

УДК 612.822.1

ВПЛИВ ГІДРОКОРТИЗОНУ НА РОЗПОДІЛ ВОДИ Й ЕЛЕКТРОЛІТІВ У ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

М. Н. Левченко

*Відділ патології нейрогуморальних регуляцій
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Останнім часом велику увагу приділяють значенню змін у обміні води й електролітів при порушенні функцій центральної нервової системи. Гормони кори надниркових залоз беруть активну участь у регуляції водно-електролітного обміну, істотно впливаючи на функціональний стан мозку [1—16, 18—20, 28—30], механізм якого значною мірою здійснюється шляхом обміну електролітів між внутрі- та позаклітинним їх вмістом [24, 36—41].

З цієї точки зору з'ясування характеру змін у розподілі води й електролітів у мозку під впливом кортикостероїдів, зокрема гідрокортизону (ГК), являє певний інтерес у зв'язку з широким застосуванням кортикостероїдів у практичній медицині.

Щодо впливу на обмін води й електролітів у мозку, з усіх кортикостероїдів найбільше вивчений ДОКА [38—41]. Менш досконально досліджена дія ГК [37, 40].

Зокрема було встановлено, що під впливом одноразової ін'єкції гідрокортизону вміст внутріклітинного натрію збільшується, а співвідношення між концентраціями позаклітинного та внутріклітинного вмісту Na_e/Na_i зменшується. Згадані зміни супроводжуються підвищенням збудливості мозку (знижується електросудорожний поріг).

Але при хронічному застосуванні гідрокортизону автори не змогли встановити залежності між процесами збудження й обміном електролітів, оскільки тривале введення гормону істотно не впливало на вміст внутріклітинного натрію [38, 40, 41], хоч помітно підвищувало збудливість мозку (поріг електрошокових судорог знижувався).

З цього короткого огляду літератури видно, що гідрокортизон істотно впливає на збудливість мозку й обмін електролітів, але механізм його дії на центральну нервову систему залишається нез'ясованим. Для з'ясування проблеми необхідні дальші дослідження.

Методика досліджень

На білих щурах-самцях лінії Вістар проведено дослідження впливу одноразового (2,5 мг/100 г) та тривалого (протягом двох-трьох тижнів) введення ГК у дозі 1 та 2,5 мг/100 г ваги. Гідрокортизон-ацетат фірми «Ріхтер» вводили внутрим'язово один раз на добу. Усі серії дослідів проводились паралельно, щоб запобігти впливу сезонності. Великі півкулі мозку та сироватку крові брали у дослід через чотири години після одноразової ін'єкції та через добу після останнього введення гормону при тривалому застосуванні. Всіх тварин утримували на стандартному харчовому раціоні. Кров для досліджень, що брали у момент декапітації тварин, швидко цент-

рифугували для одержання сироватки. Великі півкулі мозку очищали від видимої крові й судин, подрібнювали й вміщували у закриті платинові тиглі. Сироватку (0,1 мл) та мозкову тканину висушували у вакуумній шафі до постійної ваги при 105° С для встановлення процентного вмісту води. Тканину мозку після цього спалювали у муфельній пічці для одержання золи, яку розчиняли у бідистильованій воді. Розчин її фільтрували й фотометрували на полум'яному фотометрі фірми Ланге. Щоб запобігти впливу змін у водних фазах на загальну масу тканини, вміст води й концентрацію електролітів розраховували відповідно у г/кг та мекв/кг сухої ваги. Клітинні та позаклітинні фази тканини мозку й відповідні концентрації електролітів визначали за формулами Бенсона і співроб. [21], заснованими на припущенні, що позаклітинна рідина є ультрафільтрат сироватки, в якому електроліти перебувають у доннанівській рівновазі з електролітами сироватки, а мірою об'єму позаклітинної рідини є «хлоридний простір» [22, 23, 27, 31, 32, 34, 36—41]. Вміст хлоридів у мозку визначали за методом Котлова [23], у сироватці — за Рушняком. Результати безпосередніх вимірювань та розрахунки обробляли статистично за методом Стьюдента в модифікації Ойвіна [17].

Результати досліджень

Дані про вплив гідрокортизону на розподіл води й електролітів (натрію й калію) у великих півкулях мозку наведені у табл. 1, з якої видно, що через чотири години після одноразового введення гормону у дозі 2,5 мг/100 г загальний вміст води істотно не змінювався, але об'єм позаклітинної водної фази знижувався, а кількість води у клітинах збільшувалась.

Співвідношення водних фаз зрушувалось у бік переважного збільшення об'єму внутріклітинної рідини (у контролі — 31,2% : 68,8%; у досліді 26,3% : 73,7%). При цьому значно підвищувалась внутріклітинна концентрація натрію (у контролі — 47 мекв/кг сух. тк.; у досліді — 91 мекв/кг сухої тк.) і знижувався позаклітинний вміст, внаслідок чого концентраційний градієнт натрію Na_e/Na_i знижувався (у середньому на 58,1%).

Підвищення внутріклітинного рівня натрію спостерігалось і при переобчисленні на внутріклітинний вміст води, рівень якої зростав. Отже зміни в обміні натрію були зумовлені безпосередньою дією гідрокортизону.

Загальна кількість калію, як і його внутріклітинний рівень, не змінювались. Але співвідношення внутріклітинної та позаклітинної концентрації калію (K_i/K_e) істотно зростало (у контролі воно дорівнювало 68, а у досліді — 96) завдяки зменшенню його вмісту у позаклітинному середовищі.

Внутріклітинне співвідношення електролітів (K_i/Na_i) закономірно знижувалось (становлячи 5,8, тоді як у контролі воно дорівнювало 11,0) завдяки збільшенню концентрації натрію у внутріклітинній рідині.

Всі ці зміни свідчать про те, що гідрокортизон у дозі 2,5 мг/100 г, введений одноразово, активно впливає на розподіл води й електролітів у великих півкулях головного мозку, спричиняючи набрякання клітин, що супроводжується затримкою натрію у клітинах й втратою іонів калію з позаклітинного середовища.

При повторному, протягом двох тижнів, введенні гідрокортизону у дозі 1 мг/100 г (див. табл. 2) загальний вміст води у мозку дещо зменшувався внаслідок зниження рівня внутріклітинної рідини, тоді як об'єм позаклітинної рідини істотно не змінювався. Але щодо загального вмісту води співвідношення водних середовищ майже не змінювалось (у контролі — 29,9% : 70,1%; у досліді — 30,8% : 69,2%).

Загальний вміст натрію при цьому зростав переважно в результаті збільшення кількості внутріклітинної рідини (у контролі — 55 мекв/кг сух. тк.; у досліді — 69,9 мекв/кг сух. тк.), що зумовлювало

Таблиця 1
Вплив одноразового введення гідрокортизону на розподіл води, натрію та калію у великих півкулях головного мозку щурів

Серії дослідів	Статистичні показники	г/кг сухої тканини				мекв/кг сухої тканини				мекв/кг сухої тканини				мекв/кг води			
		$(\text{H}_2\text{O})_t$	$(\text{H}_2\text{O})_e$	$(\text{H}_2\text{O})_i$	$(\text{Na})_t$	$(\text{Na})_e$	$(\text{Na})_i$	$\left(\frac{\text{Na}_e}{\text{Na}_i}\right)$	$(\text{K})_t$	$(\text{K})_e$	$(\text{K})_i$	$\left(\frac{\text{K}_i}{\text{K}_e}\right)$	$[\text{Na}]_i$	$[\text{K}]_i$	$\left[\frac{\text{K}}{\text{Na}}\right]_i$		
Контроль	M	3663	1144	2519	242,0	195,0	47,0	4,3	517,0	7,6	509,4	69,0	18,0	202,0	11,0		
	$\pm m$	31,1	33,6	23,2	3,2	4,1	3,2	0,3	9,7	0,2	9,8	2,5	1,0	3,9	0,9		
ГК	M	3637	957	2680	251,0	160,0	91,0	1,8	519,0	6,4	512,6	81,0	34,0	192,0	5,8		
	$\pm m$	36,7	73,3	67,9	5,2	9,9	9,3	0,28	6,4	0,35	6,5	4,0	2,6	5,1	0,5		
2,5 мг/100 г	p	$> 0,5$				$< 0,05$				$> 0,5$				$< 0,001$		$< 0,2$	$< 0,001$

Таблиця 2
Розподіл води, натрію та калію у великих півкулях головного мозку щурів під впливом тривалого введення гідрокортизону

Серії дослідів	Статистичні показники	г /кг сухої тканини				мекв/кг сухої тканини					мекв/кг сухої тканини					мекв/кг води		
		(H ₂ O) _t	(H ₂ O) _e	(H ₂ O) _i	(Na) _t	(Na) _e	(Na) _i	$\left(\frac{Na_e}{Na_i}\right)$	(K) _t	(K) _e	(K) _i	$\left(\frac{K_i}{K_e}\right)$	[Na] _i	[K] _i	$\left[\frac{K}{Na}\right]_i$			
Контроль	M	3617	1084	2533	227,0	172,0	55,0	3,5	467,0	6,8	460,0	68	22,0	182,0	9,0			
	± m	44,7	14,3	32,7	5,0	2,6	5,3	0,4	9,4	0,1	9,3	1,5	2,1	3,7	0,05			
ГК	M	3564	1100	2464	251,4	181,5	69,9	2,8	500,3	8,9	491,4	67,4	28,3	203	9,5			
1 мг/100 г	± m	36,5	26,1	28,0	4,9	4,3	3,6	0,16	13,3	0,2	0,9	± 6,2	1,3	4,1	± 0,1			
2 тижня	p	< 0,1				> 0,02				< 0,05				> 0,02				
ГК	M	3621	1202	2419	221,6	194,4	27,2	13	459,8	8,6	451,3	53,5	12,0	186,0	17,2			
2,5 мг/100 г	± m	21,6	27,6	32,7	3,4	4,2	7,2	3,8	22,6	0,2	22,8	3,6	2,4	8,7	2,6			
	p	< 0,01				> 0,2				> 0,5				< 0,001				

Примітка: t — тканинний, e — позаклітинний, i — внутріклітинний вміст.

зменшення концентраційного градієнта Na_e/Na_i на 22% порівняно з контролем.

Щодо змін у розподілі калію, слід відзначити, що під впливом тривалого введення гормону в дозі 1 мг/100 г його загальний вміст також збільшувався переважно за рахунок підвищення позаклітинної концентрації. Але концентраційний градієнт K_i/K_e при цьому майже не змінювався.

Внутріклітинне співвідношення електролітів, незважаючи на затримку іонів натрію у клітинах мозку, істотно не змінювалось завдяки тому, що поряд з цим зростала концентрація калію у внутріклітинній рідині.

Отже, під впливом повторного застосування гідрокортизону у дозі 1 мг/100 г загальний вміст води зменшувався внаслідок втрати її з клітин мозку поряд з підвищенням загального рівня обох електролітів, причому натрієвий концентраційний градієнт знижувався, тоді як калієвий — залишався без змін.

При збільшенні дози гідрокортизону до 2,5 мг/100 г та більш тривалому його введенні (протягом трьох тижнів) у водно-електролітному обміні відбувались протилежні зміни.

Загальний рівень води у мозку підвищувався внаслідок збільшення позаклітинного вмісту рідини. Співвідношення водних фаз відповідно до загального рівня води зрушувалось у бік кількісного переважання вмісту позаклітинної рідини (у контролі — 29,9% : 70,1%; у досліді — 33,2% : 66,8%). Водночас вміст води у клітинах зменшувався як щодо контрольного рівня, так і по відношенню до загального вмісту води у тканині великих півкуль головного мозку.

Щодо змін в обміні натрію, виявилось, що при цьому, на відміну від вище згаданих досліджень, внутріклітинний рівень натрію значно знижується (у контролі — 55 мекв/кг сух. тк.; у досліді — 27,2 мекв/кг сух. тк.) поряд з підвищенням позаклітинної концентрації (у контролі — 172 мекв/кг сух. тк.; у досліді — 194,4 мекв/кг сух. тк.), у зв'язку з чим концентраційний градієнт натрію (Na_e/Na_i) значно зростає (у контролі — 3,5; у досліді — 13).

Ця закономірність (зменшення внутріклітинної концентрації натрію) зберігається й при розрахунку концентрації на вміст внутріклітинної рідини, що при цьому зменшувався. Отже, згадані зміни у розподілі натрію між поза- та внутріклітинною фазами не залежать від змін у водному обміні, а зумовлені дією гідрокортизону на обмін натрію в мозку.

Співвідношення концентрацій K_i/K_e знижувалось (у контролі — 68, у досліді — 53,5) в результаті збільшення позаклітинної кількості калію, тоді як внутріклітинний вміст недостовірно зменшувався.

При цьому внутріклітинне співвідношення електролітів значно зросло (у контролі — 9; у досліді — 17,2) внаслідок зменшення концентрації натрію у внутріклітинній рідині.

Отже, під впливом тривалого застосування гідрокортизону у дозі 2,5 мг на 100 г ваги тіла тварини у водно-електролітному обміні настають істотні зміни, що виражаються зменшенням внутріклітинної концентрації натрію поряд зі зменшенням об'єму внутріклітинної рідини, підвищенням натрієвого Na_e/Na_i концентраційного градієнта та зниженням калієвого K_i/K_e , поряд з підвищенням внутріклітинного співвідношення електролітів K_i/Na_i .

Обговорення результатів досліджень

Зміни об'єму води й електролітів, що виникали внаслідок дії гідрокортизону, були неоднаково виражені у різних серіях досліджень. Так, при одноразовій ін'єкції гормону вміст позаклітинної рідини зменшувався, а внутріклітинної — збільшувався. Водночас різко знижувався концентраційний градієнт Na_e/Na_i завдяки значному збільшенню внутріклітинного рівня натрію поряд зі зменшенням його вмісту у позаклітинному середовищі.

Оскільки зменшення об'єму позаклітинної рідини супроводжувалося зменшенням в ній вмісту електролітів, а збільшення кількості внутріклітинної рідини поєднувалося із затримкою натрію у клітинах мозку, можна гадати, що вказані зміни у розподілі води були викликані змінами в обміні електролітів й спрямовані на підтримання ізоосмії.

Щодо одержаних змін у розподілі натрію, слід відзначити, що наші результати, зокрема підвищення внутріклітинної концентрації натрію, узгоджуються з даними, одержаними іншими дослідниками [24, 37, 40], які пов'язують збільшення внутріклітинної концентрації натрію з підвищенням збудливості мозку.

Активацию процесів збудження центральної нервової системи внаслідок гострої дії гідрокортизону спостерігали багато авторів [1, 7, 8, 13, 16, 20].

При повторному застосуванні гідрокортизону у дозі 1 мг/100 г у розподілі води виявлялись протилежні зміни: зменшення її внутріклітинного вмісту поряд з незначним збільшенням об'єму позаклітинної рідини. Рівень внутріклітинного натрію хоч і збільшувався поряд зі зниженням концентраційного градієнта Na_e/Na_i , але у меншій мірі порівняно з одноразовою ін'єкцією гідрокортизону.

Збільшення дози гормону при тривалому застосуванні (протягом трьох тижнів) супроводжувалося протилежними змінами в обміні натрію. Внутріклітинна концентрація натрію при цьому значно зменшувалась, а позаклітинний вміст його зростав, що спричиняло збільшення натрієвого концентраційного градієнта Na_e/Na_i .

Такі зміни у розподілі натрію між поза- та внутріклітинним вмістом характерні для зниження збудливості мозку [24, 34, 36—41].

Співвідношення концентрацій калію K_i/K_e також змінювалось залежно від способу застосування гормону: при одноразовій ін'єкції ГК воно підвищувалося внаслідок зменшення позаклітинного вмісту, при повторному введенні (у дозі 1 мг/100 г) воно істотно не змінювалось завдяки збільшенню вмісту калію у позаклітинному середовищі, хоч внутріклітинний рівень калію також підвищувався.

При тривалому застосуванні гормону у збільшених дозах (2,5 мг/100 г) калієвий концентраційний градієнт зменшувався в результаті збільшення його вмісту у позаклітинному середовищі.

Затримка іонів калію у мозку під впливом тривалого введення гормону може бути пов'язана з підвищенням проникності поверхневих клітинних мембран вибірно для іонів калію [33, 35].

Отже, на основі одержаних результатів щодо змін у водно-електролітному обміні під впливом гідрокортизону, можна прийти до висновку, що під впливом одноразової ін'єкції гормону збудливість мозку підвищується, тоді як при тривалому введенні вона знижується.

Така точка зору узгоджується з результатами досліджень ряду авторів [7, 16], які встановили, що направленість змін біоелектричної

активності мозку залежить від способу й тривалості застосування гормона: при одноразовому введенні ГК частота біопотенціалів зростає, а при тривалому — зменшується.

Висновки

1. Гідрокортизон у дозі 2,5 мг/100 г, введений одноразово, активно впливає на обмін води й електролітів у великих півкулях головного мозку, спричиняючи затримку натрію у клітинах, набрякання клітин та втрату іонів калію з позаклітинного середовища. Згадані зміни супроводжуються зниженням натрієвого концентраційного градієнта Na_e/Na_i , збільшенням співвідношення K_i/K_e та зменшенням внутріклітинного іонного градієнта K_i/Na_i .

2. Під впливом повторного введення гідрокортизону (протягом двох тижнів у дозі 1 мг/100 г) вміст води у клітинах мозку зменшується, рівень внутріклітинного натрію підвищується, супроводжуючись зниженням концентраційного градієнта Na_e/Na_i .

Внутріклітинне співвідношення електролітів, незважаючи на затримку натрію у клітинах мозку, істотно не змінюється (завдяки підвищенню концентрації калію у внутріклітинній рідині).

3. Тривале застосування гідрокортизону (протягом трьох тижнів) у збільшених дозах (2,5 мг/100 г) супроводжується зменшенням внутріклітинної концентрації натрію разом зі зменшенням об'єму внутріклітинної рідини, підвищенням натрієвого концентраційного градієнта Na_e/Na_i та зменшенням калієвого співвідношення концентрацій K_i/K_e поряд з підвищенням внутріклітинного співвідношення електролітів K_i/Na_i .

4. Одержані зміни вказують на те, що гідрокортизон істотно впливає на обмін води й електролітів у мозку, причому характер змін значною мірою зумовлюється дозою та тривалістю застосування гормона.

Література

1. Дембновецкий О. Ф., Ляшенко Н. Г., Левченко М. Н., Чехун А. А., Таран Г. А.—В кн.: Гормоны и головной мозг, К., «Наукова думка», 1968, 55.
2. Добржанская А. К.—В кн.: Электрофизиол. нервн. системы, Ростов-на-Дону, 1963, 134.
3. Добржанская А. К.—Пробл. эндокринолог., 1964, 3, 36.
4. Добржанская А. К.—В кн.: Физиол. и патофизиол. гипоталамуса, М., 1966.
5. Емельянов Н. А., Панов А. Н.—Пробл. эндокринолог., 1965, 2, 108.
6. Емельянов Н. А., Панов А. Н.—Пробл. эндокринолог., 1965, 6, 118.
7. Ефимова Е. К.—В кн.: Гормоны и головной мозг, К., «Наукова думка», 1968, 50.
8. Златин Р. С., Валуева Т. К., Ройтуб Б. А., Лусенко В. С., Маевская И. П., Клименко К. С., Левченко М. Н.—В кн.: Физиол. и патол. ВНД, К., «Здоров'я», 1965.
9. Комиссаренко В. П.—В кн.: Механизм действия гормонов, К., Изд-во АН УССР, 1959.
10. Комиссаренко В. П.—Пробл. эндокринолог., 1963, 3, 111.
11. Комиссаренко В. П.—В кн.: Многоотомное руководство по патол. физиол., М., «Медицина», 1966, 168.
12. Комиссаренко В. П.—В кн.: Гормоны и головной мозг, К., «Наукова думка», 1968, 5.
13. Малышенко Н. М.—Пробл. эндокринолог., 1968, 14, 1, 62.
14. Марков Х. М.—Физиол. журн. СССР, 1963, 49, 10, 1137.
15. Митюшов М. И., Ноздрачев А. Д., Федорова Л. Д.—В кн.: XXI совещ. по пробл. высш. нервн. деят., М.—Л., 1966, 200.
16. Николов Н. А.—Влияние глюкокортикоидных гормонов и АКТГ на кортико-висцеральные взаимоотнош. в норме и патол., Автореф. докт. дисс., Л., 1964.

17. Ойвин И. А.—В кн.: Матер. по патол. белков крови и наруш. сосуд. проницаем., Душанбе, 1959, 49.
18. Панов А. Н., Емельянов Н. А.—Пробл. эндокринол., 1968, 14, 3, 108.
19. Соколова Е. В.—В кн.: Гормоны и головной мозг, К., «Наукова думка», 1968, 36.
20. Федорова Л. О.—В кн.: Гормоны и головн. мозг, К., «Наукова думка», 1968, 46.
21. Benson J., Preier E., Hallaway B., Johnson M.—Amer. Journ. Physiol., 1956, 187, 3, 456.
22. Cotlove E.—Amer. Journ. Physiol., 1951, 167, 665.
23. Cotlove E.—Amer. Journ. Physiol., 1954, 176, 396.
24. Covian M., Lico M., Rodrigues J.—Arch. int. Pharmacodyn., 1963, 146, 81.
25. Faure J.—Electroencephal. a. Clin. Neurophysiol., 1958, 10, 755.
26. Feldman S., Davidson J.—J. Neurol. Sci., 1966, 3, 462.
27. Fuhrman F., Crismon J.—Amer. Journ. Physiol., 1951, 167, 289.
28. Glaser G.—Epilepsia, 1953, 2, 7.
29. Glaser G., Kornfeld D., Knight R.—Arch. Neurol. Psychiatry, 1955, 73, 3, 338.
30. Hoagland H.—In: Hormones, Brain Function a. Behaviour, 1957, Acad. Press., N. Y.
31. Kerpel-Fronius E.—In: Pathol. und Klinik des Salz — und Wasserhaushaltes, 1959, Budapest.
32. Manery J., Hastings A.—Journ. Biol. Chem., 1939, 127, 3, 657.
33. Soska J., Malina J., Slaboch F.—Endocrinologie, 1959, 38.
34. Timiras P., Woodbury D., Goodman L.—J. Pharm., Exptl. Therap., 1952, 112, 80.
35. Walendowska J.—Pol. Tyg. Lek., 1956, 11.
36. Woodbury D., Sayers G.—Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 1950, 75, 398.
37. Woodbury D.—J. Pharm. Exptl. Therap., 1952, 105, 27.
38. Woodbury D.—Rec. Progr. Horm. Res., 1954, 10, 65.
39. Woodbury D.—Journ. Pharm. Exptl. Therap., 1955, 115, 1, 74.
40. Woodbury D., Timiras P., Vernadakis A.—In: Hormones, Brain Function a. Behaviour, ed. by H. Hoagland, 1957, Acad. Press., N. Y., 27.
41. Woodbury D.—Pharmacol. Rev., 1958, 10, 275.

Надійшла до редакції
26.V 1969 р.

EFFECT OF HYDROCORTISONE ON WATER AND ELECTROLYTE DISTRIBUTION IN CEREBRAL HEMISPHERES OF RATS

M. N. Levchenko

*Department of Pathology of Neurohumoral Regulations, the A. A. Bogomoletz
Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR*

Summary

An effect was studied of single and long introduction of various hydrocortisone doses on extra- and intracellular distribution of water, sodium and potassium in the cerebral hemispheres of three-month rat males of the Vistar line.

The above-mentioned changes testify to the fact that hydrocortisone affects essentially on the water and electrolyte exchange in the brain, the character of shifts in the ratio of electrolytes between extra- and intracellular medium being to a considerable extent conditioned by a dose and duration of the hormone introduction.