

УДК 616.248:616-056.3

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ПРИ ЛЕЧЕБНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Стадников А.А., Дрёмова Е.Н.

ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия Минздрава России»,
Оренбург, e-mail: orgma@esoo.ru

Использование комплекса морфологических методов исследования позволило выявить, что формирование экспериментальной бронхиальной астмы происходит на фоне нарушения адаптивных реакций двух важнейших регуляторных систем: ГГНС и ГГАКС, а именно на фоне разбалансировки процессов продукции и высвобождения нейросекрета в крупноклеточных ядрах гипоталамуса, а также на фоне признаков морфологической редукции коры надпочечников, несмотря на явное усиление активности кортикотропоситов. Лечение животных в условиях гипобарокамеры приводило к регрессии ультраструктурных признаков повреждения аксонов НСК, наблюдаемых у нелеченных мышей, наблюдалось возрастание функционирования коры надпочечников, что свидетельствует о том, что в условиях гипобаротерапии происходит выраженная активация ГГАКС как в части синтеза гормонов, так и в части их выведения в кровь с последующим усилением стероидогенеза в кортикоцитах надпочечников.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гипобаротерапия

STATE OF THE NEUROENDOCRINE REGULATION OF EXPERIMENTAL BRONCHIAL ASTHMA AND THERAPEUTIC AFFECT OF THE PERIODIC HYPOBARIC STIMULATION

Stadnicov A.A., Dremova E.N.

Orenburg State Medical Academy Orenburg, e-mail: orgma@esoo.ru

Using a complex morphological studies revealed that the formation of experimental asthma occurs against violations of adaptive responses of two major regulatory systems: GGNS and GGAKS, namely against imbalance of production processes and the release neyrosecret in periventricular hypothalamic nuclei, as well as amid signs of morphological reduction adrenal cortex, despite the apparent increase in activity kortikotropositov. Treatment of animals in hypobarokamery led to regression of ultrastructural signs of damage to axons NSC observed in untreated mice, we observed an increase in the functioning of the adrenal cortex, which suggests that, in the hypobarotherapy is pronounced activation GGAKS both in terms of hormone synthesis, and in part of their breeding the blood with subsequent increase in steroidogenesis in the adrenal cortex.

Keywords: bronchial asthma, hypobarotherapy

Иммунное воспаление при бронхиальной астме является основным патогенетическим звеном в развитии механизмов бронхиальной обструкции, таких как бронхоспазм, гиперсекреция вязкой слизи и отек слизистой оболочки бронхов. В то же время выраженность воспалительной реакции, ее персистенция и прогрессирование, как и регуляция иммунного гомеостаза в целом, контролируются физиологическими механизмами, реализуемыми сложными нейроиммуноэндокринными связями.

В настоящее время существуют исследования, подтверждающие наличие нарушений нейроэндокринной регуляции, а именно в гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной системе при течении атопической бронхиальной астмы [2, 3, 4, 6, 9]. Более того, по мнению ряда авторов, дисфункция гипофизарно-надпочечниковой системы может носить первичный характер и являться одним из ведущих патогенетических механизмов в формировании и персистировании хронического аллергического процесса [5, 10].

В связи с перечисленными данными для нас основной целью стало уточнение патогенетических механизмов развития бронхиальной астмы посредством изучения процессов нейроэндокринной регуляции и степени их нарушения при формировании аллергической воспалительной реакции бронхов, а также возможности лечебной коррекции выявленных изменений.

Для реализации поставленной задачи мы использовали экспериментальную животную модель аллергической бронхиальной астмы с последующей светооптической и электронномикроскопической оценкой органов иммунной и бронхолегочной системы, а также гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной (ГГНС) и гипоталамо-гипофизарно-адренортикаральной систем (ГГАКС).

В исследование были включены 50 половозрелых особей мышей-самцов линии BALB/c. Животные сенсибилизировались интраперитонеально двукратным введением 10 мкг овальбумина (Sigma), с последующим длительным (с 22 по 45 дни эксперимента) ингаляционным введением

аллергена. Часть животных с 22 дня эксперимента получали лечение методом периодической гипобарической гипоксической стимуляции (ПГГС) в условиях экспериментальной барокамеры (вакуумная установка – высотомер №611224). Каждый сеанс состоял из подъема, пребывания на «высоте» 3500 м над уровнем моря (493,2 мм рт. ст) и спуска. Курс лечения состоял из 25 сеансов (21–45 дни эксперимента). Материал подвергался светооптическому, электронномикроскопическому, морфометрическому, иммуноцитохимическому исследованию.

При воспроизведении протокола эксперимента наблюдали морфофункциональные нарушения, свойственные бронхиальной астме: персистирующее воспаление в стенке внутрилегочных бронхов, характеризующееся инфильтрацией слизистой и подслизистой оболочек эозинофилами, тучными клетками, макрофагами, лимфоцитами, плазматическими клетками (рис. 1). Кроме того, мы наблюдали содружественную реактивность центральных и периферических органов иммуногенеза, проявляющуюся в лимфорециркуляторной гиперплазии и плазмациитарно-макрофагальной трансформации лимфатических узлов, тимуса и селезенки.

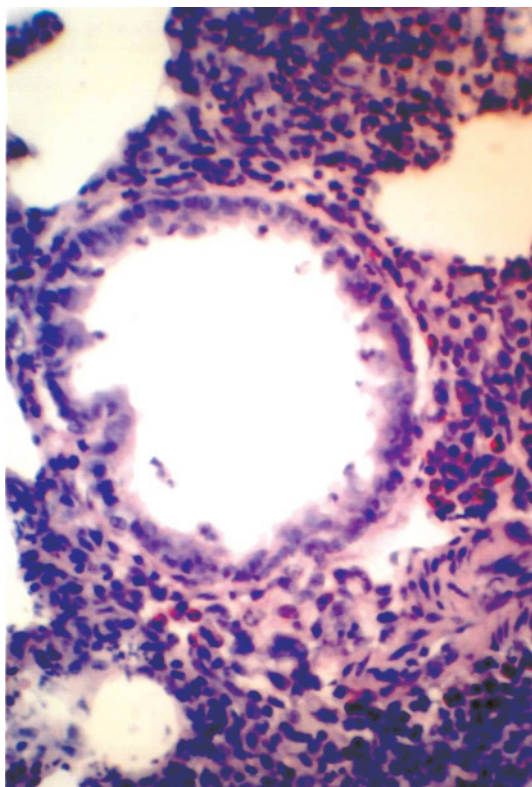


Рис. 1. Перибронхиальная инфильтрация полиморфноклеточными клетками, включая эозинофилы. Фиксация: 10% нейтральный формалин. Окраска: гематоксилины Майера и озин. Ув.: об. 40, ок. 10

При изучении ГГНС было выявлено, что с увеличением длительности эксперимента (через 14–22 суток) отмечалась резкая функциональная активация нонапидергических нейросекреторных клеток (НСК). Это выражалось в возрастании объемов ядер и ядрышек НСК (особенно «светлых» функционально активных элементов). При этом увеличивалось относительное содержание пикноморфных и дистрофически измененных НСК в составе исследованных ядер гипоталамуса. В цитоплазме НСК и их аксонов на этом этапе регистрируются крупные аутофагосомы и липидные капли. Большое количество липосом определяется и в питуицитах задней доли гипофиза. Митохондрии набухают и вакуолизируются. Данные ультраструктурные изменения нами расценены как показатель локального внутриклеточного повреждения цитоплазмы НСК, развивающегося в состоянии их функционального напряжения.

При проведении морфометрического анализа состояния аксонов НСК на уровне нейрогипофиза оценивалось соотношение количества пептидергических секреторных гранул к числу «пустых» пузырьков (секреторные гранулы в состоянии опустошения). Обнаружено, что у мышей экспериментальной группы происходит значительное накопление заполненных нейрпептидами гранул на уровне аксональных контактов нейрогипофиза (рис. 2). Все это свидетельствует о депонировании нейросекрета и задержке (блокировке) его высвобождения в общий кровоток. Последнее является признаком «изнашивания» системы и ограничения ее адаптивных возможностей.

Полученные результаты соответствуют современным представлениям о роли гипоталамической нонапептидергической нейроэндокринной системы (ГГНС) в поддержании тканевого и клеточного гомеостаза, обеспечении процессов адаптации и компенсации нарушенных функций различных органов висцеральных систем [1, 7, 8]. При этом в нашей работе в условиях создания экспериментальной модели бронхиальной астмы активация ГГНС происходит на фоне разбалансировки процессов продукции и высвобождения гуморальных факторов центрального звена нейроэндокринной регуляции, что, безусловно, приводит к дефициту данных адаптивных нейрогормонов в общем кровотоке.

При анализе клеточных особенностей аденогипофиза были получены данные об активации цитофизиологических процессов у кортикотропцитов, проявляющейся в усиленном накоплении в них секре-

торных гранул, гипертрофией комплекса Гольджи и канальцев эндоплазматического ретикулума.

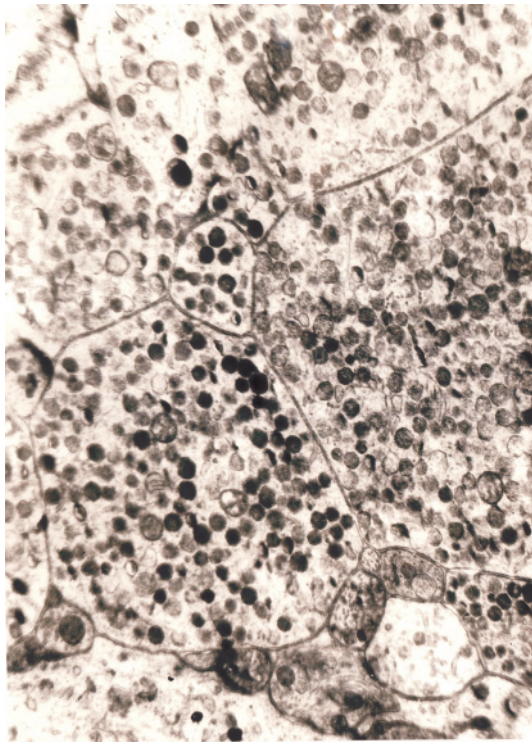


Рис. 2. Блокировка высвобождения секреторных гранул в аксонах нейросекреторных клеток гипоталамуса Ув. x 28000

Существенно, что усиление активности кортикотропцитов у данных животных не только не сопровождается адекватной реакцией соответствующих зон надпочечников, но, напротив, они протекали на фоне морфологической редукции органа ГГАКС: отмечалось достоверное уменьшение протяженности клубочковой и особенно пучковой зон, при отсутствии существенных изменений сетчатой зоны. Иными словами, будучи эффекторным звеном ГГАКС, надпочечники не проявили структурных особенностей, свидетельствующих об их усилении функционирования, несмотря на очевидное возрастание активности кортикотропцитов, продуцирующих АКТГ. Такое положение может свидетельствовать либо о затруднении выведения кортикотропина из аденогипофиза в общий кровоток, либо о потере чувствительности кортикоцитами надпочечников к аденогипофизарному влиянию, либо о сочетании обоих механизмов. Выявленные нами изменения в надпочечниках означают явное нарушение функционирования ГГАКС у мышей (особенно в отдаленные сроки наблюдений). В нашей работе мы не производили параллельного

исследования содержания основных гормонов системы гипоталамусно-надпочечникового взаимодействия, тем не менее, морфологические признаки указывают на редукцию и недостаточную функциональную активность эффекторного органа ГГАКС, с вероятным снижением глюкокортикоидов в кровотоке испытуемых животных и снижения их противовоспалительного эффекта на органы бронхолегочной системы.

Оценивая морфологическое состояние крупноклеточных ядер гипоталамуса и структур гипофиза у мышей, получавших баролечение, мы также отмечали усиление секреторной активности ГГНС и кортикотропцитов аденогипофиза. Это проявлялось в увеличении размеров ядер и ядрышек «светлых» НСК, как супраоптических так и паравентрикулярных ядер гипоталамуса, набухании митохондрий, расширении канальцев эндоплазматического ретикулума и цистерн комплекса Гольджи. В нейрогипофизе отмечается выраженное (в 5 раз по сравнению с нелечеными животными) уменьшение содержания нейросекреторного материала в терминалях аксонов НСК, расширение синусоидных капилляров, увеличение числа фенестр эндотелиоцитов. Аксоны резко расширены и имеют просветленную цитоплазму, характерным является увеличение количества «пустых» пузырьков («остаточных гранул»). Вместе с тем следует констатировать, что доля элементарных гранул остается повышенной, относительно интактных мышей (табл. 1).

Таблица 1

Соотношение количества пептидергических гранул к количеству пустых пузырьков в терминалях аксонов нейросекреторных клеток гипоталамуса (в %) у мышей

Интактные животные	Мыши с экспериментальной бронхиальной астмой без баролечения	Мыши с экспериментальной астмой, получившие баротерапию
0,84 ± 0,11	12,6 ± 1,22	2,6 ± 0,14

Примечание: использование сетки (палетки) на электроннограмме при снятии морфометрических параметров по А.С. Якубов, В.А. Кац, 1984.

Для кортикотропцитов аденогипофиза у описываемых животных мы также получили данные, свидетельствующие об их активации. Клетки увеличиваются в размерах, становятся более отростчатыми. У них гипертрофируются комплекс Гольджи, ка-

нальцы эндоплазматической сети, митохондрии. Секреторные гранулы с характерной электронноплотной сердцевиной локализуются как в области пластинчатого комплекса Гольджи, так и линейно вблизи плазматической мембраны. Количество секреторных гранул у данных мышей по сравнению с нелечеными животными уменьшается, что свидетельствует об активной экстррузии секреторного материала.

У этой группы экспериментальных животных, по данным морфометрического анализа, установлено возрастание функционирования коры надпочечников не только по сравнению с нелечеными мышами, но и по сравнению с интактными животными. Увеличивается протяженность клубочковой и пучковой зон коры надпочечников (табл. 2). Эти наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях гипобаротерапии происходит выраженная активизация ГГКС как в части синтеза гормонов, так и в части их выведения в кровь с последующим усилением стероидогенеза в кортикоцитах надпочечников.

Таблица 2

Протяженность (мкм) зон коры надпочечников у экспериментальных животных

	Клубочковая зона	Пучковая зона	Сетчатая зона
Интактные мыши (контроль)	47,6 ± 0,8	157,8 ± 11,2	38,8 ± 8,1
Мыши с моделью астмы без баротерапии	32,1 ± 1,2	102,2 ± 2,3	42,1 ± 4,1
Мыши с моделью астмы, получившие баролечение	51,8 ± 1,8	124,8 ± 4,1	41,0 ± 3,8

Бароадаптация вызывает в определенной степени понижение воспалительных реакций в бронхолегочной системе мышей. Данный метод коррекции умеряет сосудистую реакцию и экстравазацию плазмы, предотвращая деструктивные изменения в клетках и тканях. При этом величина периваскулярных полиморфно-клеточных, плазмодитарных инфильтратов уменьшается, хотя и не ликвидируется полностью. Важно отметить, что в этих условиях в слизистой оболочке бронхов отмечается тенденция к уменьшению суммарного числа эозинофильных лейкоцитов (табл. 3).

Анализируя полученные нами результаты исследования, мы можем сделать определенное заключение о том, что воспроизведение модели экспериментальной

бронхиальной астмы с развитием персистирующего аллергического воспаления в бронхах, происходит на фоне нарушений адаптивных реакций двух важнейших регуляторных систем: ГГНС и ГГКС, а именно на фоне разбалансировки процессов продукции и высвобождения нейросекрета в крупноклеточных ядрах гипоталамуса, а также на фоне признаков морфологической редукции коры надпочечников, несмотря на явное усиление активности кортикотропцитов. Более того, мы берем на себя ответственность утверждать, что сами эти нарушения представляют собой значимые патогенетические механизмы в развитии экспериментальной бронхиальной астмы.

Таблица 3

Плотность эозинофилов в собственной пластинке слизистой оболочки внутрилегочных бронхов

Интактные животные	Мыши с экспериментальной астмой без баролечения	Мыши с экспериментальной астмой, получившие баролечение
2,3 ± 0,8	31,6 ± 2,2	12,4 ± 0,7

Лечение животных в условиях гипобарокамеры приводило к регрессии ультраструктурных признаков повреждения аксонов НСК, наблюдаемых у нелеченных мышей. Это проявляется в том, что соотношение количества пептидергических гранул и «пустых» пузырьков приближается к таковому, характерному для интактных мышей. Этот показатель важен, ибо он свидетельствует об установлении в ГГНС адекватных условий для процессов синтеза нейrogормонов (как в части продукции, так и в высвобождении).

При воздействии ПГГС установлено возрастание функционирования коры надпочечников не только по сравнению с нелечеными мышами, но и по сравнению с интактными животными. Увеличивается протяженность клубочковой и пучковой зон коры надпочечников. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что в условиях гипобаротерапии происходит выраженная активизация ГГКС как в части синтеза гормонов, так и в части их выведения в кровь с последующим усилением стероидогенеза в кортикоцитах надпочечников.

Таким образом, воздействие прерывистой гипоксической стимуляции приводило у экспериментальных животных не только к уменьшению степени эозинофильной воспалительной реакции в слизистой бронхов, регрессии активации органов иммунной

системы, но и нормализации функционирования основных регуляторных нейроэндокринных систем.

Список литературы

1. Акмаев И.Г., Гриневич В.В. Нейроиммуноэндокринология гипоталамуса – М.: Медицина, 2003. – 165 с.
2. Вытрищак В.В. Эндокринные и иммунные аспекты формирования клинических вариантов бронхиальной астмы, возможности рациональной терапии: дис. ... д-ра мед. наук. – 1993.
3. Патоморфологические изменения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных бронхиальной астмой, погибших в астматическом статусе / А.А. Григоренко, С.А. Степанов, Н.Л. Ушакова, И.Ю. Макаров, С.Н. Рошин, О.П. Чижиков // Архив патологии. – 2002. – №2. – С. 7–10.
4. Ландышев Ю.С. Бронхиальная астма: (нейроэндокринная система, иммунитет, клиника, диагностика, лечение) // М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Гос. образоват. учреждение высш. проф. образования Амур. гос. мед. акад. – Благовещенск: Изд-во АГМА, 2006. – 169 с.
5. Лев Н.С. Нейропептиды и другие нейрогуморальные регуляторы в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №2. – С. 19–23.
6. Мишук В.П., Ландышев Ю.С. Суточные ритмы эндокринной и дыхательной систем у больных бронхиальной астмой. – Благовещенск: Амурская государственная медицинская академия. – 2005. – 112 с.

7. Поленов А.Л. Прямое действие гипоталамических нонапептидных нейрогормонов (ННГ) на секреторную функцию эндокринных желез // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии. – 1991. – С. 45–46.

8. Стадников А.А. Роль гипоталамических нейропептидов во взаимодействиях про- и эукариот: структурно-функциональные аспекты. – Екатеринбург: УрО РАН, 2001. – 243 с.

9. Buske-Kirschbaum A. Kristin von Auer, Silke Krieger, Stefan Weis Blunted Cortisol Responses to Psychosocial Stress in Asthmatic Children: A General Feature of Atopic Disease? // Psychosomatic Medicine – 2003. – №65. – P. 806–810.

10. Corticotropin-releasing hormone deficiency allergen-induced airway inflammation in a mouse model of asthma / E.S. Silverman, D.T. Breault, J. Vallone, S. Subramanian, A.D. Yilmaz, S. Mathew // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Oct; 114(4). – P. 747–754.

Рецензенты:

Железнов Л.М., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии человека ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России, г. Оренбург;

Молдавская А.А., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Астраханской государственной медицинской академии, г. Астрахань.

Работа поступила в редакцию 20.05.2011.