

УДК 612.82: 612.398.192: 616.24-001: 616-092.9

*Е. В. Шамсиева, С. А. Лукина, М. Р. Тимофеева***ВЛИЯНИЕ ДИСБАЛАНСА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ
ДОРСАЛЬНОГО ГИППОКАМПА НА АКТИВНОСТЬ
АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГОВ И СУРФАКТАНТ ЛЕГКИХ**ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России,
г. Ижевск, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования. В работе проведен анализ метаболизма липидов сурфактанта и фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов при дисбалансе нейромедиаторных систем дорсального гиппокампа. **Материалы и методы.** Экспериментальным крысам-самцам билатерально по стереотаксическим координатам микроинъекцировали L-глутамат и ГАМК в дорсальный гиппокамп. Исследования включили определение фракций липидов сурфактанта (метод тонкослойной хроматографии), общих фосфолипидов и их поверхностно-активных свойств (метод Вильгельми), активности фосфолипазы, оценку эндопульмональной цитограммы, фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. **Результаты.** Установлено, что интрацеребральное введение L-глутамата сопровождалось увеличением фосфолипидов в составе сурфактанта за счет «инертных» фракций фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола и низко-активной фракции фосфатидилэтаноламина на фоне снижения интенсивности фосфолипазного гидролиза и способности макрофагов к фагоцитозу. Введение ГАМК в дорсальный гиппокамп привело к перераспределению фракций фосфолипидов в сторону уменьшения фосфатидилхолина сурфактанта и увеличения доли лизофосфатидилхолина в условиях активации фосфолипазы и фагоцитарной активности макрофагов. **Заключение.** Дисбаланс глутамат- и ГАМКергической систем гиппокампа оказывает разнонаправленное влияние на состав липидов сурфактанта, на способность альвеолярных макрофагов к фагоцитозу и характеризуется ухудшением поверхностно-активных свойств легких.

Ключевые слова: гиппокамп, глутамат, ГАМК, сурфактант, макрофаги, легкие

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Шамсиева Елена Владимировна

volcs-forever@mail.ru

Дата поступления 16.10.2022 г.

Образец цитирования:

Шамсиева Е.В., Лукина С.А., Тимофеева М.Р. Влияние дисбаланса нейромедиаторных систем дорсального гиппокампа на активность альвеолярных макрофагов и сурфактант легких. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2022, Том 19, №4, с. 412–420, DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-412-420

Введение

Система внешнего дыхания наряду с процессами газообмена выполняет ряд нереспираторных функций. В частности, являясь «экзогенным фильтром», легкие осуществляют защитную функцию, включая в реализацию иммунного ответа клетки бронхоассоциированной лимфоидной ткани и альвеолярные макрофаги, которые являются важнейшим связующим звеном в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета. Наряду с фагоцитозом, они обеспечивают продукцию цитокинов (IL-1, IL-4, IL-10), простагландинов (PGE₂), TGF-β, оксида азота (NO) в ответной реакции на процесс воспалительного каскада в легких [1]. Другой функцией макрофагов является участие в катаболизме фосфолипидов выстилающего альвеолярного комплекса за счет высокой фосфолипазной активности с образованием лизосоединений и жирных кислот [2, 3]. В свою очередь, лизофосфатидилхолин, а также белки сурфактанта SP-A и SP-D в его составе, оказывают модулирующее влияние на фагоцитарную

и пролиферативную активность альвеолярных макрофагов [4, 5]. Наряду с участием в формировании механизмов органной резистентности, сурфактант обеспечивает стабильность респираторного отдела альвеол. Основными его компонентами, определяющими поверхностно-активные свойства, являются фосфолипиды, на долю которых приходится до 90–95% состава сурфактанта [6, 7]. Контроль метаболизма липидов сурфактанта осуществляется нейроэндокринными влияниями, в том числе с участием лимбических структур мозга, нейронная организация которых отличается высокой конвергентной и дивергентной емкостью, множеством афферентных и эфферентных проекций. Это обеспечивает участие структур не только в межсистемной координации, регуляции висцеральных функций, но и включает в систему контроля иммунных процессов в организме. Известно, что одной из центральных структур нейроиммунорегуляции и нейроиммуномодуляции является гиппокамп [8]. Установлено, что его дисфункция сопровождается развитием сурфактантопатии, изменением иммунного статуса, а дисбаланс серотонинергической, дофаминергической медиации гиппокампа влияет на иммунный ответ [9, 10]. Поскольку лимбические структуры мозга и гиппокамп часто вовлекаются в нейрпатологические процессы, а основой функционирования нейронных ансамблей структуры является глутаматергическая и ГАМКергическая медиация, целью исследования стало изучение фракционного состава фосфолипидов сурфактанта, его поверхностно-активных свойств и фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов при дисбалансе глутаматергической и ГАМКергической медиаторных систем дорсального гиппокампа.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на белых нелинейных крысах-самцах с исходной массой 200–220 г, содержащихся в стандартных условиях вивария, в соответствии с этическим кодексом по проведению медико-биологических исследований. Животных наркотизировали этиламиналом натрия в дозе 50 мг/кг (внутрибрюшинно). Моделирование дисбаланса медиаторных систем мозга осуществляли путем билатерального введения медиаторов в область дорсального гиппокампа (HP) через микроканюли, имплантированные в трепанационные отверстия по стереотаксическим координатами атласа мозга крысы P=2,1, L=2,5, V=3,5 (G.Paxinos, C.Watson, 1998). В первой опытной группе (n=14) животным интрацеребрально вводили L-глутаминовую кислоту (L-Glutamic acid, Switzerland, Fluka) в дозе 20 мкМ в 1 мкл 0,9% раствора натрия хлорида через день в течение двух недель. Крысам второй группы (n=14) по аналогичной схеме — ГАМК (γ -aminobutyric acid, Acros) в дозе 40 нмоль в 1 мкл 0,9% раствора натрия хлорида. Контрольную группу (n=14) составили ложнооперированные животные с введением эквивалентного объема раствора 0,9% натрия хлорида интрацеребрально (ОАО «Дальхимфарм»). После завершения эксперимента проводили морфологический контроль локализации канюлей в структуре мозга, а также производили торакотомию, извлекали сердечно-легочный комплекс и получали бронхоальвеолярные смывы (БАС) путем трехкратного лаважа легких изотоническим раствором натрия хлорида. Изучали поверхностную активность сурфактанта методом Вильгельми-Ленгмюра, измеряя статистическое, минимальное и максимальное поверхностное натяжение (ПН) в цикле сжатия-растяжения монослоя сурфактанта от 20 до 100% площади кюветы, с последующим расчетом индекса стабильности альвеол (ИС) по J. Clements. Метаболизм липидов альвеолярного комплекса оценивали по содержанию общих фосфолипидов (ФЛ), холестерина (Хол, (диагностикум Холестерин-11/21/31–Витал, СПб)), активности фосфолипазы А₂, фракционному составу фосфолипидов [11]. Липиды экстрагировали смесью Бюра для определения общих фосфолипидов или реактивом Фолча для анализа их фракционного состава [12]. Разделение фосфолипидов по фракциям производили методом восходящей хроматографии в тонком слое силикагеля. Хроматограммы проявляли парами йода с анализом проб на денситометре «Сорбфил» (Россия). Денситограммы обрабатывали в программе «Sorbfil TLC Videodensitometer» и определяли процентное соотношение фосфатидилхолина (ФХ), лизофосфатидилхолина (лизоФХ), сфингомиелина (Сф), фосфатидилэтаноламина, фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, фосфатидной кислоты; рассчитывали индексы ФХ/лизоФХ и ФХ/Сф. Из клеточной взвеси, полученной после центрифугирования БАС, готовили мазки, которые окрашивали по Романовскому-Гимзе. Анализировали клеточный состав по эндопульмональной цитограмме. Фагоцитарную активность альвеолярных макрофагов оценивали по поглощению частиц монодисперсного латекса (диаметр 1,4–1,5 мкм) с расчетом фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе SPSS 19 for Windows. Для

проверки на нормальность использовался графический, статистический метод оценки Шапиро-Уилка. Для определения достоверности различий между несколькими независимыми группами использовались однофакторный дисперсионный анализ и критерий Краскела-Уоллиса. Для определения достоверности различий между двумя группами применяли непарный t-критерий Стьюдента и непараметрический двусторонний U-критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнили с помощью вычисления коэффициента ранговой корреляции Пирсона (r_p), Спирмена (r_s). Количественные результаты, имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$), непараметрические — в виде медианы, межквартильных интервалов (25–75 процентиля): Me (Q1 – Q3). Часть данных показана в относительных единицах (%). При проверке нулевых гипотез статистически достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

Результаты исследования

Сравнение показателей контрольной и двух экспериментальных групп методом однофакторного дисперсионного анализа и критерием Н — Kruskal-Wallis выявило межгрупповые различия переменных, характеризующих состояние сурфактантной системы и показателей фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов. При дальнейшем межгрупповом сопоставлении исследуемых параметров было выявлено, что введение L-глутамата в область дорсального гиппокампа сопровождалось увеличением содержания фосфолипидов сурфактанта в 3,7 раза ($p=0,001$), снижением холестерина — в 1,4 раза ($p=0,028$) и увеличением индекса ФЛ/Хол в 5,6 раз ($p=0,001$) в сравнении с контрольной группой (табл. 1). На фоне повышения глутаматергической медиации дорсального гиппокампа изменение метаболизма липидов сурфактанта сопровождалось снижением активности фосфолипазы A₂ в 2,8 раз ($p=0,001$) в сравнении с контролем. Сопряженность процессов фосфолипидного гидролиза и метаболизма фосфолипидов в исследовании подтвердилась наличием положительной корреляционной связи между активностью фермента и уровнем фосфатидилхолина — основной фракции сурфактанта ($r_s=0,84$, $p=0,018$). При анализе спектра альвеолярных фосфолипидов был выявлен фракционный дисбаланс (рис. 1). Он характеризовался снижением относительного содержания фосфатидилхолина на 21% ($p=0,001$) и сфингомиелина на 4% ($p=0,001$), фракций с высокой поверхностной активностью. Выявлено увеличение абсолютного и относительного содержания фракций лизофосфатидилхолина, обладающего детергентным действием на сурфактант, фосфатидилэтаноламина и фосфатидной кислоты (табл. 2). Изменения в метаболизме липидов сурфактанта оказали влияние на функциональные характеристики выстилающего комплекса альвеол. В опытной группе на фоне интрацеребрального введения глутамата наблюдалось ухудшение поверхностно-активных свойств сурфактанта, о чем свидетельствовало увеличение минимального поверхностного натяжения ($p=0,026$), уменьшение статического ($p=0,006$) и максимального поверхностного натяжения ($p=0,001$) БАС и снижение показателя индекса стабильности альвеол ($p=0,001$). При изучении эндопульмональной цитограммы определили увеличение доли нейтрофилов в 2,6 раз ($p=0,001$) в ее составе, содержание лимфоцитов и макрофагов было сопоставимо с контрольными значениями. Фагоцитарная активность макрофагов при усилении глутаматергической медиации дорсального гиппокампа понизилась, о чем свидетельствует уменьшение фагоцитарного числа в 1,9 раза ($p=0,001$) относительно контроля. В условиях введения L-глутамата появились корреляционные связи между содержанием нейтрофилов бронхоальвеолярных смывов и поверхностным натяжением статическим ($r_p=-0,876$, $p=0,001$) и максимальным ($r_p=-0,805$, $p=0,005$), что косвенно отражает участие клеточных факторов врожденного иммунитета и продуктов их активации в изменении свойств выстилающего комплекса альвеол.

Исследования показали, что усиление ГАМКергической медиации дорсального гиппокампа не отразилось на количественном содержании общих фосфолипидов и холестерина в составе сурфактанта легких. Однако при анализе фосфолипидного спектра было установлено значительное уменьшение (на 41%) фосфатидилхолина — основной фракции, определяющей его поверхностную активность ($p=0,001$). Одновременно увеличилось содержание лизофосфатидилхолина ($p=0,001$), сфингомиелина ($p=0,001$), фосфатидилинозитола ($p=0,028$) и фосфатидной кислоты ($p=0,001$) (табл. 2, рис. 1).

Таблица 1

Показатели сурфактанта легких и клеточного состава бронхо-альвеолярного лаважа при введении глутамата и ГАМК в область дорсального гиппокампа

Table 1

Indicators of lung surfactant and cellular composition of broncho-alveolar lavage with the introduction of glutamate and GABA into the region of the dorsal hippocampus

Показатели/ Indicators	Контроль/ control (n=14); M±m	Глутамат в НР/ glutamate (n=14); M±m	ГАМК в НР/GABA (n=14); M±m
Фосфолипиды, мкмоль/г/ Phospholipids, μmol/g	145,81±4,01	541,56±29,45***	163,79±7,41
Холестерин, мкмоль/г/ Cholesterol, μmol/g	52,24±2,94	38,35±5,25*	54,41±4,13
ФЛ/Хол, усл. ед./PL/Chol, с. у.	2,82±0,13	15,97±1,78***	3,19±0,37
Поверхностное натяжение/ Surface tension:			
статическое, мН/м/ static, mN/m;	31,48±0,3	29,64±0,51**	33,55±0,29 ***
минимальное, мН/м/ minimum, mN/m;	17,14±0,08	19,26±0,79*	20,88±0,22 ***
максимальное, мН/м/ maximum, mN/m	36,88±0,27	33,42±0,58***	36,0±0,32 *
Индекс стабильности, усл. ед./ Stability index, с. у	0,73±0,01	0,53±0,35***	0,53±0,01 ***
Фосфолипаза А2, ЕД./PLA2	35,78±2,89	12,65±0,88***	70,44±4,48***
Клеточный состав БАС/ Cellular composition of ALS (%):			
Макрофаги/ macrophages	85,77±0,38		69,13±3,82***
лимфоциты/ lymphocytes	12,02±0,34	86,4±2,92	30,63±3,9***
нейтрофилы/ neutrophils	1,46±0,24	9,8±2,64 3,8±0,41***	0,25±0,16***
Фагоцитарный индекс/ Phagocytic index, %	49,85±1,31	53,1±2,61	66,13±3,84***
Фагоцитарное число, усл. ед./ Phagocytic number, с. у	2,08±0,09	1,07±0,06***	3,18±0,34**

Примечание: n — количество крыс; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 — статистическая значимость различий относительно контроля.

Note: n is the number of rats; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 — statistical significance of differences relative to control.

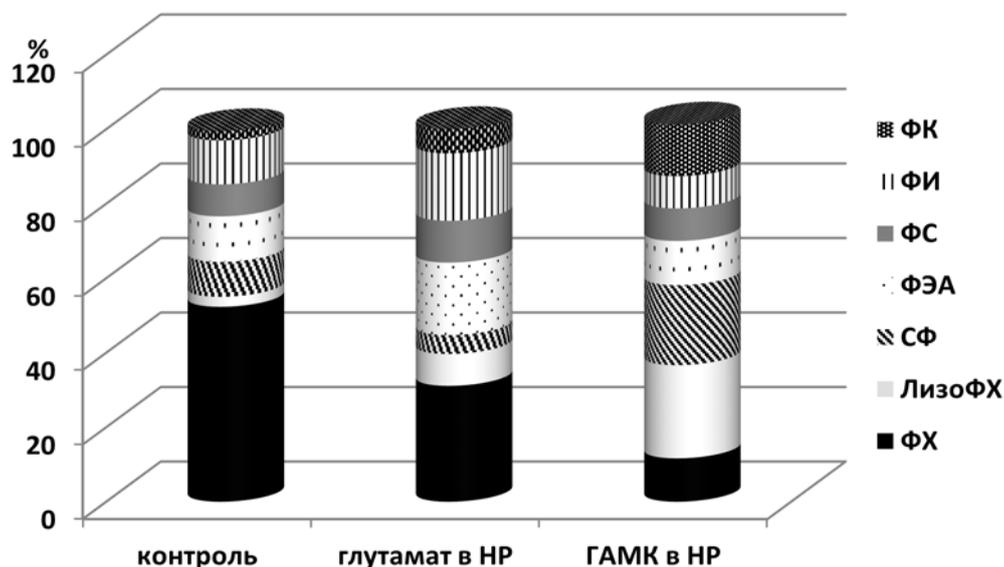


Рисунок 1. Процентное распределение фракций фосфолипидов сурфактанта при введении глутамата и ГАМК в область дорсального гиппокампа.

Примечание: ФХ — фосфатидилхолин; лизоФХ — лизофосфатидилхолин; СФ — сфингомиелин; ФЭА — фосфатидилэтаноламин; ФС — фосфатидилсерин; ФИ — фосфатидилинозитол; ФК — фосфатидная кислота.

Figure 1. Percentage distribution of surfactant phospholipid fractions upon administration of glutamate and GABA to the dorsal hippocampus.

Note: PC, phosphatidylcholine; LPC, lysophosphatidylcholine; Sph, sphingomyelin; PEA, phosphatidylethanolamine; PS, phosphatidylserine; PI, phosphatidylinositol; FA is phosphatidic acid.

Фракционный дисбаланс сопровождался инверсией коэффициента ФХ/лизоФХ ($p=0,001$) и коэффициента ФХ/Сф ($p=0,001$) в условиях детергентного действия лизосоединений на монослой сурфактанта. Было выявлено, что изменение спектра липидов сурфактанта сопровождалось интенсификацией процессов фосфолипидного гидролиза, о чем свидетельствует увеличение активности фосфолипазы A_2 в 2 раза ($p=0,001$). В условиях измененного метаболизма и фракционного дисбаланса сурфактанта изменились поверхностно-активные свойства альвеолярного выстилающего комплекса. Было выявлено увеличение статического ($p=0,001$), минимального ($p=0,001$) и максимального ($p=0,025$) поверхностного натяжения, а также снижение индекса стабильности альвеол ($p=0,001$). В составе бронхоальвеолярных смывов увеличилась доля лимфоцитов ($p=0,003$), снизилось количество нейтрофилов ($p=0,001$) и альвеолярных макрофагов ($p=0,003$). Фагоцитарная активность последних возросла, о чем свидетельствует увеличение фагоцитарного индекса ($p=0,003$) и фагоцитарного числа ($p=0,012$).

Таблица 2
Показатели фракционного состава фосфолипидов сурфактанта при введении глутамата и ГАМК в область дорсального гиппокампа

Table 2
Fractional composition of surfactant phospholipids after administration of glutamate and GABA to the region of the dorsal hippocampus

Фракции альвеолярных фосфолипидов/ Fractions of alveolar phospholipids	Контроль/Control Median (Q1–Q3)	Глутамат в НР/ Glutamate Median (Q1–Q3)	ГАМК в НР/GABA Median (Q1–Q3)
Фосфатидилхолин, мкмоль/г/ Phosphatidylcholine, $\mu\text{mol/g}$	74,87 (69,15-81,66)	168,24 (150,27-205,50)***	18,53 (16,17-21,15)***
Лизофосфатидилхолин, мкмоль/г/ Lysophosphatidylcholine, $\mu\text{mol/g}$	3,91 (3,0-4,74)	46,68 (35,74-51,46)***	39,4 (36,46-44,56)***
Сфингомиелин, мкмоль/г/ Sphingomyelin, $\mu\text{mol/g}$	13,6 (10,19-16,19)	27,65 (16,43-31,98)*	34,24 (30,3-38,68)***
Фосфатидилэтанолламин, мкмоль/г/ Phosphatidylethanolamine, $\mu\text{mol/g}$	17,84 (16,7-18,84)	105,91 (81,66-131,74)***	19,37 (15,22-22,51)
Фосфатидилсерин, мкмоль/г/ Phosphatidylserine, $\mu\text{mol/g}$	13,22 (10,16-13,62)	61,37 (47,87-85,77)***	13,95 (12,07-16,12)
Фосфатидилинозитол, мкмоль/г/ Phosphatidylinositol, $\mu\text{mol/g}$	16,94 (15,24-18,96)	97,37 (81,46-117,62)***	13,57 (10,52-16,44)*
Фосфатидная кислота, мкмоль/г/ Phosphatic acid, $\mu\text{mol/g}$	4,88 (3,2-5,42)	33,01 (23,53-49,14)***	21,28 (19,85-25,56)***
Индекс ФХ/лизоФХ, усл.ед./ PC/LPC index, c.u.	18,93 (15,66-27,45)	3,75 (2,96-4,24)***	0,49 (0,43-0,51)***
Индекс ФХ/Сф, усл.ед. Index PC/Sph, c.u/	5,45 (5,09-6,76)	6,88 (4,09-9,2)	0,55 (0,47-0,59)***
Индекс ФХ/Сф, усл.ед. Index PC/Sph, c.u/	5,45 (5,09-6,76)	6,88 (4,09-9,2)	0,55 (0,47-0,59)***

Примечание: n – количество крыс; * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ — статистическая значимость различий относительно контроля.

Note: n is the number of rats; * $p<0.05$; ** $p<0.01$; *** $p<0.001$ — statistical significance of differences relative to control.

Обсуждение результатов

Полученные нами результаты выявили разнонаправленные изменения в метаболизме сурфактанта и состоянии неспецифической резистентности легких в условиях дисбаланса глутамат- и ГАМК-Кергической медиаторных систем дорсального гиппокампа. Введение L-глутамата вызвало усиление синтетических процессов в метаболизме фосфолипидов и одновременное угнетение процессов катаболизма на фоне сниженной ферментативной активности фосфолипазы A_2 . Выявленное увеличение абсолютного содержания фосфолипидов произошло в большей степени за счет «инертных» липидов (фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола) и фракции с низкой поверхностной активностью — фосфатидилэтанолламина. Накопление липидов данных фракций в условиях дисбаланса глутаматергической системы гиппокампа может свидетельствовать о вовлечении в метаболический цикл дополнительного пути синтеза фосфатидилхолина — 3-х ступенчатом метилировании фосфатидилэтанолламина. Несмотря на интенсификацию синтеза фосфолипидов сурфактанта, не произошло сопряженного

повышения активности альвеолярных макрофагов, являющихся основным источником фосфолипазы А₂, и обеспечивающим эффективный катаболизм основных компонентов выстилающего комплекса альвеол, напротив, отмечалось уменьшение фагоцитарного числа, кроме того, в лаважной жидкости возросла доля нейтрофилов. Полагают, что изменения клеточного состава БАС являются отражением процессов, протекающих в легочной ткани [1, 2]. Активная миграция полинуклеаров, как известно, характерна для развития воспалительного процесса, что могло быть обусловлено снижением эффективности реакций фагоцитоза и органной резистентности.

В условиях введения ГАМК в область дорсального гиппокампа в метаболизме сурфактанта преобладающими были процессы катаболизма, усиливался фосфолипазный гидролиз. О снижении интенсивности синтетических процессов свидетельствует значительное уменьшение в его фракционном составе доли фосфатидилхолина и накопление фосфатидной кислоты — основного субстрата в биологических реакциях синтеза фосфолипидов. Увеличение активности фосфолипазы привело к увеличению фракции лизофосфатидилхолина, обладающего детергентным влиянием на монослой поверхности альвеол. Несмотря на различия в метаболизме сурфактанта, усиление как ГАМК, так и глутаматергических влияний приводило к изменению его качества и ухудшению поверхностно-активных свойств. Вместе с тем, в отличие от активации глутаматергической системы, в условиях интрагиппокампального введения ГАМК в составе лаважной жидкости увеличилась доля лимфоцитов, возросла фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов. Аналогичную активацию иммунных реакций в условиях электролитического повреждения дорсального гиппокампа наблюдали Геворкян М.М. с соавт. (2010). Иммуностимуляцию при этом авторы связывали с усилением дофаминергической медиации [10].

По данным исследований гиппокамп относится к структурам мозга с высокой концентрацией различных типов глутаматных и ГАМК-рецепторов [13, 14]. Выявленные дизрегуляторные расстройства метаболизма сурфактанта и механизмов клеточного звена врожденного иммунитета в условиях дисфункции дорсального гиппокампа, вероятно, связаны с нарушениями эффекторных влияний структуры, вызванными дисбалансом нейромедиаторных систем. Изменение условий нейротрансмиттерной передачи приводит к нарушению взаимодействия гиппокампа со структурами центральной регуляции метаболизма липидов сурфактанта легких (ядра гипоталамуса, миндаля), а также изменению нейрогуморального влияния на функциональную активность альвеолярных макрофагов.

Выводы

1. Дисбаланс нейромедиаторных систем дорсального гиппокампа приводит к разнонаправленным изменениям фагоцитарной активности альвеолярных макрофагов: её повышению при усилении ГАМК-ергической медиации и угнетению реакций фагоцитоза при интрацеребральном введении глутамата.
2. Ухудшение поверхностно-активных свойств сурфактанта легких в условиях дисбаланса нейромедиаторных систем дорсального гиппокампа обусловлено усилением катаболизма липидов, увеличением лизофосфатидилхолина и дисбалансом фосфолипидных фракций при интрацеребральном введении ГАМК, угнетением фосфолипазного гидролиза и увеличением продукции минорных фракций фосфолипидов сурфактанта при усилении глутаматергических гиппокампальных влияний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Evren E., Ringqvist E., Willinger T. Origin and ontogeny of lung macrophages: from mice to humans. *Immunology*. 2020; 160(2): 126–38. DOI: 10.1111/imm.13154.
2. Ерохина М.В., Лепеха Л.Н., Бочарова И.В., Ерохин В.В. Стимулирующее влияние легочного сурфактанта на разные этапы фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов в условиях туберкулезного воспаления. *Туберкулез и болезни легких*. 2015; (6): 59–60.
3. Olmeda B., Martínez-Calle M., Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat*. 2017; 209: 78–92. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.09.008.
4. Торховская Т.И., Ипатов О.М., Захарова Т.С., Кочетова М.М., Халилов Э.М. Клеточные рецепторы к лизофосфолипидам как промоторы сигнальных эффектов (обзор). *Биохимия*. 2007; 72(2): 149–58.
5. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D. *Охрана материнства и детства*. 2016; 2 (28): 82–6.
6. Cañadas O., Olmeda B., Alonso A., Pérez-Gil J. Lipid–Protein and Protein–Protein Interactions in the

Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(10): 3708. DOI:10.3390/ijms21103708.

7. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. *Lipids Health Dis.* 2020; 19(1): 122. DOI.org/10.1186/s12944-020-01278-8.

8. Крыжановский Г.Н., Акмаев И.Г., Магаева С.В., Морозов С.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия в норме и патологии. М.: Медицинская книга; 2010.

9. Лукина С.А., Яковенко О.В. Неспецифическая резистентность и метаболические функции легких при воздействии на гиппокамп. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2010; 29(2/1):165-6.

10. Геворгян М.М., Кузнецова С.М., Альперина Е.Л. Участие дофаминовых D1– и D2– рецепторов в механизмах иммуностимуляции при разрушении дорзальной области гиппокампа. *Бюллетень СО РАМН.* 2010; 30(4): 38–40.

11. Тимофеева М. Р., Лукина С. А. Сурфактантная система и водный баланс легких при моделировании нейродегенерации и очага патологической активности в чёрной субстанции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016; 60(3): 31–5.

12. Bhawani S.A., Sulaiman O., Hashim R., Ibrahim M.N. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: A review. *Tropical J. of Pharmaceutical Research.* 2010; 9(3); 301–13. DOI: 10.4314/tjpr.v9i3.56293.

13. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R., Menniti F.S., Traynelis S.F. NMDA receptors in the central nervous system. *Methods Mol Biol.* 2017; 1677: 1–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1.

14. Pelkey K.A., Chittajallu R., Craig M.T., Tricoire L., et al. Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons. *Physiol Rev.* 2017; 97(4):1619–1747. DOI: 10.1152/physrev.00007.2017.

Авторы

Шамсиева Елена Владимировна

Аспирант

volcs-forever@mail.ru

Лукина Светлана Александровна

Доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической физиологии и иммунологии
saluk@mail.ru

Тимофеева Марина Рудольфовна

Доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической физиологии и иммунологии
martim18@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России); кафедра патологической физиологии и иммунологии
Российская Федерация, г. Ижевск, 426034, ул. Коммунаров, 281

E. V. Shamsieva, S. A. Lukina, M. R. Timofeeva

THE EFFECT OF THE IMBALANCE OF THE NEUROTRANSMITTER SYSTEMS OF THE DORSAL HIPPOCAMPUS ON THE ACTIVITY OF ALVEOLAR MACROPHAGES AND LUNG SURFACTANT

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Russian Federation

Abstract. *The purpose of the study.* The paper analyzes the metabolism of surfactant lipids and phagocytic activity of alveolar macrophages with an imbalance of the neurotransmitter systems of the dorsal hippocampus. *Materials and methods.* Male rats were microinjected with L-glutamate and GABA into the dorsal hippocampus bilaterally by stereotactic coordinates. Studies included determination of surfactant lipid fractions (thin-layer chromatography method), total phospholipids and their surface-active properties

(Wilhelmi method), phospholipase activity, evaluation of endopulmonary cytogram, phagocytic index, and phagocytic number. **Results.** It was found that the introduction of L-glutamate was accompanied by an increase in phospholipids in the surfactant due to «inert» fractions of phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and a low-active fraction of phosphatidylethanolamine against the background of a decrease in the intensity of phospholipase hydrolysis and the ability of macrophages to phagocytosis. The introduction of GABA led to redistribution of phospholipid fractions toward a decrease in phosphatidylcholine surfactant and an increase in the proportion of lysophosphatidylcholine under conditions of phospholipase activation and macrophage phagocytic activity. **Conclusions** The imbalance of the glutamate and GABAergic systems of the hippocampus has a multidirectional effect on the composition of surfactant lipids, the ability of alveolar macrophages to phagocytosis, and is characterized by the deterioration of the surface-active properties of the lungs.

Keywords: hippocampus, glutamate, GABA, surfactant, macrophages, lungs

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Elena V. Shamsieva

volcs-forever@mail.ru

Received 16.10.2022

For citation:

Shamsieva E.V., Lukina S.A., Timofeeva M.R. The effect of the imbalance of the neurotransmitter systems of the dorsal hippocampus on the activity of alveolar macrophages and lung surfactant. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2022, Vol. 19, no. 4, pp. 412–420. DOI: 10.22138/2500-0918-2022-19-4-412-420 (In Russ)

REFERENCES

1. Evren E., Ringqvist E., Willinger T. Origin and ontogeny of lung macrophages: from mice to humans. *Immunology*. 2020; 160(2): 126–38. DOI: 10.1111/imm.13154.
2. Erokhina M.V., Lepekha L.N., Bocharova I.V., Erokhin V.V. Stimulating effect of pulmonary surfactant on different stages of the phagocytic function of alveolar macrophages under conditions of tuberculous inflammation. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2015; (6): 59-60. (in Russ.).
3. Olmeda B., Martínez-Calle M., Pérez-Gil J. Pulmonary surfactant metabolism in the alveolar airspace: Biogenesis, extracellular conversions, recycling. *Ann Anat*. 2017; 209: 78-92. DOI: 10.1016/j.aanat.2016.09.008.
4. Torkhovskaya T.I., Ipatova O.M., Zakharova T.S., Kochetova M.M., Khalilov E.M. Cellular receptors for lysophospholipids as promoters of signaling effects (review). *Biokhimiya*. 2007; 72(2): 149–58. (in Russ.).
5. Zhuravleva L.N. Lung surfactant and pathogenetic role of surfactant proteins SP-A and SP-D. *Okhrana materinstva i detstva*. 2016; 2 (28): 82-6. (in Russ.).
6. Cañadas O., Olmeda B., Alonso A., Pérez-Gil J. Lipid–Protein and Protein–Protein Interactions in the Pulmonary Surfactant System and Their Role in Lung Homeostasis. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(10): 3708. DOI:10.3390/ijms21103708.
7. Agudelo C.W., Samaha G., Garcia-Arcos I. Alveolar lipids in pulmonary disease. A review. *Lipids Health Dis*. 2020; 19(1): 122. DOI.org/10.1186/s12944-020-01278-8.
8. Kryzhanovskiy G.N., Akmaev I.G., Magaeva S.V., Morozov S.G. Neuroimmunoendocrine interactions in normal and pathological conditions. M.: Meditsinskaya kniga; 2010. (in Russ.).
9. Lukina S.A., Yakovenko O.V. Nonspecific resistance and metabolic functions of the lungs when exposed to the hippocampus. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2010; 29(2/1):165-6. (in Russ.).
10. Gevorgyan M.M. Kuznetsova S.M., Al'perina E.L. The participation of dopamine D1– and D2–receptors in the mechanisms of immunostimulation in the destruction of the dorsal hippocampus. *Byulleten' SO RAMN*. 2010; 30(4): 38–40. (in Russ.).
11. Timofeeva M.R., Lukina S.A. Surfactant system and water balance of the lungs in modeling neurodegeneration and a focus of pathological activity in the substantia nigra. *Patologicheskaya fiziologiya i e'ksperimental'naya terapiya*. 2016; 60(3): 31–5. (in Russ.).

12. Bhawani S.A., Sulaiman O., Hashim R., Ibrahim M.N. Thin-layer chromatographic analysis of steroids: A review. *Tropical J. of Pharmaceutical Research*. 2010; 9(3); 301–313. DOI: 10.4314/tjpr.v9i3.56293.
13. Hansen K.B., Yi F., Perszyk R., Menniti F.S., Traynelis S.F. NMDA receptors in the central nervous system. *Methods Mol Biol*. 2017; 1677: 1–80. DOI: 10.1007/978-1-4939-7321-7_1.
14. Pelkey K.A., Chittajallu R., Craig M.T., Tricoire L., et al. Hippocampal GABAergic Inhibitory Interneurons. *Physiol Rev*. 2017; 97(4): 1619–1747. DOI: 10.1152/physrev.00007.2017.

Authors

Elena V. Shamsieva

Postgraduate student, specialty «Pathological physiology»

volcs-forever@mail.ru

Svetlana A. Lukina

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology and Immunology

saluk@mail.ru

Marina R. Timofeeva

Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology and Immunology

martim18@yandex.ru

Izhevsk State Medical Academy

(FGBOU VO IGMA of the Ministry of Health of Russia)

281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034. Russian Federation