

УДК 612.826.4+612.822.3:612.273+612.017

Ю. Н. Орестенко, Н. М. Ковалев, В. А. Жулинский

ГИПОТАЛАМИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ АДАПТАЦИИ И ДЕЗАДАПТАЦИИ ПРИ ВЫСОТНОЙ ГИПОКСИИ И УПРАВЛЯЕМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА

Учитывая важную роль лимбической системы, в частности гипоталамуса и гиппокампа, в формировании защитных механизмов организма, можно полагать, что изучение физиологических процессов в этих структурах мозга позволит лучше понять закономерности центральных механизмов регуляции адаптации. Установлено, что нейро-секреторные образования гипоталамуса оказывают влияние на реактивность организма через гипофиз путем выработки релизинг-факторов, вазопрессина-АДГ и окситоцина [1, 14, 18], а гиппокамп—с помощью регуляции вегетативных функций [2]. Вместе с тем физиологические процессы в ядрах гипоталамуса и структурах гиппокампа, составляющие основу защитных механизмов, изучены недостаточно.

При гипоксии более высокая физиологическая активность отмечена в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [5, 15], хотя имеются указания на преимущественные изменения в супраоптическом ядре [3]. Следует отметить, что методическим недостатком приведенных ссылок является вытекающее суждение об активности ядер при гипоксии на основании не физиологических, а морфологических исследований, позволяющих учитывать количественные, а не качественные характеристики.

В проведенных нами хронических исследованиях влияния на организм высотной гипоксии установлена закономерность в развитии активности физиологических процессов в паравентрикулярном ядре и уровня адаптации организма к высотной гипоксии [11].

Мы исследовали некоторые аспекты участия гипоталамуса и гиппокампа в формировании механизмов адаптации и дезадаптации организма. Для этого необходимо было: 1) изучить физиологические процессы, развивающиеся в зоне паравентрикулярных ядер (ЗПВЯ) гипоталамуса и в дорсальном гиппокампе (ДГ) в условиях гипоксического напряжения и перенапряжения; 2) определить степень участия гипоталамуса и гиппокампа в механизмах адаптации и попытаться обосновать и использовать модель центральных механизмов регуляции адаптации; 3) на основе созданной модели провести управляемое воздействие на реактивность и резистентность организма.

Методика исследований

Исследования физиологических процессов в гипоталамусе и гиппокампе проводились в хронических опытах на крысах (17 животных), находившихся в условиях свободного поведения. Изучали пульсовое кровенаполнение и импеданс ЗПВЯ и клеток ДГ по разработанной нами методике микростереореографии и импедансометрии [9, 10]. Использовали мост переменного тока на частоте 125 кГц, которая рекомендуется в другими авторами [8]. Крысам, находившимся под эфирным наркозом, вживля-

ли с помощью стереотаксического прибора по координатам стереотаксического атласа [19] платиновые электроды в ЗПВЯ и ДГ противоположных полушарий в следующие точки: передний отдел гипоталамуса — $A=6,6$; $L=1,2$; $H=-2,0$; дорсальный гиппокамп — $A=3,0$; $L=1,2$; $H=+1,5$. Электроды диаметром 0,2 мм были изолированы на всем протяжении кроме кончика длиной 1,0 мм. Расстояние между электродами составляло 2,4 мм. В межэлектродном пространстве находилась зона паравентрикулярных ядер (ЗПВЯ), включающая помимо самих паравентрикулярных ядер верхнюю треть третьего желудочка и его стенку, состоящую из слоя эпэндимных клеток и субэпэндимного слоя, структурами которого являются глиальные клетки, дендриты

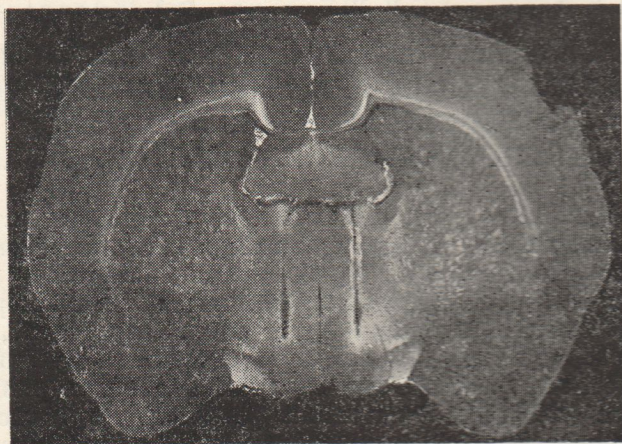


Рис. 1. Локализация кончиков электродов на фронтальном срезе мозга крысы (между электродами находится зона паравентрикулярных ядер гипоталамуса).

нейронов паравентрикулярных ядер и других клеток. Электроды присоединяли к шестиканальному разъему, фиксированному к костям черепа, а через него — к двухканальному реографу, служащему одновременно и импедансометром. Реограмму записывали на четырехканальном электроэнцефалографе 4ЭЭГ-3 со скоростью 60 мм/с.

При анализе реограммы учитывали величину амплитуды волны, показатель $\frac{C}{T}$, косвенно отражающий тоническое напряжение и эластичность сосудов (C — длительность анакротического подъема, T — время сердечного цикла), дополнительные зубцы и др. [17]. Для записи ЭКГ электроды вживляли под кожу правой передней и левой задней лапок (второе отведение) и с помощью тонких эластичных проводов, проведенных в подкожной клетчатке, соединяли с разъемом, укрепленным на голове.

В качестве теста для выявления реактивных особенностей ЗПВЯ и ДГ использовали дозированную высотную гипоксию, которую получали ступенчатым «подъемом» животных в вентилируемой барокамере с регистрацией импеданса, реограммы и частоты сердечных сокращений (ЧСС) на «высотах» 4, 7 и 9 км, в ходе спуска и затем каждые 5 мин в течение 20 мин. Скорость подъема составляла 25 м/с, время пребывания на «площадках» — до 1 мин, общее время гипоксического воздействия — до 20 мин. Гипоксическое влияние оказывали со второго дня после вживления электродов ежедневно по десятый день. Тест на гипоксию был также использован для выяснения динамики резистентности животных к первой, пятой, седьмой и десятой гипоксиям (по 20 крыс) по высоте подъема (в гектопаскалях), на которой наступало начальное прекращение дыхания.

Концентрацию РНК в органоидах клеток (цитоплазма, ядро, ядрышко) и размеры клеток определяли у шести крыс (на четвертый и седьмой дни) после окрашивания срезов галлоциан-хромовыми квасцами, полуколичественным методом с помощью цитофотометра, сконструированного на основе микрофотометра МФ-4.

Состав периферической крови исследовали у 13 крыс после взятия ее из кончика хвоста. По общепринятым методикам определяли число эритроцитов, лейкоцитов, эозинофилов, цветовой показатель, лейкоцитарную формулу. Цифровые материалы обрабатывали на ЭВМ ЕС 1022.

Крысам проведены контрольные исследования влияния вживленных электродов на величину пульсового кровенаполнения (ВПК) и импеданс в ЗПВЯ и ДГ и на ЧСС.

По окончании опытов расположение электродов находили по метке, полученной электрокоагуляцией ткани мозга, локализацию которой определяли по атласу (рис. 1).

ЧСС до седьмого дня, однако после этого срока ЧСС уменьшалась и увеличивалось количество аритмий во время гипоксии.

Учитывая значительную роль ЗПВЯ в формировании механизмов защиты организма при стрессовых ситуациях [1, 12], нами в те же сроки гипоксических воздействий на организм проведено исследование состава периферической крови, хорошо отражающего напряжение организма [4].

Результаты исследований показали, что со стороны красной крови гипоксия вызывала защитную реакцию в виде увеличения количества эритроцитов (рис. 2, *д*) за счет их выброса из депо и усиления образования, так как количество гемоглобина после первой гипоксии увеличивалось, а затем уменьшалось вместе со снижением цветового показателя. Белая кровь при начальных гипоксиях характеризовалась изменениями, типичными для стресс-реакции (рис. 2, *е, ж, з, и*): лейко-, эозино-, лимфопения с нейтрофилезом. К десятой гипоксии, по сравнению с первой и третьей, эти реакции достоверно ослаблялись, вероятно, за счет истощения коры надпочечников [4].

Одновременно проведенными исследованиями ДГ не обнаружено фазовых изменений, характерных для ЗПВЯ. ВПК гиппокампа (рис. 2, *II, а*) на протяжении исследований достоверно не отличалась от исходного, однако после седьмой гипоксии увеличивалось количество инвертированных сосудистых реакций на гипоксию. Импеданс нарастал (рис. 2, *II, б*) вместе с повышением концентрации РНК в органоидах клеток и увеличением размеров клеток (рис. 2, *II, в*), т. е. в гиппокампе не было такой выраженной траты РНК как в гипоталамусе.

Параллельно проведенные исследования гипоталамуса и гиппокампа имеют значение для объяснения особенностей физиологических процессов, протекающих при стресс-ситуации в нейросекреторном и в нервном образованиях мозга. Участие ЗПВЯ в формировании защитных механизмов организма при начальных второй — пятой повторяющихся гипоксиях представлено процессом возбуждения: увеличением кровенаполнения, импеданса, концентрации РНК в цитоплазме и ядрышке и уменьшением — в ядре в результате усиленной траты, сочетающимся с развитием защитной стресс-реакции. Последующее нарастание физиологической активности к седьмому дню с учащением случаев инвертированных сосудистых реакций в ЗПВЯ и ДГ и появлением аритмий деятельности сердца мы характеризуем как напряжение. После седьмого дня развивалась фаза перенапряжения с ослаблением физиологической активности ЗПВЯ.

Таким образом, в стресс-реакции организма на повторные гипоксические воздействия мы выделяем 2 фазы: 1) фазу усиления физиологической активности, которую делим на период возбуждения и период напряжения и 2) фазу перенапряжения или истощения.

В гиппокампе повторные гипоксии вызывали, судя по импедансу, также нарастающее усиление функциональной активности, но без потребности в усилении кровоснабжения и без последующего снижения активности.

Сопоставление ВПК в гипоталамусе и гиппокампе во время ступенчатого подъема показало (см. таблицу), что гипоталамус обладает более подвижными механизмами защиты. Об этом свидетельствуют позже наступающая в гипоталамусе сосудистая реакция на гипоксию ($p < 0,04$) и раннее восстановление после спуска ($p < 0,001$).

Во время гипоксии определялась реципрокная направленность изменений ВПК в гипоталамусе и гиппокампе (см. таблицу), характеризующаяся расширением сосудов в гиппокампе и сужением в гипота-

ламусе, что в определенной мере может свидетельствовать о существовании модулирующих связей между гипоталамусом и гиппокампом [13, 16].

Учитывая важную роль ЗПВЯ в развитии напряжения организма, а также существующую связь между кровоснабжением и метаболизмом [7, 20], можно предположить, что ослабление сосудорасширяющего эффекта в ЗПВЯ во время гипоксии может быть проявлением развития антистрессорного механизма.

Направленность кровенаполнения (в % случаев) в гипоталамусе и гиппокампе при высотной гипоксии (по сравнению с предыдущим уровнем)

Условия опыта		ПВЯ гипоталамуса	Дорсальный гиппокамп	p
7 км	увеличение	35,3±11,5	76,5±10,2	<0,01
	уменьшение	29,4±11,0	17,6±9,2	>0,5
	без изменений	35,3±11,5	5,9±5,7	<0,04
9 км	увеличение	64,7±11,5	8,2±7,8	<0,1
	уменьшение	29,4±11,1	5,9±5,7	<0,07
	без изменений	5,9±5,7	5,9±5,7	>0,5
Восстановление до исходного уровня через 5 мин после спуска				
Вторая гипоксия		94,1±5,7	41,2±11,9	<0,001
Пятая гипоксия		76,5±10,3	47,1±12,1	<0,08
Десятая гипоксия		58,3±14,2	50,0±14,4	>0,5

Наши исследования выявили неодинаковую роль ЗПВЯ и ДГ в механизме адаптации организма к гипоксии. Вероятно, в фазу возбуждения и напряжения активация ЗПВЯ сопровождается нарастанием образования и выделения нейросекреторными клетками защитного нейросекрета. Развитие напряжения активности ЗПВЯ идет параллельно с тормозящим влиянием гиппокампа, возможно, определяющим механизм антистрессорного влияния.

Описанные последовательно развивающиеся фазовые изменения физиологических процессов в ЗПВЯ, характеризующие адаптивные возможности организма, использованы нами как модель для управляемого воздействия на реактивность и резистентность организма.

На рис. 3 показано, что максимальная резистентность организма к высотной гипоксии развивалась к пятой гипоксии ($p < 0,01$), т. е. в период возбуждения ЗПВЯ, и характеризовалась начальным прекращением дыхания при атмосферном давлении равном $141,1 \pm 3,0$ гПа (высота около 14 км).

По мере развития гипоксического напряжения к седьмой гипоксии резистентность, по сравнению с пятой гипоксией, уменьшалась ($p < 0,03$). Минимальная резистентность определялась во время десятой гипоксии, т. е. фазу перенапряжения (высота около 13 200 м).

Выводы

1. Дозированные гипоксические воздействия вызывают вначале повышение физиологической активности зоны паравентрикулярных ядер гипоталамуса, которое сочетается с активацией деятельности сердца, изменениями в крови по типу стресс-реакции и увеличением резистентности организма к гипоксии. В последующем продолжающиеся гипоксические влияния уменьшают активность зоны паравентрикуляр-

ных ядер, развиваются нарушения деятельности сердца, в крови происходят изменения, характерные для фазы истощения адаптационного синдрома, резистентность организма к гипоксии снижается.

2. Полученные данные являются основой модели прогнозируемого управления адаптацией и резистентностью организма к высотной гипоксии: пять ежедневных дозированных высотных гипоксий повышают адаптацию и резистентность организма, а восемь — десять гипоксий — понижают.

3. При гипоксической стрессовой ситуации зона паравентрикулярных ядер имеет более надежные механизмы защиты, чем дорсальный гиппокамп.

Yu. N. Orestenko, N. M. Kovalev, V. A. Zhulinsky

HYPOTHALAMIC MODEL OF ADAPTATION AND DESADAPTATION DURING HIGH-ALTITUDE HYPOXIA AND CONTROLLABLE ACTION ON THE ORGANISM REACTIVITY AND RESISTANCE

Summary

Physiological processes in the brain, cardiac activity and the peripheral blood composition were studied in chronic experiments on 17 free-moving rats with electrodes implanted into the paraventricular nuclei zone and dorsal hippocampus during short-term high-altitude hypoxia daily repeated for ten days. The first hypoxias (up to the 7th one) caused the phase of excitement and strain, but the next ones evoked the phase of overstrain with typical properties of physiological processes in the brain structures and organism. The data obtained were used as models for reproduction during repeated hypoxic states of excitement, strain and overstrain of the organism. The hypothalamic model was employed for a controllable increase and decrease of the organism reactivity and resistance to high-altitude hypoxia.

Department of Pathological Physiology,
Medical Institute. Zaporozhie

Список литературы

1. Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы. М.: Медицина, 1971. 440 с.
2. Ведяев Ф. П., Волошин П. В. Характеристика функциональных сдвигов в лимбико-ретикулярной системе при воздействии термическим фактором. — Патол. физиология и эксперим. терапия, 1973, № 4, с. 11—16.
3. Герзанич И. И. Реакция гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы на воздействие острой гипоксии. — В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса. Киев: Вища школа, 1976, вып. 10, с. 124—131.
4. Горизонтов П. Д. Общая характеристика и знание реакции стресса. — Вестник АМН СССР, 1975, № 8, с. 81—89.
5. Мамалыга Л. М. Реакция нейросекреторных клеток гипоталамуса на раздельное и комбинированное действие стрессоров. — В кн.: Стресс и адаптация: Тез. Всесоюз. симпозиум. Кишинев: Штиинца, 1978, с. 121.
6. Москаленко Ю. Е. Оптимальные условия для регистрации электроплетизмограмм участков тела и органов человека. — Физиол. журн. СССР, 1962, № 2, с. 214—218.
7. Мchedlishvili Г. И., Барамидзе Д. Г., Николайшвили Л. С., Ормоцадзе Л. Г. Функция сосудистых механизмов мозга, обеспечивающих его адекватное кровоснабжение. — В кн.: Корреляция кровоснабжения с метаболизмом и функцией. Тбилиси, 1969, с. 85—90.
8. Науменко А. И., Скотников В. В. Основы электроплетизмографии. Л.: Медицина, 1975. 214 с.
9. Орестенко Ю. Н., Ковалев Н. М. Импеданс в гипоталамусе и гиппокампе при закрытой черепно-мозговой травме и его реактивные изменения при высотной гипоксии. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1978, № 5, с. 46—52.
10. Орестенко Ю. Н., Ковалев Н. М. Влияние черепно-мозговой травмы на реактивные особенности сосудов гипоталамуса и гиппокампа при гипоксии. — Космич. биология и авиакосмич. медицина, 1978, 12, № 6, с. 76—79.

11. Орестенко Ю. Н., Ковалев Н. М., Жулинский В. А. На пути к одному из механизмов управления реактивностью и резистентностью организма.— В кн.: Применение достижений радиоэлектроники в медико-биологических исследованиях: Тез. докл. Укр. Респ. науч.-техн. конференции, 12–14 дек. 1978 г. Запорожье, 1978, с. 4.
12. Павлова И. А. Морфологические изменения нейросекреторных клеток супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса при гипертонической болезни.— В кн.: Материалы 32 и 33 науч. сессий. Свердловск, 1970, с. 64–65.
13. Поповиченко Н. В. Роль гипоталамической нейросекреторной системы в приспособительных реакциях организма. Киев: Наукова думка, 1973. 127 с.
14. Руденко Б. Г., Руднева Л. М. Гипоталамические структуры, принимающие участие в регуляции тропных функций гипофиза.— В кн.: Вопр. физиологии гипоталамуса. Киев: Изд-во КГУ, 1973, с. 96–103.
15. Сергеева Е. С., Берташ В. И., Могутов С. С. Гипоталамо-гипофизарная система крыс, охлажденных в условиях измененной газовой среды.— В кн.: Стресс и адаптация: Тез. Всесоюз. симпозиума. Кишинев: Штиинца, 1978, с. 137.
16. Филаретов А. А. Реакция нейронов гипоталамуса на импульсацию, поступающую из гиппокампа и ретикулярной формации среднего мозга.— Нейрофизиология, 1974, 6, № 5, с. 489–495.
17. Яруллин Х. Клиническая реоэнцефалография. Л.: Медицина, 1967. 276 с.
18. Burford I. D., Dyball R. E., Moss R. I., Pickering B. T. Synthesis of both neurohypophyseal nuclei of the rat.— J. Anat., 1974, 117, N 2, p. 261–269.
19. Groot G., de. The rat hypothalamus in stereotaxic coordinates.— J. Comparat. Neurol., 1959, 113, p. 389–400.
20. Inguar D. H., Schwarts M. S. Blood flow patterns induced in the dominant hemisphere by speech and reading.— Brain, 97, N 2, p. 273–288.

Кафедра патологической физиологии
Запорожского медицинского института

Поступила в редакцию
3.VII 1979 г.