптації до гіпоксії може бути зміна чутливості холінергічних структур, пов'язаних із центральним контуром регуляції серцевого ритму.

Ключові слова: холінорецептори, автономна регуляція, гіпоксія.

Вступ. Зниження атмосферного тиску при III типі погоди створює гіпоксичний ефект атмосфери [3], який призводить до зниження тону судин і зменшення швидкості кровотоку в басейні середньої мозкової артерії, а також погіршення ефективності розумової праці [1] і зменшення припливу крові до тім'яної кори [2]. У людини асоціативні зони кори залучені як до поведінкових і когнітивних функцій, так і до гомеостатичних регуляторних механізмів [13, 15, 16]. Важливе значення в медіаторній передачі цих сигналів належить холінергічним механізмам, хоча подробиці функціональної регуляції збудливості нейронів залишаються невідомими [11]. З літератури відомо про поверхневе і внутрішньоклітинне розташування M₁-холінорецепторів у корі великих півкуль у щурів і людей [17]. Тому вважали за доцільне дослідити вплив гіпобаричної гіпоксії і пірензепіну на біологічній моделі, з урахуванням функціональної асиметрії. За даними літератури [20], експериментальна оклюзія середньої мозкової артерії у щурів викликає понад 90 % пошкоджень у кіркових полях Par1, Te1, Te2, Te3, Oc1-V, Oc2L. Нами обрано для дослідження асоціативне поле Oc2L, яке є асоціативним зоровим полем і анатомічно найбільш доступне для експерименту [18].

Мета дослідження. Дослідити участь M₁-холінорецепторів асоціативної кори щурів різного віку у впливі на автономну регуляцію серцевого ритму при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску, аналогічних до природних умов III типу погоди.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведені на нелінійних щурах обох статей трьох вікових груп: молодих, віком 1-1,5 місяця, масою 70-100 г; статевозрілих дорослих, віком 6-8 місяців, масою 175-230 г і старих, віком 10-12 місяців, масою 250-350 г. Усього в експериментальних дослідженнях використано 60 тварин. Дослідження виконували відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах».

Вивчали стан автономної регуляції серцевого ритму шляхом реєстрації кардіоінтервалогра-

ми в гострому експерименті з нанесенням на поверхню асоціативної кори розчину M₁-холіноблокатора пірензепіну (1 мг/кг), оскільки препарат не проникає через гематоенцефалічний бар'єр [9], у щурів різного віку при інкубації в гіпоксичному середовищі за умов зниженого атмосферного тиску, аналогічних до природних умов III типу погоди. Вплив гіпоксичної атмосфери створювали за допомогою зниження тиску на 50,76 гПа (0,05 атм) в апараті Комовського й утримували занаркотизованого щура під скляним дзвоном протягом 1 год. При аналізі результатів кардіоінтервалографії обраховували середнє значення, стандартне відхилення, варіаційний розкид, моду, амплітуду моди, індекс напруження (ІН), вегетативний показник ритму. Критичний рівень значимості p=0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У молодих щурів спостерігали суттєве зниження ІН після гіпоксії (рис.). В експерименті введення розчину M₁-холіноблокатора пірензепіну після гіпоксичного впливу викликало менш виражене напруження регуляторних процесів, а значення ІН залишалися меншими, ніж в інтактних тварин, що можна пояснити зниженням чутливості M₁-холінорецепторів внаслідок гіпоксичного впливу. Після гіпоксичного впливу спостерігали функціональну асиметрію залучення M₁-холінергічних структур до центрального контуру регуляції серцевого ритму.

За даними літератури, неонатальна гіпоксія у щурів веде до зменшення загальної кількості мускаринових рецепторів типу M₁, M₂ і M₃ у корі великих півкуль. Повідомляється про усунення даних порушень після призначення глюкози і несприятливі ефекти негайного призначення оксигенації та адреналіну [8].

У дорослих щурів вимикання M₁-холінорецепторів асоціативної кори великих півкуль після гіпоксичного впливу сприяло зростанню ІН і активації регуляторних впливів центрального контуру контролю серцевої діяльності. У літературі показано участь холінергічних зв'язків у модуляції збудливо-гальмівних впливів у нейронних ланцюгах кори великих півкуль, що відобра-

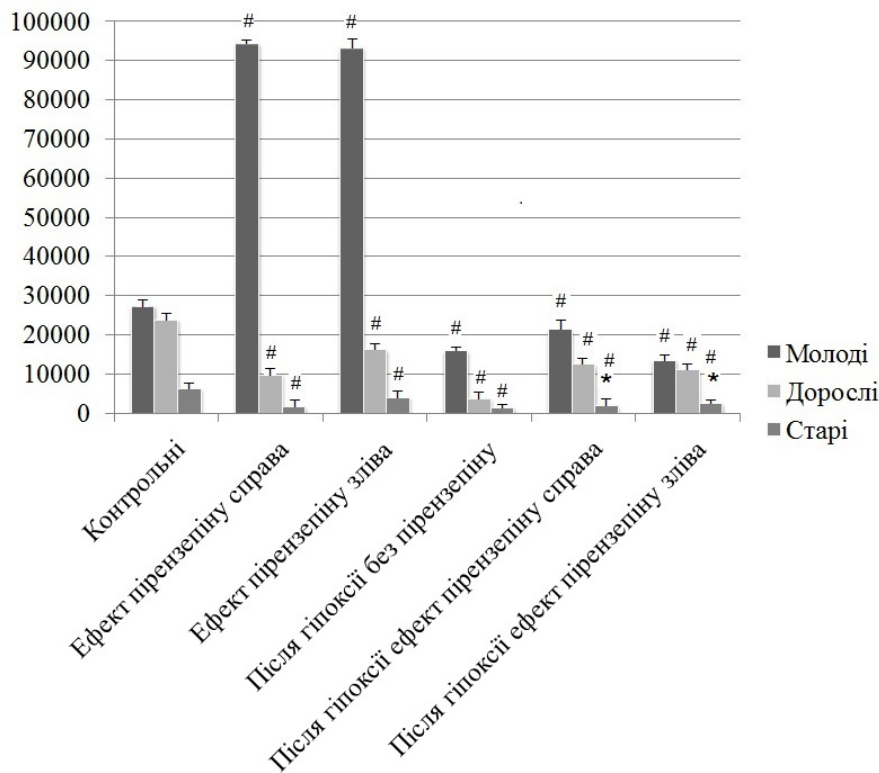


Рис. Значення індексу напруження серця в експериментальних групах щурів після нанесення пірензепіну на поверхню асоціативної кори обох півкуль головного мозку

Примітка. # – $p < 0,05$ порівняно з групою контрольних тварин відповідного віку; * – $p < 0,05$ порівняно з дорослими щурами цієї експериментальної групи

жається на динаміці нервових процесів у мозку загалом [6, 7]. Порівняно з дорослими щурами, у старих щурів експериментальної групи введення пірензепіну на праву півкулю викликало більш значну активацію парасимпатичних енергозберігаючих механізмів.

Імовірно, метаболічне забезпечення кіркових нейронів є важливим фактором, який визначає напрямок адаптивних реакцій у цілому організмі. У літературі підтверджено синхронізацію хвильових процесів, зареєстрованих методами електроенцефалографії і варіаційної пульсометрії [12]. Отримані результати заставляють замислитися про можливі шляхи корекції несприятливого гіпоксичного впливу для підтримання оптимальної працездатності людини в несприятливих умовах середовища. У літературі наведено дані про тривалість процесів негайної адаптації до гіпобаричної гіпоксії понад 24 год, про що робили висновок за покращенням результатів у виконанні щурами когнітивних завдань і за успішністю вироблення у них умовно-рефлекторних реакцій [14]. Отже, протягом першої доби несприятливого гіпоксичного впливу є можливість вплинути на успішність адаптації. Відомо про зміни внутрішньоклітинних ферментативних процесів після стимуляції мускаринових холінорецепторів кори великих півкуль щурів за умов гіпобаричної гіпоксії тривалістю 72 год. Показано зростання активності NO синтази, зниження активності мембранної протеїнкінази C і фосфоліпази C, посилений гідроліз фосфоінозитиду, обговорюється за-

хисне значення перерахованих змін для запобігання нейротоксичному впливу монооксиду азоту за умов гіпоксії [5].

За даними літератури, поліненасичені жирні кислоти запобігають апоптозу, є джерелом енергії і повсюдно наявні в різних регіонах мозку людини [19]. Відомо, що арахідонова кислота входить до складу фосфоінозитидів і в експерименті зменшує викликані ацетилхоліном іонні струми, взаємодіючи з ацетилхоліновими рецепторами [4]. Уведення антагоністів мускаринових рецепторів скополаміну і пірензепіну (рецептор-селективного антагоніста M_1) показало сильну дозозалежну захисну дію проти дефіциту глюкози, спричиненого ішемією у нейронах гіпокампа щурів [10]. Отже, доцільно коректувати забезпечення метаболічних потреб мозку при встановленні несприятливої погоди III типу, застосовуючи продукти харчування, які містять ненасичені жирні кислоти, вітаміни A, D, E, глюкозу та її метаболічні джерела, здійснювати озонування приміщень.

Висновки

1. В експерименті нанесення розчину M_1 -холіноблокатора пірензепіну на поверхню асоціативної кори великих півкуль головного мозку молодим щурам після гіпоксичного впливу викликало менш виражене напруження регуляторних процесів, ніж у контрольних тварин, що можна пояснити зниженням чутливості M_1 -холінорецепторів внаслідок гіпоксичного впливу.

2. Після гіпоксичного впливу спостерігали функціональну асиметрію залучення M₁-холінергічних структур кори великих півкуль головного мозку до центрального контуру регуляції серцевого ритму.

3. У дорослих щурів внаслідок гіпоксичного впливу M₁-холінергічні структури асоціативної кори включаються в інші нейронні ланцюги, порівняно з інтактним станом, що змінює сутність адаптивної відповіді мозку.

4. Одним із механізмів вікових порушень адаптації до гіпоксії може бути зміна чутливості холінергічних структур кори головного мозку, пов'язаних із центральним контуром регуляції серцевого ритму.

5. Корекція процесів негайної адаптації можлива протягом першої доби встановлення несприятливої погоди III типу. Доцільно коректувати забезпечення метаболічних потреб мозку, зокрема застосувати продукти харчування, які містять ненасичені жирні кислоти, вітаміни А, D, Е, глюкозу та її метаболічні джерела, здійснювати озонування приміщень.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно вивчити порівняльну ефективність речовин адаптогенної дії для пристосування системи регуляції серцевого ритму до гіпобаричної гіпоксії.

Література

1. Волкова Н.М. Метеотропні зміни регіонарного кровообігу головного мозку і їх адаптивне значення / Н.М. Волкова // Здобут. клін. і експерим. мед. – 2008. – № 2. – С. 32-35.
2. Волкова Н. М. Психологічний стан дорослих осіб з високою метеочутливістю / Н. М. Волкова // Здобут. клін. і експерим. мед.: підсумкова науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : зб. матеріалів конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 166.
3. Ермакова Л.Н. Влияние метеорологических условий на самочувствие человека / Л.Н. Ермакова, Е.С. Ермакова // Географ. вестник. – 2012. – 2 (21). – С. 45-52.
4. Arachidonic acid potentiates ACh receptor currents by protein kinase C activation but not by receptor phosphorylation/ Y. Ikeuchi, T. Nishizaki, T. Matsuoka [et al.] // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – Vol. 221. – P. 716-721.
5. Borda T.G. Intracellular signals coupled to muscarinic acetylcholine receptor activation in cerebral frontal cortex from hypoxic mice / T.G. Borda, A.M. Genaro, G. Cremaschi // Cell. Mol. Neurobiol. – 2000. – Vol. 20 (3). – P. 255-268.
6. Brombas A. Activity-dependent modulation of layer 1 inhibitory neocortical circuits by acetylcholine / A. Brombas, L.N. Fletcher, S.R. Williams // J. Neurosci. – 2014. – Vol. 34 (5). – P. 1932-1941.
7. Chen N. An acetylcholine-activated microcircuit drives temporal dynamics of cortical activity / N. Chen, H. Sugihara, M. Sur // Nat. Neurosci. – 2015. – Vol. 18 (6). – P. 892-902.
8. Decreased cholinergic function in the cerebral cortex of hypoxic neonatal rats: role of glucose, oxygen and epinephrine resuscitation / T.R. Anju, S. Smijin, R. Chintu [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2012. – Vol. 180 (1). – P. 8-13.
9. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review / S.J. Broyd, C. Demanuele, S. Debener [et al.] // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2009. – Vol. 33, № 3. – P. 279-296.
10. Effect of muscarinic cholinergic drugs on ischemia-induced decreases in glucose uptake and CA1 field potentials in rat hippocampus slices / S. Shibata, K. Kodama, K. Tominaga [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – Vol. 221 (1). – P. 113-119.
11. Endogenous cholinergic tone modulates spontaneous network level neuronal activity in primary cortical cultures grown on multi-electrode arrays / M.W. Hammond, D. Xydias, J.H. Downes [et al.] // BMC Neurosci. – 2013. – Vol. 14. – P. 14-38.
12. Functional connectivity between parietal cortex and the cardiac autonomic system in uremics / L.M. Liou, D. Ruge, M.C. Kuo [et al.] // Kaohsiung J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 30 (3). – P. 125-132.
13. Grewe V. Dynamic-chemical coupling of the upper troposphere and lower stratosphere region / V. Grewe, C. Reithmeier, D. Shindell // Chemosphere. – 2002. – Vol. 47, № 8. – P. 851-861.
14. Guerra-Narbona R. Altitude acclimatization improves submaximal cognitive performance in mice and involves an imbalance of the cholinergic system/ R. Guerra-Narbona, J.M. Delgado-García, J.C. López-Ramos // J. Appl. Physiol. – 2013. – Vol. 114 (12). – P. 705-716.
15. Gunnar M. R. Brain and behavior interface: stress and the developing brain / M. R. Gunnar, C. L. Cheatham // Infant mental health journal. – 2003. – Vol. 24, № 3. – P. 195-211.
16. Human cingulate cortex and autonomic control: converging neuroimaging and clinical evidence / H. Critchley, C. Mathias, O. Josephs [et al.] // Brain. – 2003. – Vol. 126, № 10. – P. 2139-2152.
17. Novel contribution of cell surface and intracellular M1-muscarinic acetylcholine receptors to synaptic plasticity in hippocampus / A.S. Anisuzzaman, J. Uwada, T. Masuoka [et al.] // J. Neurochem. – 2013. – Vol. 126 (3). – P. 360-371.
18. Paxinos G. The rat brain in stereotaxic coordinates [Електронний ресурс] / G. Paxinos, Ch. Watson. – Academic Press Limited, 1997. – 25p. – Режим доступу до кн: http://www.ufrsdv.u-bordeaux2.fr/siteIML/Master1biosante/Master1biosantecours/Naf-atlas%20stereotaxique/RBSC_INT.PDF.
19. Role of free fatty acid receptors in the regulation of energy metabolism/ H. Takafumi, K. Daiji, I. Atsuhiko [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2014. – Vol. 1841, № 9. – P. 1292-1300.
20. Zhao W. Transient Middle Cerebral Artery Occlusion by Intraluminal Suture: II. Neurological Deficits, and Pixel-Based Correlation of Histopathology with Local Blood Flow and Glucose Utilization / W. Zhao, L. Belayev, M.D. Ginsberg // J. of Cerebral Blood Flow and Metabolism. – 1997. – Vol. 17. – P. 1281-1290.

РОЛЬ M1-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В ВОЗДЕЙСТВИИ НА АВТОНОМНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ПОНИЖЕННОМ АТМОСФЕРНОМ ДАВЛЕНИИ

Н.М. Волкова

Резюме. В эксперименте нанесение раствора M1-холинблокатора пирензепина на ассоциативную кору больших полушарий головного мозга молодым крысам после гипоксического воздействия вызвало менее выраженное

напряжение регуляторных процессов, чем у интактных животных, что можно объяснить снижением чувствительности M1-холинорецепторов вследствие гипоксического воздействия. Одним из механизмов возрастных нарушений адаптации к гипоксии может быть изменение чувствительности холинэргических структур, связанных с центральным контуром регуляции сердечного ритма.

Ключевые слова: холинорецепторы, автономная регуляция, гипоксия.

ROLE OF M1 CHOLINERGIC RECEPTORS IN ASSOCIATIVE CORTEX OF RATS AT DIFFERENT AGES IN THE IMPACT ON AUTONOMOUS REGULATION OF HEART RATE DURING LOW ATMOSPHERIC PRESSURE

N.M. Volkova

Abstract. In the experiment, the application of pirenzepine M-1 cholinergic antagonist solution to associative cortical area in young rats after hypoxia caused a less intensive regulatory response, than in intact animals, which can be attributed to a decrease in the sensitivity of M1 cholinergic receptors under hypoxia. One of the mechanisms of age-related disorders of adaptation to hypoxia may be a change in the sensitivity of cholinergic structures associated with the central contour of heart rate regulation.

Key words: cholinergic receptors, autonomic regulation, hypoxia.

I. Ya. Horbachevskiy State Medical University (Ternopil)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 4 (76). – P. 41-44

Надійшла до редакції 19.10.2015 року