

симый К⁺ канал, активируемый электрондонорной системой, функционально связан с мембранными редокс-компонентами и регулируется степенью востановленности электронтранспортной цепочки эритроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльханбян А. В. Биол. журн. Армении, 40, 205—209, 1987.
2. Гюльханбян А. В. Биол. журн. Армении, 42, 25—31, 1989.
3. Мендлер Д. Биохимия. Пер. с англ., 2. М., 1980.
4. Alvarez J., Garcia-Sanchez J., Herreros B. Biochim. Biophys. Acta, 771, 23—27, 1981.
5. Brossmer R., Bohn B. FEBS Lett., 42, 116—118, 1974.
6. Bruder G., Bretscher A., France W. W., Jarash E. D. Biochim. Biophys. Acta, 600, 739—755, 1980.
7. Crane F. B., Löw H. FEBS Lett., 69, 153—156, 1976.
8. Fahlau R., Grygorczyk R., Fuhrmann G. F., Schwarz W. Biochim. Biophys. Acta, 978, 37—42, 1989.
9. Fuhrmann G. F., Schwarz W., Kersten R., Sdun H. Biochim. Biophys. Acta, 820, 223—234, 1985.
10. Garcia-Sanchez J., Sanchez A., Herreros B. Biochim. Biophys. Acta, 556, 118—130, 1979.
11. Gyulxhandanyan A. V. Studia biophys. 133, 113—122, 1989.
12. Heibel R. P., Shatev O., Foker W., Rank B. H. Biochim. Biophys. Acta, 892, 8—16, 1986.
13. Heller K. B., Poser B., Haest C. W. M., Deuticke B. Biochim. Biophys. Acta 777, 107—116, 1984.
14. Maridonneau I., Braquet P., Garay R. P. J. Biol. Chem., 258, 3107—3113, 1983.
15. Sanchez A., Garcia-Sanchez J., Herreros B. FEBS Lett., 10, 65—68, 1980.
16. Solloz M. Trends in Biochim. Sci., 9, 309—312, 1984.
17. Stocks J., Dormandy T. L. Br. J. Haematol., 20, 95—111, 1971.
18. Vuokila P. T., Hassinen I. E. Biochem. J., 219, 339—344, 1988.

Поступило 16.IV 1990 г.

Биол. журн. Армении. № 6.(43).1990

УДК 577.1

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГОРМОНА «С» НА ЗАХВАТ ³H-НОРАДРЕНАЛИНА СРЕЗАМИ СЕРДЦА КРЫСЫ ПРИ БЛОКАДЕ РЕЦЕПТОРОВ

Р. О. КАРАПЕТЯН, Т. В. ПОПОВА, М. Ш. МУРАДЯН, А. А. ГАЛОЯН
Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

НС усиливает захват ³H-норадrenalина различными частями срезов сердца. Под влиянием НС при предварительной блокаде рецепторов только нейрональный ингибитор кокаин активирует захват амина во всех частях сердца, т. е. наблюдается миомышечный захват. Активация захвата ³H-нор-

Сокращения: НС—нейрогормон «С», НА—норадrenalин, ЭГТА—этиленгликоль-тетрауксусная кислота, ПП—пропранолол, ФА—фентоламин, Кок—кокаин, ДМИ—десметилпиперазин, ИзПНА—изопропилнорадrenalин, НТ—налтрексон, Н—налоксон, Атр—атропин, Ам—амизл.

адреналина под влиянием НС + Кок. по-видимому, связана с участием в регуляции функционального и метаболического обмена медиатора в нейроне.

Ներշնչումն «С»-ի արտի տարրեր նախաձեռնում ուժեղացնում է β 1-նորադրենալինի կլանումը: ՆԱ-ի ուժեղացնող ազդեցությունը առկա է հոգիանով նախաձեռնելով կլանման բլոկադայի դեպքում: Որտե՞ր բոլոր նախաձեռնում ուժեղացնում է աժիկի կլանումը՝ նկատվում է միոմկանային կլանումը:

Ըստ երևույթի, աժիկի կլանման ուժեղացումը ՆԱ-ի և բլոկատորների ազդեցության ներքո կարելի է դիտել ներշնչում մեղրատորի ֆունկցիանալ և մետաբոլիկ փոխակերպման կարգավորումով:

Neurohormone "C" (NC) increases the uptake of H^3 -noradrenaline (NA) by different parts of heart slices, under NC influence at preliminary blockade of receptors only neuronal inhibitor, kokain activates amine uptake in all parts of the heart, that means we notice a myomuscular uptake. The largest activation of H^3 -NA uptake under NC + Kok influence, probably, takes place because of its participation in the regulation of neuronal metabolism of mediators in the neuron.

Нейрогормон «С» — норадреналин — блокада рецепторов

Нейрогормон «С» оказывает значительное метаболическое влияние на различные органы, в особенности на сердце, участвуя в регуляции активности фосфорилазы, гексокиназы и ферментов цикла Кребса [1]. По данным экспериментальных и клинических исследований, НС может также служить эффективным средством при лечении ряда спазматических болезней сердца [2, 3]. Сердце является органом-мишенью для НС, а последний в свою очередь является ингибитором фосфодиэстеразной активности [4].

Первые окончания обладают способностью почти немедленно захватывать продукты их секреции. Поэтому транспорт может быть двухсторонним феноменом в нервных окончаниях. В этих процессах — как в мобилизации, так и транспорте в обоих направлениях — важную роль играют электролиты [7]. Показано, что захват норадреналина (циркулирующего) происходит в большей степени в тканях с богатой симпатической иннервацией, таких, как сердце [8]. Нейроны, которые выделяют норадреналин, обладают специфической транспортной системой, способной транспортировать НА из внешней среды внутрь нейрона. Подобные системы имеются в нейронах, содержащих серотонин и дофамин. В холинергических нейронах имеется система захвата для предшественника — холина [9].

Нами показано, что НС (0,02–0,1 мЕ/мл) проникает через плазматическую мембрану клетки, высвобождая Ca^{2+} из внутриклеточных резервуаров, в результате чего повышается внутриклеточный уровень Ca^{2+} , приводящий к инактивации Ca^{2+} -канала. В присутствии ЭГТА ингибиторный эффект НС на Ca^{2+} -ток резко снижается [5]. Не исключена возможность влияния НС на клеточную мембрану. Это влияние приводит к повышению чувствительности медиаторов нервной системы — норадреналину и ацетилхолину [6].

В настоящей работе представлены результаты изучения влияния НС и веществ, специфически блокирующих α - и β -адренорецепторы, хо-

адренорецепторы и рецепторы морфина, на скорость захвата ^3H -норадреналина изолированными срезами сердца.

Материал и методика. Опыты проводили на белых крысах породы вистар массой 180–200 г. Крыс оглушали электрическим током и декапитировали. Срезы правого и левого частей предсердия и желудочков сердца инкубировали в растворе Тироде, содержащем (в мМ) NaCl —153,9, KCl —4,5, CaCl_2 —2,5, MgCl_2 —1,0, NaHCO_3 —11,9, NaH_2PO_4 —1,0, глюкозу—5,5, аскорбиновую кислоту—2,8. Инкубацию проводили в течение 30 мин в камере объемом 10 мл при 37° , насыщенном кислородом. Затем в свежем растворе Тироде проводили инкубацию с ингибиторами рецепторов в течение 20 мин, после чего срезы по 30 мин инкубировали в свежем растворе Тироде в присутствии НС и ^3H -норадреналина в концентрации 0,02 мкКи/мл ($3 \cdot 10^{-9}$). По окончании инкубации срезы пятикратно промывали раствором Тироде, затем их помещали в сцинтилляционные кюветы, заливали 1 мл этилового спирта и оставляли на 16–18 часов. После этого добавляли в кюветы 10 мл сцинтилляционной жидкости, содержащей 4 г ППО (2,5-дифенилоксазол) и 100 мг ПОПОП (1,4-ди-5-фенил-2-оксазол) бензол) на 1 л толуола [10]. Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике СЛ-30 «Интертек» (Франция) с внешним стандартом, что позволило выразить захват ^3H -норадреналина в распадах в мин на 1 г ткани. В опытах был использован ^3H -норадреналин фирмы «Амершам» (Англия) с удельной активностью 8,2 Ки/ммоль.

Результаты и обсуждение. Предсердия, как и большинство органов, иннервируются длинными постганглионарными адренергическими нейронами [11] и имеют достаточно плотную симпатическую иннервацию при небольшом объеме мышечной ткани [12].

Для определения амина, на которое действует НС, был поставлен ряд опытов со срезами правых и левых предсердий и желудочками сердца. Как видно из рисунков, НС в дозе 0,2 ФДЭ Е вызывает усиление захвата амина срезами по сравнению с контролем в правом и левом предсердии на 106 и 25% соответственно, в правом и левом желудочках сердца—на 87 и 91% соответственно.

Блокада β -адренорецепторов пропранололом в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ М приводит к активации захвата амина в правом и левом предсердии на 121 и 31% соответственно. В желудочках сердца подобного эффекта не наблюдается. НС в сочетании с пропранололом снимает захват амина во всех отделах сердца, кроме правого желудочка, где захват амина составляет 36%.

Блокатор α -адренорецепторов фентоламин ($5 \cdot 10^{-7}$ М) приводит к активации захвата норадреналина во всех частях сердца, больше этот эффект выражен в правом предсердии (138%, $P > 0,001$). В сочетании с НС наблюдаемый положительный эффект также сохраняется только в срезах правого желудочка сердца.

Интерес представляют данные, полученные под влиянием ингибиторов нейронального захвата кокаина ($5 \cdot 10^{-5}$ М) и ДМИ ($5 \cdot 10^{-7}$ М) и при их сочетании с НС.

Кокаин и ДМИ—специфические ингибиторы нейронального захвата—приводят к отрицательному захвату амина срезами сердца, исключение составляет влияние ДМИ на захват амина правым предсердием, где положительный эффект составляет 51% с вероятностью $P < 0,001$. Под влиянием НС при предварительной блокаде нейронального захвата кокаином во всех частях сердца активируется захват амина: в пра-

вом и левом предсердиях на 218 и 101%, правом и левом желудочках сердца — на 142 и 235% соответственно по сравнению с кокаиновым эффектом (рис. 1—4).

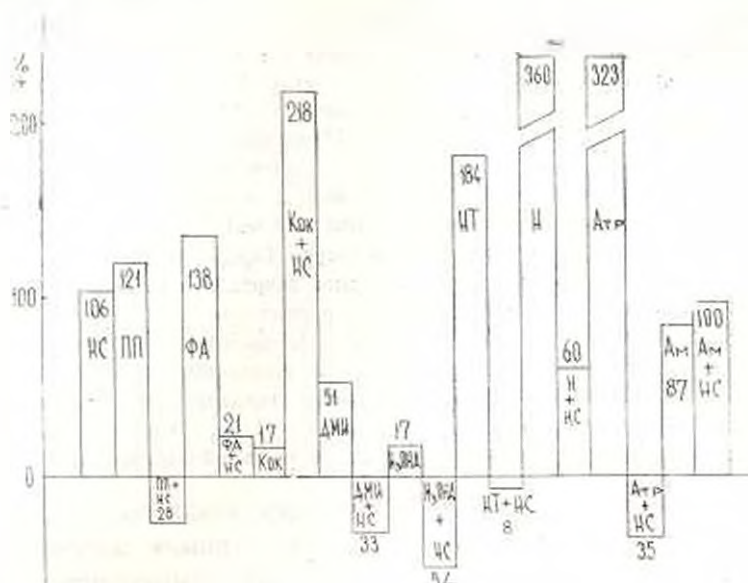


Рис. 1. Захват норадреналина-НЗ срезами правого предсердия под влиянием НС и его сочетаний с ингибиторами адрено-, морфино- и холинорецепторов. По оси ординат — отклонение от контрольных данных в %. Вероятность ингибиторов и НС приведена в сравнении с контролем, а сочетание ингибиторов + НС с результатами соответствующих ингибиторов. Средние данные 6—12 опытов.

Полученные результаты позволяют считать, что НС, снимая эффект кокаина, вместе с тем увеличивает чувствительность адренергических структур, накапливая норадреналин.

Второй блокатор нейронального захвата ДМН в сочетании с НС сохраняет свой отрицательный захват во всех частях сердца, кроме левого предсердия, где положительный захват составляет 215%. Положительный захват в правом предсердии исчезает.

Следующая серия опытов проводилась с НЗННА — ингибитором экстранейронального захвата ($5 \cdot 10^{-7}$ М), который сам не поглощается нейронами и вызывает отрицательный захват, эта же тенденция сохраняется при сочетании с НС.

Характер действия блокаторов рецепторов морфина налтрексон ($0,3 \cdot 10^{-8}$ М) и налоксон ($0,39 \cdot 10^{-8}$ М) на отделы сердца неодинаков. Если в левом желудочке сердца их стимулирующее действие с НС суммируется, то в правом этот эффект снижается. Налтрексон стимулирует захват амина в правом предсердии, а левом же оказывает отрицательное воздействие. Но в сочетании с НС этот стимулирующий эффект в правом предсердии отрицательный, а в левом стимулирование составляет (—) 39 до 155%.

Представляют особый интерес данные, полученные с литиками хо-
линорецепторов — амизилом ($0,29 \cdot 10^{-8}$ М) и атропином ($0,15 \cdot 10^{-8}$ М),
которые вызывают во всех частях сердца положительный захват. Ис-

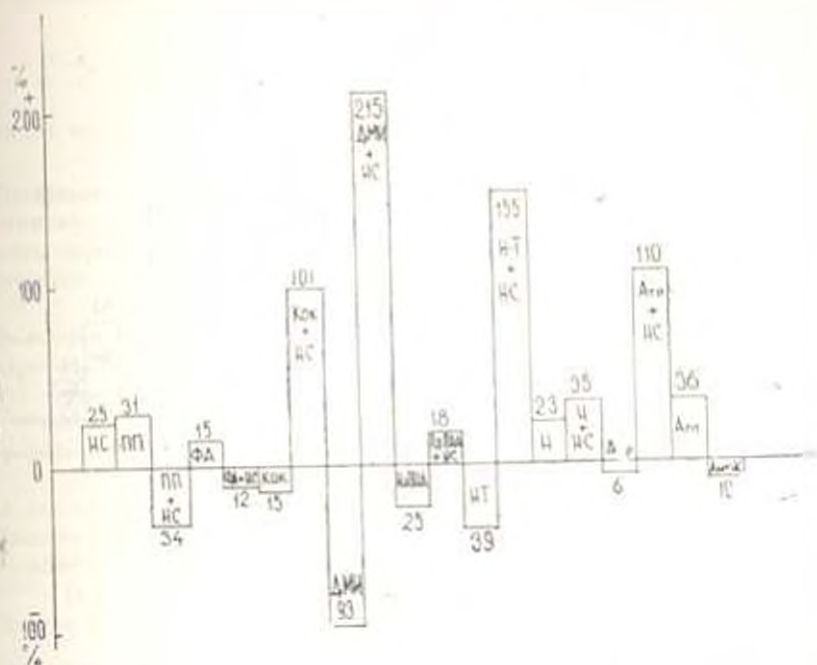


Рис. 2. Захват норadreалина H^3 срезами левого предсердия под влиянием HC. Обозначения на рис 2—4 те же, что на рис 1.

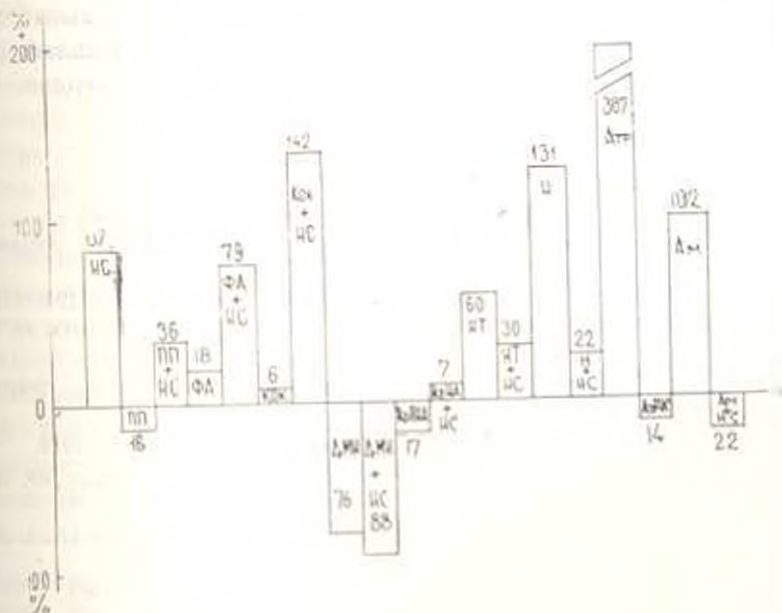


Рис. 3. Захват норadreалина H^3 срезами правого желудочка сердца под влиянием HC

ключение составляет лишь левое предсердие, где влияние атропина от-
рицательное. В сочетании с HC указанные вещества вызывают отрица-

тельный захват. Исключение составляют эффект с амизилом в правом предсердии, где он суммируется и доходит до 100% ($P < 0,02$) и в левом предсердии с атропином, где он равен 110% ($P < 0,01$).

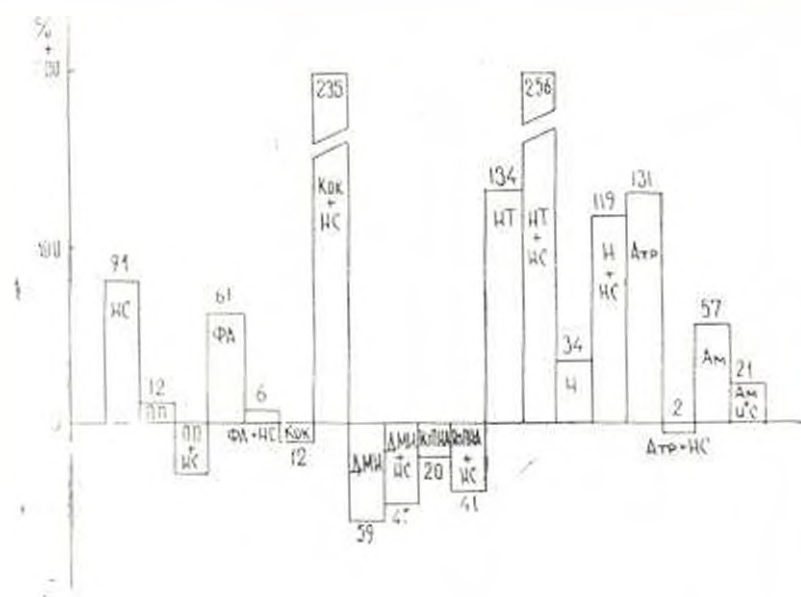


Рис. 1. Захват норадрепалина-113 срезами левого желудочка сердца под влиянием НС.

Полученные в настоящей работе результаты позволяют считать, что действие нейрого르몬а осуществляется через нейрональный захват адренорецепторов. Лишь в сочетании с кокаином НС проявляет характерный для него эффект, и органом-мишенью является сердце.

ЛИТЕРАТУРА

1. Галоян А. А., Алексанян С. С. ДАН АрмССР, 58, 3, 183—187, 1974.
2. Меликян А. А., Галоян А. А., Шерфукалова Л. Ф., Манасян Л. А., Авакян К. ДАН АрмССР, 57, 1, 58—64, 1973.
3. Давидович Э. А., Галоян А. А., Григорян А. А. ДАН АрмССР, 57, 2, 124—128, 1973.
4. Галоян А. А., Гурвич Б. Я., Погосян М. А. Вопросы биохимии мозга, 11, 89—Ереван, 1976.
5. Алексян А. Р., Своникян Р. М., Каранетян Р. О., Галоян А. А. Нейрохимия, 6, 2, 227—230, 1987.
6. Каранетян Р. О. ДАН АрмССР, 69, 2, 119—124, 1979.
7. Borydanski D. F. Advances in experimental medicine and biology, 69, 291—1975.
8. Snyder S. H. et al. New concepts in neurotransmitter regulation (A. I. Mann ed) 195—222, Plenum New York.
9. Berti F. and Shore P. A. Biochem. Pharmacol., 16, 2091—2094, 1967.
10. Conte T. I., Axelrod J. Neurochem., 18, 2061—2070, 1971.
11. Levitt M., Spector, S. J. Trends, J. Pharm. exp. thes., 14, 1965.
12. Tharmort J. C. J. Cell. Biol., 29, 155—164, 1966.

Поступило 6.VI 19