

УДК 616.12-008,24,275.1(575.2)

Регулирующие механизмы аромокоррекции

М.А. Карапетян, Н.Ю. Адамян

*ЕГУ, биологический факультет, кафедра физиологии
человека и животных
0025, Ереван, ул. Чаренца, 8*

Ключевые слова: обонятельная сенсорная система, обонятельная луковица, дыхательный центр, ретикулярные нейроны, гипоксия

Известно, что в формировании приспособительных реакций организма обонятельная сенсорная система играет немаловажную роль. Установлено, что раздражением обонятельной сенсорной системы адекватными раздражителями – ароматическими веществами, можно управлять разными функциями организма. Обонятельные луковицы (ОЛ) – центральное звено обонятельной сенсорной системы – относятся к лимбической системе, множество связей которой обеспечивает их интеграцию с различными структурами мозга, в том числе и с бульбарным дыхательным центром. Известно, что при различных видах патологии происходит увеличение или уменьшение глубины и частоты дыхания.

Целью данной экспериментальной работы является выяснение связи центрального звена дыхательной системы с обонятельным анализатором. В серии экспериментов изучено влияние раздражения ОЛ на нейроны дыхательного центра при разных функциональных состояниях дыхания. Различные степени активности дыхательной функции – учащение или урежение дыхательных движений – моделировали в барокамере, создавая различные степени кислородной недостаточности.

Материал и методы

Исследования проведены на белых крысах, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (соответственно 30 и 10 мг/кг, внутривенно). Область обонятельной луковицы раздражали биполярными константовыми электродами (межэлектродное расстояние – 0,2–0,3 мм), ориентированными на соответствующую структуру ОЛ по координатам стереотаксического атласа [23].

Для раздражения указанной структуры подавали прямоугольные импульсы тока длительностью 0,1–0,3 мВ, частотой 80–100 Гц в течение 3–10 с. Ток стимуляции составлял 100–200 мА. Для отведения активности нейронов после частичного удаления мозжечка микроэлектрод опускали в

область задвижки (obex) продолговатого мозга (область наибольшей концентрации дыхательных нейронов) и производили поиск нейронов. Экстраклеточную регистрацию активности нейронов производили стеклянными микроэлектродами, заполненными 2М раствором NaCl (диаметр кончика – 1,5-2 мкм, сопротивление – 3-5 Мом). Одновременно производили регистрацию внешнего дыхания посредством угольного датчика.

Известно, что при различных видах патологии происходит увеличение или уменьшение глубины и частоты дыхания. Различные степени активности дыхательной функции – учащение или урежение дыхательных движений, моделировали в барокамере, создавая различные степени кислородной недостаточности.

Фиксированное в стереотаксическом приборе животное после соответствующей операции и внедрения раздражающего электрода в область латеральной ОЛ помещали в барокамеру и регистрировали импульсную активность нейронов в динамике гипоксии – на высоте 4-5 тыс.м (учащение дыхания) и на высоте 7,5-8 тыс.м (урежение дыхания). Имитацию различных высот создавали путем откачки воздуха из барокамеры. “Подъем” и “спуск” животного производили со скоростью 15-20м/с.

Эксперименты были выполнены в соответствии с Хельсинкской Декларацией о гуманном обращении с животными. После эксперимента проводили электрокоагуляцию точек раздражения для последующего гистологического контроля. По окончании опытов для эвтаназии внутрибрюшинно вводили те же наркотические вещества с превышением дозы в 3 раза (соответственно 90 и 30 мг/кг хлоралозы и нембутала).

Регистрация производилась с помощью программы, обеспечивающей в режиме on line селекцию спайков посредством амплитудной дискриминации. Анализ полученных данных производился по специально разработанному алгоритму [22]. Строилась перистимульная гистограмма межспайковых интервалов (PETN – Peri-Event Time Histogram), строился график скользящей частоты. Достоверность средних величин определяли по критерию Стьюденту ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Реакция дыхательных нейронов на раздражение обонятельной луковицы вначале производилась в нормальных условиях, т.е. до «подъема» животного в барокамере, когда pO_2 воздуха равно 142 мм рт.ст.

Регистрировалась активность фоновоактивных ретикулярных нейронов (РН), локализованных в дыхательном центре продолговатого мозга, но не обнаруживающих дыхательной периодики в импульсации. Число этих нейронов в 3-4 раза больше по отношению к фазным дыхательным нейронам (ДН). Эти нейроны стимулируют активность фазных ДН, а афферентные влияния, опосредованные ими, являются главным механиз-

мом, создающим адаптивную форму деятельности дыхательного центра (ДЦ) и поддерживающим его ритмическую работу [11, 14, 15].

В нормоксии было зарегистрировано 146 РН. По частоте фоновой активности совокупность РН разделялась на группы: I – нейроны с фоновой импульсной активностью от 1-10 имп/с, II – от 11-30 имп/с, III – от 31-60 имп/с. В условиях нормоксии из всех зарегистрированных РН 45 (30,8%) отнесены к I группе, 68 (46,5%) – II и 33 (22,6%) – III группе.

По характеру ответной реакции на электростимуляцию ОЛ нейроны подразделялись на три группы:

- активировавшиеся (стимуляция привела к повышению частоты импульсации),
- тормозившиеся (стимуляция привела к понижению частоты импульсации),
- ареактивные, т.е. нейроны, не проявившие никакой реакции на раздражение.

Была замечена некоторая закономерность между фоновой электрической активностью этих нейронов и их ответной реакцией на раздражение. Из 146 РН на электростимуляцию ОЛ ответили активацией 59,5% от общего количества нейронов, торможением – 29,4% нейронов, а 10,9% – ареактивные (таблица).

Таблица

Количественные изменения ретикулярных нейронов бульбарного дыхательного центра при стимуляции обонятельной луковицы в динамике гипоксического воздействия

Высота	Группы нейронов имп/сек	Количество нейронов до раздражения		Количество нейронов после раздражения					
		абсолютное число	%	активация		торможение		ареактивные	
				абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Норма	1-10	45	30,8	27	60	13	28,8	5	11
	11-30	68	46,5	40	58,8	20	29,4	8	11,7
	31-60	33	22,6	20	60,6	10	30,3	3	9,1
	всего	146	100	81	59,5	43	29,4	16	10,9
4-5 тыс.м	1-10	30	38,6	18	60	9	30	3	10
	11-30	63	54,3	35	56	22	35	6	9,5
	31-60	23	19,8	12	52,2	8	34,7	3	13
	всего	116	79,4	65	56	39	33,6	12	10,3
7,5 -8 тыс.м	1-10	25	25	16	64	6	24	3	12
	11-30	56	56	32	57	18	32	6	10,7
	31-60	19	19	12	63	6	31,5	1	5,3
	всего	100	68,4	60	60	30	33	10	10
Спуск	1-10	40	30,7	23	57,5	13	32,5	4	10
	11-30	60	46	33	55	20	33	7	12
	31-60	30	23	18	60	9	30	3	10
	всего	130	89	74	56,9	42	32,3	14	10,7

После установления исходных данных, служивших контролем, регистрация тестируемых нейронов на раздражение ОЛ продолжалась в динамике гипоксического воздействия.

Из всех РН только часть их выдерживала испытание гипоксией. На высоте 4-5 тыс.м, в условиях умеренной гипоксии, сохранили активность 116 (79,4%) РН. Распределение этих нейронов на группы по частоте фоновой активности, а также их ответная реакция на стимуляцию ОЛ приведена в таблице. Следует отметить, что на этой высоте свою активность прекратили в основном нейроны с высокой фоновой активностью (31-60 имп/с).

На этой высоте (pO_2 в среде составляет 98-85 мм рт. ст.) у нейронов, сохранивших свою активность, происходит повышение частоты электрической активности. Это обусловлено как рефлекторным, так и непосредственным воздействием пониженного pO_2 на нервные клетки и деполяризацией их клеточной мембраны [12, 16].

На этой стадии гипоксии наблюдается учащение и углубление дыхания, на этом фоне слабо выражается активирующее влияние ОЛ на паттерн внешнего дыхания. На фоне гипоксической активации импульсного разряда нейронов наблюдается слабо выраженный облегчающий эффект раздражения ОЛ. Возможно, на этой высоте нейроны, будучи возбужденными под гипоксическим воздействием, подвергаются слабому модулирующему влиянию импульсов, идущих от других образований мозга, в том числе и от ОЛ.

На высоте 7,5-8 тыс.м в тяжелой фазе гипоксии происходит резкое уменьшение количества активных нейронов (таблица) ($pO_2 = 64-58$ мм рт.ст.), электрическая активность сохранивших активность нейронов дыхательного центра выражалась в уменьшении количества импульсов в залпе (она отражается и на суммарной их деятельности – у животных наблюдается редкое, типа гаспинг дыхание. Проявления различных патологических типов дыхания, в том числе и гаспинг, по данным ряда авторов [2, 6], являются следствием нарушения нервнорефлекторных гуморальных воздействий на ДЦ. Эти нарушения могут быть вызваны недостаточным мозговым кровообращением, преимущественно в области ДЦ, возникающим при склерозе сосудов, их спазме, эмболии, тромбозах, сдавлении опухолями, при перерезках и охлаждении ствола мозга, больших кровопотерях, глубоком наркозе [13] и различных фармакологических воздействиях, влиянием недоокисленных продуктов при интоксикации, при тяжелых поражениях печени, почек, сахарном диабете и др., а также под воздействием патологических рефлекторных импульсов от хемо- и механорецепторов к ДЦ продолговатого мозга и при непосредственном воздействии на ДЦ различными продуктами обмена, циркулирующими в крови [2, 6, 7]. В основе многих из указанных причин возникновения патологических типов дыхания лежит гипоксический фактор. Эти типы ды-

хания, как правило, появляются на определенной стадии гипоксического воздействия [2]. Авторы считают, что все патологические типы дыхания являются результатом изменения функционального состояния ДЦ продолговатого мозга, являющегося основным автогенератором дыхательного ритма. Эти предположения подтверждаются результатами нашего эксперимента, а именно изменениями электрической активности нейронов ДЦ.

Угнетение фоновой активности нейронов при острой кислородной недостаточности является результатом нарушения структурно-функциональной организации клеточных мембран, а также развития клеточного ацидоза и увеличения ГАМК в мозгу [10, 18, 24]. Острая нехватка кислорода приводит к резкому угнетению импульсной активности нейронов всех структур ЦНС, в том числе и продолговатого мозга.

На таком фоне раздражение ОЛ вызывает выраженный облегчающий эффект на деятельность нейронов продолговатого мозга. Очевидно, это обусловлено тем, что на больших высотах от острой нехватки кислорода раньше других структур мозга угнетается деятельность коры больших полушарий, и подкорковые образования мозга (в том числе и ОЛ) высвобождаются из—под тонического тормозного влияния коры, усиливая контроль активности нейронов дыхательного центра и способствуя регуляции кислородного гомеостаза организма. Облегчающий эффект раздражения ОЛ на активность нейронов хорошо выражается и на их суммарной деятельности — на внешнем дыхании.

Через 10-15 мин после «спуска» животных в большинстве случаев наблюдалось восстановление исходных показателей внешнего дыхания и реакции нейронов на стимуляцию.

Представленные экспериментальные данные свидетельствуют об активном участии ОЛ в регуляции дыхания как при нормальном дыхании, так и при различных функциональных его состояниях. Это свидетельствует о прямом или опосредованном участии ОЛ в регуляции дыхания. Отсутствие в литературе данных о прямой морфологической связи ОЛ с бульбарным дыхательным центром свидетельствует о более сложной коммуникации между этими двумя образованиями.

Так, известно, что при взаимодействии молекулы пахучего вещества с рецептором в нервном окончании генерируется потенциал, передающийся по волокнам в центры. Это воздействие может быть опосредовано и через кровь [19], что отражается на уровне локальной активации управляющих систем мозга [1]. Аксоны запаха чувствительных клеток рецептора направляются в подкорковые центры, нейроны которых дают аксоны, поступающие к мамиллярным телам, миндалевидному комплексу и гиппокампу. Гиппокамп играет важную роль не только основной структуры лимбической системы, но и центра, регулирующего вегетативную систему. Опыты показали, что при электростимуляции гиппокампа наблюдается изменение деятельности сердечно-сосудистой системы, меняется

частота и глубина дыхания [8]. Следовательно, не исключается, что влияние ОЛ на дыхание осуществляется через гиппокамп.

С другой стороны, обнаружено, что в продолговатом мозге и мосту, особенно в голубом пятне, отдельными группами расположены тела норадренэргических нейронов. Аксоны, проходящие в вентральных отделах ствола мозга, иннервируют преимущественно структуры среднего мозга, гипоталамуса, преоптическую область и ОЛ[20]. Можно полагать, что влияние ОЛ на дыхание опосредовано также нейронами голубого пятна, оказывающего преимущественно активирующее влияние на нейроны бульбарного ДЦ и на общее дыхание [4].

Как уже было сказано, значительное число проекций ОЛ поступает в миндалину. Миндалина представляет собой комплекс подкорковых ядер и как часть лимбической системы осуществляет интегрирующее и модулирующее влияние на некоторые основные функции организма, в том числе и на дыхание [3].

Для электрической активности миндалины характерно появление быстрых веретен с частотой 16-25 Гц, имеющих тенденцию к синхронизации с дыхательным ритмом, которое связывается с обонятельной функцией [21]. Считают, что частотный ритм, возникающий в миндалине, распространяется в ОЛ и служит для сканирования соответствующих сенсорных данных ОЛ. Облегчаются процессы интеграции и переработки информации сенсорными системами, тем самым повышая стрессоустойчивость и сбалансированность вегетативных реакций сердечного ритма, нарастание общей мощности его спектра, что свидетельствует об усилении гипоталамического контроля [9].

Таким образом, можно полагать, что регулирующее влияние ОЛ на дыхание происходит с участием нейрональных связей, куда вовлечены структуры лимбической системы (гиппокамп, гипоталамус, миндалина), имеющие облегчающее влияние на деятельность ДЦ продолговатого мозга [3].

Выяснено, что в развитии патологии ряда заболеваний гипоксия занимает определенное место, причем во всех случаях она развивается по одинаковой схеме. Сначала нарушение происходит на системном, а затем на тканевом и клеточном уровнях[5]. Результаты данного эксперимента показывают, что влияние ОЛ на внешнее дыхание осуществляется на клеточном уровне популяции нейронов ДЦ, не исключая прямого или опосредованного влияния и на другие образования мозга.

Время восстановления активности структур после воздействия на организм гипоксии показывает, до какого предела изменяются энергетика мозга и процессы, необходимые для восстановления нормального функционирования нервных клеток. В нашем эксперименте восстановление происходит спустя 10-15 минут (подъем длился около 6-8 минут), однако показано, что даже 15-минутная острая гипоксия вызывает существенные

сдвиги в метаболизме тканей, восстановление которого требует достаточно длительного времени. Такое длительное последствие связывается с накоплением ГАМК, вызывающей торможение мозговых структур [17], т.е. происходят изменения на молекулярном уровне. Следовательно, при лечении хронических заболеваний, приводящих к нарушению дыхательной функции методом аромокоррекции, потребуются длительное применение соответствующих ароматических веществ. В пользу данного предположения говорят результаты наших предыдущих исследований [2, 3], показывающих, что восстановление биоактивности мозга после гипоксического воздействия происходит по обратной схеме нарушений на различных фазах кислородной недостаточности: на высоте 4,5-5 тыс. м часть нейронов прекращает свою электрическую активность, а у оставшихся активными наблюдается увеличение частоты импульсации. На высоте 7,5-8 тыс.м часть нейронов прекращает генерацию электрического потенциала, а у части – происходит угнетение электрической активности. При «спуске» животных, т.е. с подачей воздуха в барокамеру постепенно восстанавливается активность угнетенных и заторможенных нейронов. Можно полагать, что при ароматерапии коррекция нарушенных функций также происходит по обратной схеме патологических развитий в регулирующих образованиях мозга, а именно, сначала на молекулярном, затем на клеточном и системном уровнях.

Таким образом, можно полагать, что продолжительное применение ароматических веществ может повысить эффективность, увеличить надежность и обеспечить гарантию корригирующего эффекта ароматерапии в процессе лечения и профилактики различных нарушений, приводящих к изменению дыхательной функции.

Поступила 12.05.17

Հոտավետ նյութերի շտկող ազդեցության կարգավորիչ մեխանիզմները

Մ.Ա. Կարապետյան, Ն.Յու. Աղամյան

Փորձարարական մեթոդով պարզաբանվել են շնչառական համակարգի տարբեր խանգարումների ժամանակ օգտագործվող հոտավետ նյութերի շտկող ազդեցության կարգավորիչ մեխանիզմները: Տարբեր հիվանդությունների ժամանակ նկատվող շնչառության հաճախության ավելացումն (տախիպնե) ու նվազումը (բրադիպնե) մոդելավորվել է լաբորատորային ճնշախցում՝ օդի դուրս մղման միջոցով: Դիտարկումները կատարվել են ֆունկցիոնալ համակարգերի (ՖՀ)

կազմավորման տարբեր մակարդակներում: Պարզվել է, որ դրական փոփոխությունները նախ նկատվում են ֆՀ-ի կազմավորման մոլեկուլային, հետո՝ բջջային և համակարգային մակարդակներում: Այդ պատճառով էլ երաշխավորվում է շտկող ազդեցությամբ օժտված հոտավետ նյութերի երկարատև օգտագործումը:

The regulatory mechanisms of aromocorrection

M.A. Karapetyan, N.Yu. Adamyan

The article aims to analyze the influence of aromatic substances on respiration. Aromocorrection has been studied during different stages of functional activity of respiration. The regulatory mechanisms of the corrective influence of aromatic substances in different functional disorders of organism were discovered. Different respiratory frequencies (tachipnoe, bradipnoe) were modeled in conditions of altitude chamber induced hypoxia.

Литература

1. *Айдаркин Е.К., Кундупьян О.Л.* Разработка методов коррекции текущего функционального состояния с помощью одорантов. Мат. 12 Междунар. симпозиума. М., 2007, с. 18.
2. *Акопян Н.С., Саркисян Н.В., Адамян Н.Ю., Багдасарян К.В., Акопян А.Н.* Патологические типы дыхания при воздействии острой гипоксии. Авиакосмич. и эколог. медицина, 2002, т. 36, 1, с. 26-32.
3. *Акопян Н.С., Адамян Н.Ю., Саркисян Н.В., Арутюнян Р.С., Карапетян М.А.* Влияние лимбических структур на дыхание в условиях гипоксии. Успехи физиол. наук, М., 2004, т. 35, 4, с. 41-48.
4. *Белова Т.И., Голубева Е.Л., Пальцева М.А.* Синее пятно, морфофункциональная характеристика. Успехи физиологических наук, 1978, т.9, 4, с. 25-44.
5. *Белошицкий И.В., Колчинская А.З., Онопчук Ю.П., Курданов Х.А., Радзиевский П.А.* Использование метода гипокситерапии в коррекции заболеваний, вызванных экологическими факторами. Мат. VIII Междунар. симпозиума "Эколого-физиологические проблемы адаптации", М., 1998, с. 45.
6. *Бреслав И.С., Глебовский В.Д.* Регуляция дыхания. Л., 1981.
7. *Бреслав И.С., Исаев Г.Г.* Физиология дыхания. СПб., 1994.
8. *Быков А.Т.* Ароматерапия в управлении вегетативной регуляцией ритма сердца. В кн.: Быков А.Т., Маляренко Т.Н. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. Научно-практич. журн. МЗ РФ, 2003, 6, с. 6-9.
9. *Быков А.Т., Маляренко Т.Н., Маляренко Ю.Е.* Эффективность адаптации к неосознаваемому аромовоздействию на этапе старения человека. Эколого-физиологические проблемы адаптации. Мат. 12 Междунар. симпозиума. М., 2007, с. 86-88.
10. *Власова И.Г., Агаджанян Н.А.* Индивидуальная устойчивость к гипоксии организма и нервной клетки. Бюл. экспер. биол. и мед., 1994, т. 118, 11, с. 454-457.
11. *Гордиевская Н.А., Киреева Н.Я.* Участие ретикулярных нейронов продолговатого мозга кошки в интегративной деятельности дыхательного центра. Рос.физиол. журн., 1998, т. 84, 4, с. 293-299.

12. Лукьянова Л.Д., Уголев А.Т., Федоров П.И. и др. Энергетическая регуляция трансмембранных потенциалов клеток печени при гипоксии. Бюл. exper. биол. и мед., 1991, т.86, 7, с. 30-32.
13. Некрасова В.М., Сафонов В.А. Вопросы дыхания и кровообращения. Куйбышев, 1985, с. 26-30.
14. Сафонов В.А., Ефимов В.Н., Чумаченко А.А. Нейрофизиология дыхания. М., 1980.
15. Сафонов В.А. Человек в воздушном океане. М., 2006.
16. Самойлов М.О. Реакция нейронов мозга на гипоксию. Л., 1985.
17. Сороко С.И., Джунусова Г.С. Перестройка суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии. Физиол. человека, 2003, т. 29, 2, с. 5-12.
18. Тараканов И.А., Сафонов В.А. ГАМКергическая система и ее значение для регуляции дыхания. Физиол. человека, 1998, т. 24, 5, с. 116-128.
19. Шиффман Х.Р. Ощущение и восприятие. 5-е изд., СПб. 2003.
20. Aston-Jones G., Shibley M.T. The Rat Nervous System. Paxinos G. ed., N.Y. Academic Press, 1995, p. 183-214.
21. Delgado J.M., Johnson V.S., Wallace J.D., Ronald J.D. Operant conditioning of amigdala splinding in the free chimpanzee. Brain. Res., 1970, vol. 22, p. 453.
22. Galoyan A.A., Sarkisian J.S., Kipriyan T.K., Grigorian Y.K. Comparison of the protection against neuronal injury by hypothalamic peptides and by dexamethasone. Neurochem. Res., 2000, vol. 25, 12, p. 1567-1578.
23. Paxinos G., Watson Ch. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. Second Edition, Academic Press: Harcourt Brace Jovanovich, San Diego–NewYork–London–Tokyo, 1986, p. 122.
24. Pizani A., Calabresi P., Bernardi G. Hypoxia in strial and cortical neurones: membrane potential and Ca²⁺ measurements. Neuroreport, 1997, vol. 8, 5, p. 1143-1147.