

Р. О. КАРАПЕТЯН, Т. Х. МАРУКЯН, Г. А. САРИБЕКЯН, А. А. ГАЛОЯН

ОБ УЧАСТИИ ХОЛИНОРЕАКТИВНЫХ СУБСТАНЦИЙ МОЗГА
В ИНГИБИРУЮЩЕМ ВЛИЯНИИ 16-МЕТИЛ-9- α -ФТОР-
ПРЕДНИЗОЛОНА (ДЕКСАМЕТАЗОНА) НА ОСЬ ГИПОТАЛАМУС-
ГИПОФИЗ-НАДПОЧЕЧНИКИ

Установлено, что в ответ на самые различные вредоносные воздействия организм адаптируется с помощью нейрогуморальных, нейроэндокринных механизмов — система гипоталамус-гипофиз-надпочечники подключает цепь неспецифических реакций, приводящих к образованию и выбросу из гипоталамуса в аденогипофиз гормонов, стимулирующих биосинтез и выход АКТГ из гипофиза в общую циркуляцию. При этом в надпочечниках резко уменьшается содержание аскорбиновой кислоты, а в крови, оттекающей из надпочечников, содержание кортикостероидов заметно увеличивается [1, 12].

Представляет общебиологический интерес выяснение нейрохимических, нейрофизиологических механизмов включения этой реакции.

Известно, что кортикостероиды по принципу обратной связи (длинная обратная связь) ингибируют эту неспецифическую реакцию, по-видимому, оказывая влияние на уровне гипоталамуса.

Наиболее выраженным таким эффектом обладает дексаметазон-синтетический аналог преднизолонa. Как известно, дексаметазон ингибирует выход АКТГ из гипофиза в кровь, вероятно, задерживая поступление релизинг гормона из гипоталамуса в аденогипофиз. Введение его животным различными путями непосредственно в обе доли аденогипофиза по 1 мкг на долю [11], внутривенно и внутрикаротидно, внутрибрюшинно [7], приводит к резкому снижению уровня АКТГ в плазме крови, аналогично изменению, наступающему у гипофизэктомированных животных [8].

При введении дексаметазона (300 мкг/кг) происходит полная блокада реакции коры надпочечников на подкожное введение формалина и на хирургическую травму. Уровень кортикостероидов в периферической крови животных снижается примерно в два раза по сравнению с контрольным. Известно, что этимизол ослабляет угнетение системы гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников, вызванное дексаметазоном [5]. Однако до настоящего времени не известны биохимические механизмы как образования и выброса из мозга в аденогипофиз АКТГ-релизинг гормона, так и ингибирующего влияния кортикостероидов и дексаметазона. Дексаметазон снижает [6] в гипоталамусе запасы норадрен-

лина, который является необходимым звеном в процессах активации гипоталамо-гипофизарной системы. Предполагается, что в механизме дексаметазоновой блокады в гипоталамо-гипофизарной системе принимают участие адренэргические структуры гипоталамуса. Выяснение этих вопросов может внести ясность на некоторые стороны механизмов адаптации.

Долгие годы одним из нас на основании биологических исследований развивалось положение о том, что в образовании и выделении нейросекреторных гормонов гипоталамо-нейрогипофизарной системы важную роль играют холинореактивные системы мозга [1].

В предыдущем исследовании [2] нам удалось показать их роль в механизме выделения из мозга в кровь нейрогормонов, регулирующих тонус коронарных сосудов [3]. В настоящем исследовании мы задались целью выяснить, участвуют ли холинореактивные системы мозга в осуществлении действия дексаметазона.

Методика исследования. Опыты проводили на крысах весом 100—200 г под нембуталовым наркозом (3—4 мг на 100 г веса). КоА, ареколин и прозерин вводили внутрицистернально и внутрикаротидно из расчета мкг на 100 г веса животного:

КоА	— 0,5 — 1,0
ареколин	— 1,0 — 1,5
прозерин	— 1,0 — 1,5

Контролем служили те животные, которым вместо препарата вводили физиологический раствор. Препараты растворяли в физиологическом растворе.

Дексаметазон вводили внутрибрюшинно из расчета 25 мкг на 100 г веса животного [9]. Через 4 час. после введения дексаметазона и нембуталового наркоза внутрицистернально и внутрикаротидно вводили препараты.

До введения препаратов и через 30 мин после введения из v. jugularis брали кровь для определения в ней глюкозы и после быстрого обезглавливания животного отделяли оба надпочечника, гомогенизировали их в 4 мл 2,5%-ной метафосфорной кислоте. Далее гомогенат центрифугировали в течение 20—30 мин со скоростью 4000 об/мин и в надосадочной жидкости определяли количество аскорбиновой кислоты йодометрическим методом Мосинже [10]. Количество глюкозы в крови определяли по методу Хагедорна-Ненсена в модификации Дюмазера [4].

Результаты и обсуждение. При введении физиологического раствора количество аскорбиновой кислоты в правом и левом надпочечниках не подвергается заметным изменениям (табл. 1). Ареколин, КоА и про-

Таблица 1

Изменение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках (мг/%) контрольных крыс при внутрицистернальном и внутрикаротидном введении физиологического раствора

Внут р и ц и с т е р н а л ь н о		В н у т р и к а р о т и д н о	
правый	левый	правый	левый
$465 \pm 5,93$ (8)	$455 \pm 9,59$ (8)	$482 \pm 9,63$ (8)	$479 \pm 11,50$ (8)

Таблица 2

Изменение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках (мг/%) крыс при внутрицистернальном и внутрикаротидном введении ареколина, коэнзима—А и прозерина

Ареколин				Ареколин на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
386 $\pm$ 7,04 (8) p>0,001	380 $\pm$ 7,15 (8) p>0,001	357 $\pm$ 7,09 (9) p>0,001	348 $\pm$ 4,15 (9) p>0,001	514 $\pm$ 11,93 (7) p>0,001	508 $\pm$ 13,09 (7) p>0,001	469 $\pm$ 11,72 (10) p>0,001	416 $\pm$ 13,4 (16) p>0,001
Коэнзим—А				Коэнзим—А на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
362 $\pm$ 3,68 (10) p>0,001	371 $\pm$ 5,24 (10) p>0,001	383 $\pm$ 11,06 (8) p>0,001	361 $\pm$ 9,6 (8) p>0,001	527 $\pm$ 6,97 (9) p>0,001	513 $\pm$ 5,26 (9) p>0,001	510 $\pm$ 6,16 (10) p>0,001	536 $\pm$ 6,51 (10) p>0,001
Прозерин				Прозерин на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
331 $\pm$ 8,89 (9) p>0,001	333 $\pm$ 10,3 (9) p>0,001	369 $\pm$ 6,28 (8) p>0,001	365 $\pm$ 8,38 (8) p>0,001	482 $\pm$ 11,02 (9) p>0,001	469 $\pm$ 9,69 (9) p>0,001	462 $\pm$ 7,51 (11) p>0,001	471 $\pm$ 7,48 (11) p>0,001

Таблица 3

Изменение количества глюкозы в крови у крыс при внутрицистернальном и внутрикаротидном введении коэнзима
—А, ареколина и прозерина на фоне дексаметазона

Коэнзим А				Коэнзим А на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
$100 \pm 1,36$ (13)	$121 \pm 2,31$ (13) $p > 0,001$	$110 \pm 1,36$ (8)	$127 \pm 1,93$ (8) $p > 0,001$	$107 \pm 2,89$ (9)	$121 \pm 2,51$ (9) $p > 0,001$	$101 \pm 0,71$ (10)	$110 \pm 0,82$ (10) $p > 0,001$
Ареколин				Ареколин на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
$106 \pm 2,83$ (8)	$126 \pm 3,44$ (8) $p < 0,001$	$114 \pm 3,69$ (9)	$131 \pm 2,12$ (9) $p < 0,001$	$105 \pm 0,95$ (7)	$109 \pm 2,04$ (7) $p < 0,1$	$105 \pm 0,46$ (10)	$108 \pm 0,82$ (10) $p < 0,001$
Прозерин				Прозерин на фоне дексаметазона			
внутрицистернально		внутрикаротидно		внутрицистернально		внутрикаротидно	
правый	левый	правый	левый	правый	левый	правый	левый
$112 \pm 3,4$ (9)	$146 \pm 10,1$ (9) $p < 0,01$	$106 \pm 3,83$ (8)	$120 \pm 4,91$ (8) $p < 0,05$	$99 \pm 2,23$ (9)	$102 \pm 1,38$ (9) $p < 0,2$	$109 \pm 3,05$ (11)	$112 \pm 2,79$ (11) $p < 0,2$

зерин при внутрицистернальном и внутрикаротидном введении заметно уменьшают количество аскорбиновой кислоты в обоих надпочечниках у крыс (табл. 2). При введении их на фоне действия дексаметазона количество аскорбиновой кислоты в обоих надпочечниках не только не уменьшается, но и имеет некоторую тенденцию повышаться по сравнению с контрольным уровнем, которая особенно заметной становится при нембуталовом наркозе на фоне дексаметазона.

Эти данные свидетельствуют о том, что действия ареколина, КоА и прозерина на ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники осуществляются путем усиления выброса кортикотропинстимулирующего фактора гипоталамуса и что выделение (вероятно и синтез) кортикотропинстимулирующего фактора гипоталамуса осуществляется, по-видимому, холинореактивными субстанциями мозга. Ареколин является М-холинотиметиком, а прозерин и КоА, по-видимому, действуют подобным образом, так как оба способствуют увеличению уровня ацетилхолина в мозгу.

Важно было выяснить также влияние ареколина, КоА и прозерина на углеводный обмен на фоне дексаметазона.

Изменения количества глюкозы в крови у контрольных крыс при введении физиологического раствора не наблюдается. Ареколин, КоА и прозерин в указанных дозах вызывают гипергликемию при введении внутрицистернально и внутрикаротидно (табл. 3).

Как видно из таблицы, при введении препаратов на фоне дексаметазона только КоА проявляет эффект на углеводный обмен (при внутрицистернальном введении). Прозерин и ареколин уже не вызывают изменения количества глюкозы в крови.

Таким образом, рецепторами, ответственными за сдвиги в содержании аскорбиновой кислоты в надпочечниках и глюкозы в крови под влиянием ареколина и прозерина, по-видимому, являются М-холинорецепторы, которые сами играют роль в процессах выделения кортикотропинстимулирующего фактора. КоА, вероятно, действует иными механизмами. С другой стороны, эти данные свидетельствуют о том, что в механизме действия дексаметазона на гипоталамо-гипофизарную систему принимают участие холинореактивные субстанции мозга.

Полученные результаты указывают на важное значение холинореактивных субстанций мозга в образовании и выделении кортикотропинстимулирующего фактора.

Институт биохимии
АН АрмССР

Поступило 29.V 1972 г.

Ռ. Ղ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ Թ. Խ. ՄԱՐՈՒՔՅԱՆ, Գ. Ա. ՍԱՐԻՔԵԿՅԱՆ, Ա. Ա. ԳԱԼՈՅԱՆ

ՈՒՂԵՂԻ ԽՈՒՐՆՈՒԵԱԿՏԻՎ ՍՈՒՐՍՏԱՆՑԻԱՆԵՐԻ ՄԱՍՆԱԿՑՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՀԻՊՈԹԱԼԱՄԱ-ՀԻՊՈՖԻԶՈ-ՄԱԿԵՐԻԿԱՄՆԱՅԻՆ ԱՌԱՆՑՔԻ ՎՐԱ 16-ՄԵԹԻԼ
9-ՖՏՈՐՊՐԵԴԵՆԻԶՈԼՈՆԻ (ԴԵԿՍԱՄԵՏԱԶՈՆԻ) ՃՆՇՈՂ
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՄԵՆԱՆԻԶՄՈՒՄ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Հետազոտության նպատակն է ցույց տալ ուղեղի խորինոռեակտիվ սուբստանցիաների մասնակցությունը դեկսամետազոնի ազդեցության մեխանիզմում:

Փորձերը ցույց են տվել, որ արեկուլիկ, կոէնզիմ-Ա-ի և պրոզերինի ներփորոքային և ներքնեռակային ներարկման դեպքում մակերիկամներում ասկորբինաթթվի քանակը խիստ պակասում է, իսկ արյան գլյուկոզայի մակարդակը բարձրանում:

Մինչդեռ դեկսամետազոնի ֆոնի վրա վերը նշված նյութերի ներարկումը ալլևս չի իջեցնում ասկորբինաթթվի քանակը մակերիկամներում և չի փոփոխում գլյուկոզայի մակարդակը արյան մեջ, բացի կոէնզիմ Ա-ից, որը պահպանում է իր հիպերգլիկեմիկ էֆեկտը:

Ստացված տվյալները վկայում են, որ դեկսամետազոնի ազդեցության մեխանիզմում մասնակցում են ուղեղի խորինոռեակտիվ սուբստանցիաները:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Галоян А. А. Некоторые проблемы биохимии гипоталамической регуляции, «Айастан», Ереван, 1965.
2. Галоян А. А., Алексанян Р. А., Карапетян Р. О. Вопросы медицинской химии, 17, 3, 1972.
3. Оганян М. В., Галоян А. А., Карапетян Р. О. Биологический журнал Армении, XXV, 1, 1972.
4. Петрункина А. М. Практи. биохимия, Медгиз, 2, 209, 1961.
5. Сапронов Н. С. Бюлл. exper. биологии и медицины, 6, 58, 1971.
6. Эскин И. А., Шедрина Р. Н. Бюлл. exper. биологии и медицины, 9, 16, 1971.
7. Arimura A., Bowers C. Y., Schally A. V., Sarto M., Miller M. C. Endocrinology, 85, 2, 1969.
8. Gavazzi G. G., Mangili G., Martini L. Peccile Actualites Endocrin., 3, 169, 1962.
9. Fraschini F., Mongili G., Motta M., Martini L. Endocrinology, 75, 765, 1964.
10. Mosinger B. et al. Physiologia Bohemoslovenica, 8, 490, 1959.
11. Russel S. M., Dhariwal A. P. S., McCann S. M., Yates F. E. Endocrinology, 85, 3, 1969.
12. Selye H., Bayusz E. orv Hetil, 101, 145, 1960 (Hun.).