

УДК 612.826.4:612.452.018—06:629.78

РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА КАТЕХОЛАМИНОВ
В ГИПОТАЛАМУСЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ
КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

ТИГРАНЯН Р. А., КВЕТНЯНСКИ Р.

Исследования обмена катехоламинов в гипоталамусе крыс в экспериментах на биоспутниках серии «Космос» показали, что только некоторые области гипоталамуса реагируют изменением содержания катехоламинов после космического полета (главным образом *n. arcuatus*, *n. periventricularis* и *eminentia medialis*). Пониженное количество адреналина и норадреналина в этих ядрах гипоталамуса является убедительным доказательством того, что крысы в момент приземления находились в состоянии стресса.

Гипоталамус, который является главным посредником между ЦНС и эндокринной системой, богато иннервирован катехоламинергическими волокнами и содержит относительно большие количества норадреналинегрических, дофаминергических и адреналинегрических волокон [1]. Присутствие катехоламинов (КА) в гипоталамусе крыс так же, как и их точная локализация в его отдельных ядрах, в последнее время были показаны точными биохимическими методами [2—8]. Одной из важных функций КА в гипоталамусе является их участие в регуляции секреции либеринов или гормонов и, следовательно, в регуляции деятельности почти всей эндокринной системы [9—12].

Длительный космический полет сопровождается многочисленными воздействиями, которые оказывают влияние на нейроэндокринные реакции, поэтому можно было бы предположить наличие изменений метаболизма КА в гипоталамусе под влиянием космического полета.

Настоящая работа и была посвящена исследованию концентрации КА и ферментов их превращений в гипоталамусе крыс после длительных космических полетов на биоспутниках «Космос-782», «Космос-936» и «Космос-1129»; длительность пребывания крыс в условиях космического полета составила в этих экспериментах 19—19,5 суток, что равно 1/50 жизни крыс.

Материалы и методы

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар колонии СПФ (Братислава, ЧССР) с начальной массой 220 ± 5 г. Условия содержания животных на борту биоспутника были описаны Газенко и

др. [13]. Данные, полученные при исследовании летавших крыс, сравнивали с результатами исследований, проведенных на двух контрольных группах животных,—у интактных животных (виварный контроль) и у крыс в синхронном эксперименте, повторившем на Земле все условия жизни и содержания животных в полете, кроме невесомости. В экспериментах на биоспутниках «Космос-782» и «Космос-936» исследования проводили через 6—10 ч и 25—26 суток после завершения полетов. Гипоталамус выделяли сразу после декапитации животных, взвешивали, замораживали в жидким азоте и транспортировали в замороженном состоянии в лабораторию для последующего анализа; в полученных пробах определяли суммарную концентрацию КА [14], активность ферментов синтеза и распада КА: тирозин-гидроксилазы—ТГ [15], дофамин-β-гидроксилазы—ДБГ [15] и МАО [16].

В эксперименте на биоспутнике «Космос-1129» исследовали содержание КА в отдельных ядрах гипоталамуса у крыс, находившихся в условиях космического полета. Полетные животные (и животные соответствующих контрольных групп) были разделены на три группы: I группа была забита через 6—8 ч после приземления, II и III группы—через 6 суток, причем, если животные II группы с момента приземления и до их забоя никаким воздействиям не подвергались, то животные III группы сразу после приземления и на 3-и, 4-, 5- и 6-е сутки подвергались воздействию иммобилизации длительностью 150 мин (всего 5 иммобилизаций), забой крыс производили сразу же по завершении последней иммобилизации. Было изолировано из гипоталамуса 8 ядер, которые в основном содержат первые окончания моноаминоergicеских нейронов; в ядрах определяли концентрацию адреналина, норадреналина и дофамина радиоэнзиматическим методом [17, 18].

Результаты и обсуждение

Исследования, проведенные нами в эксперименте на биоспутнике «Космос-782», показали, что 19,5-суточный космический полет не вызвал изменений концентрации КА, а также активности ферментов их синтеза (ТГ и ДБГ) и распада (МАО) в гипоталамусе крыс [19].

Эксперимент, поставленный на биоспутнике «Космос-936», отличался той особенностью, что часть животных, экспонированных на нём, не была подвергнута невесомости благодаря непрерывному центрифугированию при 1 g. Такая постановка опыта позволила провести исследования по изучению адаптации организма к длительной невесомости и искусственной силе тяжести величиной 1 g. Проведенные нами исследования не выявили изменений концентрации КА у животных обеих полетных групп; активность КА-синтезирующих (ТГ и ДБГ) и КА-деградирующих (МАО) ферментов также не изменилась [20, 21]. Таким образом, проведенные на биоспутнике «Космос-936» исследования подтвердили данные, полученные на биоспутнике «Космос-782».

Изучение метаболизма КА в гипоталамусе крыс, перенесших дли-

тельный космический полет, имеет также важное значение для оценки стрессогенности продолжительного пребывания в невесомости.

При оценке стрессогенного эффекта космического полета важным является сравнение полученных результатов исследований находившихся в Космосе крыс с данными, полученными на животных, подвергнутых на Земле однократному или длительно повторяющему иммобилизационному стрессу. Если предположить, что крысы в течение космического полета находились под влиянием интенсивного хронического стресса, то после полета они бы реагировали на иммобилизационный стресс так же, как и крысы, подвергнутые продолжительно повторяющему стрессу; если же космический полет не был для них продолжительным стрессогенным импульсом, то эти крысы реагировали бы на иммобилизационный стресс после полета как животные, подвергнутые ему впервые.

В качестве модели стресса использовали иммобилизацию крыс [22]. Проведенные исследования показали [4], что концентрация КА в гипоталамусе при остром стрессе (однократная иммобилизация в течение 150 мин) значительно падала, причем это понижение было отмечено уже на 5-й мин иммобилизации и достигало максимума на 60-й мин, оставаясь на том же низком уровне и к концу иммобилизации; уменьшение концентрации КА в гипоталамусе коррелировало с повышением концентрации кортикостерона и АКТГ в плазме крови. После повторяющего стресса (иммобилизация в течение 40 дней по 150 мин) концентрация КА в гипоталамусе уже не отличалась (то есть не была пониженной) от таковой у крыс нестressedированного контроля; концентрация АКТГ в плазме при этом, хотя и уступала таковой при однократной иммобилизации, достоверно превышала контрольный уровень [4]. Следует отметить, что у повторно иммобилизованных крыс мы обнаружили значительно повышенную активность ТГ [4], которая свидетельствует о повышенном биосинтезе КА в гипоталамусе таким образом адаптированных животных.

Если вернуться к данным, полученным нами у летавших в Космосе крыс и показавшим отсутствие изменений концентрации КА и активности ферментов их синтеза и распада в гипоталамусе (биоспутники «Космос-782» и «Космос-936»), то можно заключить, что почти 20-суточное пребывание крыс в условиях космического полета не представляет интенсивного стрессогенного импульса, активирующего адренергическую систему в гипоталамусе.

Учитывая современные знания о множественности функций гипоталамуса, изучение метаболизма КА в целом гипоталамусе является менее ценным. С помощью метода изоляции отдельных ядер из гипоталамуса и других мозговых структур [23] было установлено распределение всех нейромедиаторов, которые можно в настоящее время определить, и почти всех гипоталамических ингибитирующих и рилизинг-гормонов и других биологически активных пептидов [7, 24].

Поэтому мы исследовали концентрацию норадреналина (НА) и

дофамина (ДА) в 17 областях гипоталамуса, используя чувствительный радиоизотопный метод [2]. Проведенные исследования [25] отчетливо показали разницу в концентрации НА и ДА в 17 изолированных ядрах гипоталамуса. В последующем нами было изучено влияние однократной иммобилизации (в течение 20 мин) на концентрацию НА и ДА в 17 ядрах гипоталамуса; эти исследования [4, 25] выявили достоверное снижение содержания НА в п. *ventromedialis* и п. *supraopticus*, в остальных ядрах это понижение было недостоверным, а в п. *dorsomedialis* (центральная часть) концентрация НА под влиянием 20-минутной иммобилизации достоверно повысилась. Концентрация ДА при этом достоверно снизилась в п. *arcuatus*, а в п. *dorsomedialis* (центральная часть) и особенно в п. *interstitialis stria terminalis* достоверно повысилась. При изучении влияния различных интервалов однократной иммобилизации на концентрацию НА в п. *ventromedialis* нами было показано [4, 25], что на 20-й мин иммобилизации концентрация НА достоверно снизилась, а к концу иммобилизации (180-я мин) не отличалась от исходного уровня.

Полученные данные свидетельствуют о том, что однократная иммобилизация сопровождается снижением концентрации НА в большинстве гипоталамических ядер, что согласуется с изменениями, выявленными при исследовании целого гипоталамуса. Однако при этом некоторые ядра гипоталамуса проявляют все же прямо противоположную реакцию, то есть повышение концентрации НА [4, 5].

Проведенные исследования [4] показали, что повторяемый стресс (иммобилизация 40 раз, ежедневно, в течение 150 мин) приводил к повышению концентрации НА в различных ядрах гипоталамуса—отмечено повышение концентрации НА в п. *supraopticus* и в *eminentia medialis* и значительное его повышение в п. *dorsomedialis*, п. *paraventricularis*; повышение концентрации ДА выявлялось в п. *dorsomedialis* и п. *paraventricularis*. Повторяемый стресс, по нашим данным [4], сопровождался повышением активности ДБГ (КА-синтезирующего фермента) в п. *dorsomedialis* и других ядрах. Показано также [26], что повторяемая иммобилизация приводит в большинстве изученных ядер гипоталамуса к понижению активности МАО.

Таким образом, у повторно стрессированных животных в большинстве ядер гипоталамуса отмечали увеличение концентрации КА, обусловленное их повышенным синтезом и пониженным распадом. Следует отметить, что в целом гипоталамусе концентрация КА у повторно стрессированных животных не отличалась от таковой у интактных.

Хотя концентрация адреналина (А) в гипоталамических ядрах значительно ниже, чем содержание НА или ДА [6, 8, 27], тем не менее и количество А подвергается значительным изменениям при стрессе. По нашим данным [6], при однократной 20-минутной иммобилизации происходило понижение концентрации А в п. *hypothalamus anterior* и его повышение в *eminentia medialis*, а после однократной 240-минут-

ной иммобилизации выявляется снижение концентрации А в п. *hypothalamus anterior*, п. *periventricularis*, п. *ventromedialis* и в п. *arcuatus*.

Учитывая, что каждое ядро гипоталамуса отвечает за несколько функций, метод изоляции отдельных ядер гипоталамуса (и других структур головного мозга) был модифицирован таким образом [28], чтобы разделить одно гипоталамическое ядро на несколько областей и изучить малые функциональные единицы ткани. В частности, было измерено содержание НА, ДА, А и серотонина в 17 частях п. *ventromedialis* и показано изменение количества этих медиаторов при остром стрессе [28].

Полученные данные позволяют предположить следующую схему метаболизма КА в гипоталамусе повторно стрессируемых животных— повторяемый стресс повышает содержание КА в гипоталамусе вследствие усиленного их синтеза (повышение активности ТГ и ДБГ) и, вероятно, пониженной деградации (уменьшение активности МАО). Это побудило нас провести в эксперименте на биоспутнике «Космос-1129» исследование содержания КА в отдельных ядрах гипоталамуса; при этом были получены следующие результаты.

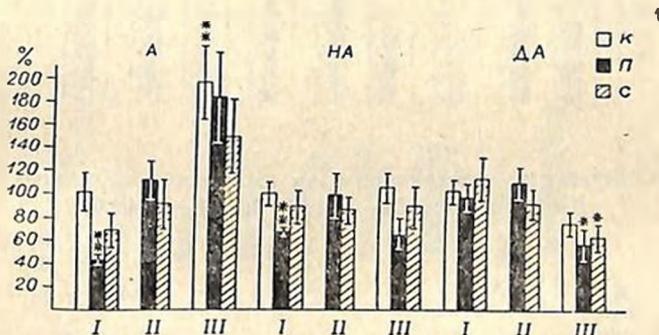


Рис. 1. Содержание катехоламинов в *eminentia medialis*. Здесь и на остальных рисунках ($n=6-7$): А—адреналин, НА—норадреналин, ДА—дофамин; К—контроль, П—полет, С—синхронный эксперимент; I—сразу после приземления, II—через 6 суток после него, III—через 6 суток после приземления у крыс, подвергнутых 5-кратной иммобилизации; на оси ординат—содержание в % от контроля. *— $p<0,05$, **— $p<0,01$ (достоверность по отношению к контролю I группы). Контроль (нг/мг): А— $1,38\pm 0,22$; НА— $34,46\pm 3,51$; ДА— $74,47\pm 8,01$

В *eminentia medialis* у животных, забитых на месте приземления, отмечалось понижение концентрации А и НА; у животных виварного контроля, подвергнутых повторяющейся иммобилизации, концентрация А повысилась, а у находившихся в полете и синхронных крыс концентрация ДА после повторяющегося стресса снизилась (рис. 1).

В п. *arcuatus* происходило снижение содержания НА у летавших животных сразу после приземления и у крыс соответствующей группы синхронного контроля; концентрация А снизилась у животных I группы синхронного контроля и находившихся в полете животных, подверг-

нутых повторному стрессу (III группа); концентрация ДА была повышенена только у животных III группы синхронного контроля (рис. 2).

В п. *ventromedialis* содержание А и ДА у животных всех обследованных групп не изменялось; содержание НА у животных III полетной группы и синхронного контроля к ней снизилось как по сравнению с интактным контролем, так и по сравнению с повторно иммобилизованными животными физиологического контроля (рис. 3).

В п. *dorsomedialis* содержание А, НА и ДА у животных всех обследованных групп оказалось неизменным, за исключением достоверного снижения концентрации ДА у крыс II группы синхронного контроля (рис. 4).

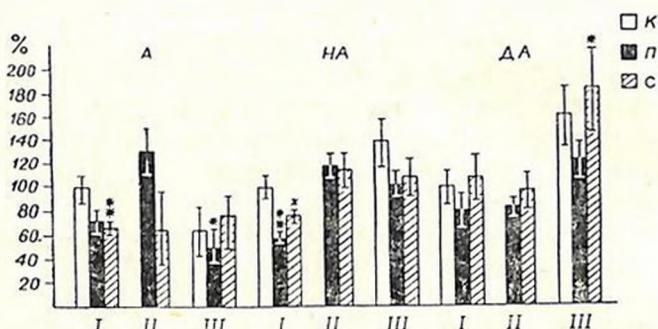


Рис. 2. Содержание катехоламинов в п. *arcuatus*. Контроль (нг/мг): А— $1,12 \pm 0,15$; НА— $37,2 \pm 3,35$; ДА— $27,4 \pm 3,51$

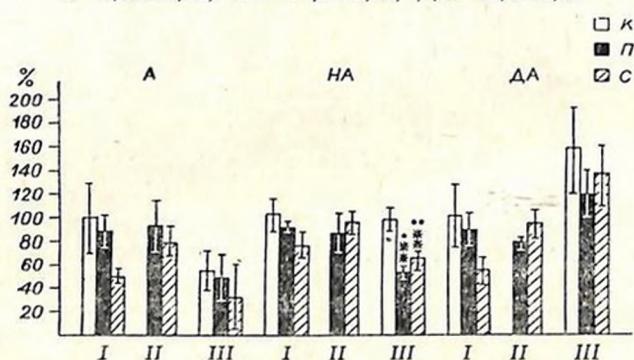


Рис. 3. Содержание катехоламинов в п. *ventromedialis*. Здесь и далее .— $p < 0,05$; ..— $p < 0,01$ (достоверность по отношению к соответствующим животным II группы). Контроль (нг/мг): А— $1,06 \pm 0,33$; НА— $22,0 \pm 2,9$; ДА— $7,0 \pm 1,8$

В п. *supraopticus* не было выявлено изменений содержания КА у животных всех исследованных групп (рис. 5).

В п. *paraventricularis* концентрация А и НА у крыс III полетной группы и синхронного контроля к ней понизилась как по сравнению с интактными животными, так и по сравнению с повторно иммобилизованными животными (рис. 6).

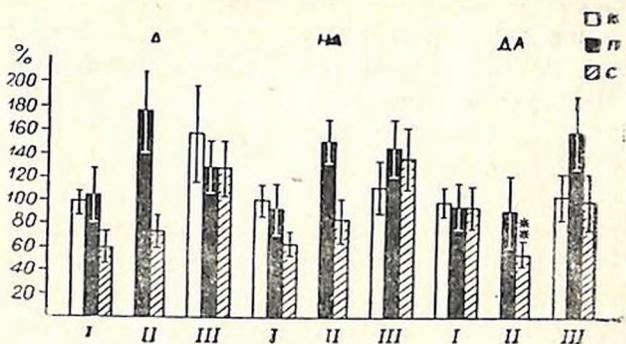


Рис. 4. Содержание катехоламинов в п. dorsomedialis. Контроль (нг/мг): А— $0,48 \pm 0,06$; НА— $19,12 \pm 2,72$; ДА— $3,85 \pm 0,46$

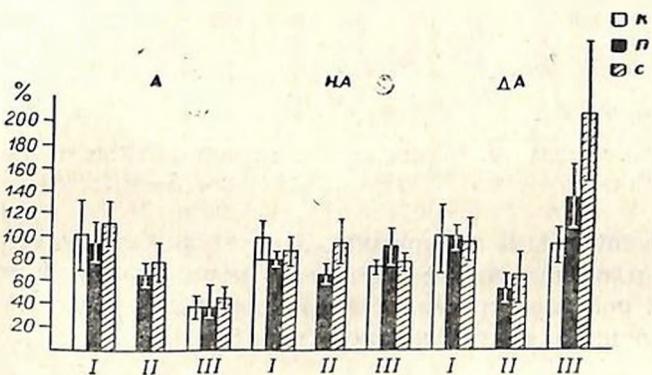


Рис. 5. Содержание катехоламинов в п. supraopticus. Контроль (нг/мг): А— $0,47 \pm 0,14$; НА— $22,4 \pm 3,70$; ДА— $2,55 \pm 0,71$

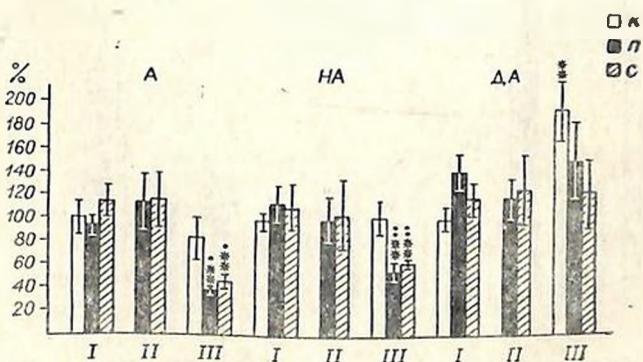


Рис. 6. Содержание катехоламинов в п. paraventricularis. Контроль (нг/мг): А— $0,65 \pm 0,11$; НА— $37,27 \pm 2,99$; ДА— $4,71 \pm 0,54$.

занными виварными животными; содержание ДА повысилось только у повторно иммобилизованных крыс виварного контроля (рис. 6).

В п. suprachiasmaticus отмечалось понижение концентрации А у

полетных животных сразу после приземления; содержание НА не изменилось, а содержание ДА повысилось по сравнению с интактным контролем у животных II полетной группы и у всех животных (полетных и контрольных) III группы (рис. 7).

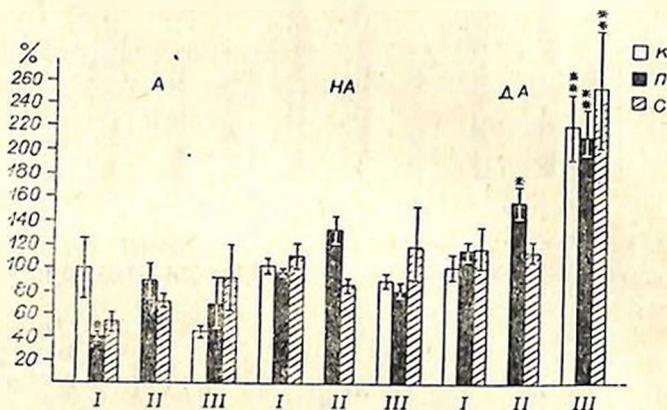


Рис. 7. Содержание катехоламинов в п. *suprachiasmaticus*. Контроль (нг/мг): А— $0,50 \pm 0,13$; НА— $20,53 \pm 1,33$; ДА— $3,84 \pm 0,41$

В п. *periventricularis* содержание А у летавших крыс сразу после приземления было сниженным; отмечалось повышение концентрации А у животных II полетной группы и повышение ДА у крыс III полетной группы и синхронного контроля к ней (рис. 8).

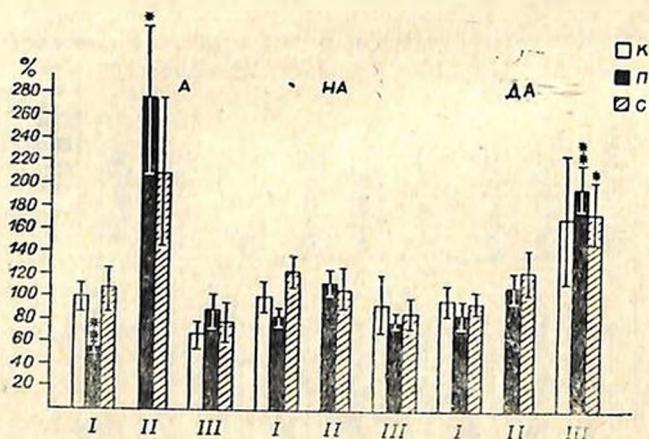


Рис. 8. Содержание катехоламинов в п. *periventricularis*. Контроль (нг/мг): А— $0,50 \pm 0,07$; НА— $38,19 \pm 5,34$; ДА— $7,69 \pm 1,07$

Таким образом, сразу после приземления было отмечено снижение концентрации НА в п. *arcuatus* и *eminentia medialis*, а также падение концентрации А в *eminentia medialis*, п. *suprachiasmaticus* и п. *periventricularis*; концентрация ДА ни в одном из 8 исследованных ядер

гипоталамуса не изменилась. В группе животных, забитой на 6-й день после приземления и не подвергавшейся воздействиям, каких-либо особых изменений в концентрации КА мы не нашли, однако, когда крысы после приземления были подвергнуты 5-кратному иммобилизационному стрессу, выявились падение концентрации НА в п. *ventromedialis* и п. *paraventricularis*, снижение концентрации А в п. *arcuatus* и п. *paraventricularis*, концентрация ДА снизилась в *eminentia medialis* и в п. *suprachiasmaticus* и п. *periventricularis*.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что только в нескольких областях гипоталамуса было найдено изменение содержания КА после космического полета, а именно, главным образом в п. *arcuatus* и п. *periventricularis* и *eminentia medialis*, в которых нами (а также и другими авторами) были обнаружены наибольшие изменения содержания КА после острого стресса. Пониженное количество А и НА в этих ядрах гипоталамуса является убедительным доказательством того, что крысы в момент приземления находились в состоянии стресса. Был ли это острый или хронический стресс? Из результатов проведенных исследований на повторно иммобилизованных крысах следует, что у таким образом адаптированных животных происходило не падение, а наоборот, повышение содержания КА в ядрах гипоталамуса. Поэтому можно предположить, что животные в течение космического полета не были подвергнуты воздействию хронического стресса, так как в ядрах гипоталамуса произошло в основном падение концентрации КА, причиной которого, по всей вероятности, является острый стресс, возникающий лишь при приземлении биоспутника.

REGULATION OF CATECHOLAMINE METABOLISM IN RAT HYPOTHALAMUS DURING SPACE FLIGHT

TIGRANIAN R. A., KVETNANSKY R.

Institute of Biomedical Problems, USSR Ministry of Health, Moscow;
Institute of Experimental Endocrinology, Centre of Physiological Sciences,
Slovak Academy of Sciences, Bratislava, Czechoslovakia

Studies of catecholamine metabolism in rat hypothalamus onboard of the biosatellites of series „Kosmos“ have indicated that in quite a few regions of hypothalamus, mainly n. *arcuatus* and *periventricularis* and *eminentia medialis*, post flight changes in the level of catecholamines had occurred. A decrease in the level of adrenaline and noradrenaline in these nuclei of hypothalamus is a convincing evidence for the view that at the moment of landing the rats suffered from stress. Most likely, a decrease in the catecholamine concentration is due to acute stress occurring during the biosatellites landing.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ungerstedt U. Acta physiol. scand., 371, 1–48, 1971.
2. Palkovits M., Brownstein M., Saavedra J. M., Axelrod J. Brain Research, 77, 138–149, 1974.
3. Palkovits M., Kobayashi R. M., Kizer J. S., Jacobowitz D. M., Kopin I. J. Neuroendocrinology, 18, 144–153, 1975.

4. Kvetňansky R., Mitro A., Palkovits M., Brownstein M., Torda T., Vigaš M., Mikulaj L.—In: Catecholamines and Stress, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Pergamon Press, Oxford, p. 39—50, 1976.
5. Kvetňansky R., Palkovits M., Mitro A., Torda T., Mikulaj L. Neuroendocrinology, 23, 257—267, 1977.
6. Kvetňansky R., Kopin I. J., Saavedra J. M. Brain Research, 155, 387—390, 1978.
7. Brownstein M. J., Palkovits M., Saavedra J. M., Kizer J. S.—In: Frontiers in Neuroendocrinology, Martini L., Ganong W. F. (eds.), Raven Press, N. Y., 4, 1—23, 1976.
8. Saavedra J. M.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Elsevier North-Holland, N. Y., p. 37—46, 1980.
9. Van Loon G. R.—In: Frontiers in Neuroendocrinology, Ganong W. F., Martini L. (eds.), Oxford University Press, N. Y., p. 209—247, 1973.
10. Ganong W. F.—In: Minireviews of the Neurosciences, Brodie B. B., Bressler R. (eds.), Pergamon Press, Oxford, p. 349—362, 1975.
11. Ganong W. F.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Elsevier North-Holland, N. Y., p. 115—124, 1980.
12. Wurtman R. J. Ibid, p. 383—391, 1980.
13. Газенко О. Г., Генин А. М., Ильин Е. А., Португалов В. В., Серова Л. В., Тигранян Р. А. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 12, 6, 43—49, 1978.
14. Coyle J. T., Henry D. T. J. Neurochem. 21, 61—67, 1973.
15. Saavedra J. M., Brownstein M., Kizer J. S., Axelrod J. Ibid, 23, 869—871, 1974.
16. Wurtman R. J., Axelrod J. J. Biochem. Pharmacol., 12, 1439—1440, 1963.
17. Da Prada M., Zurcher G. Life Sci., 19, 1161—1174, 1976.
18. Peuler J. D., Johnson G. A. Ibid, 21, 625—636, 1977.
19. Коетнянски Р., Тигранян Р. А., Торда Т., Бабушкикова Д., Яхнова Е., Калита Н. Ф., Вигаш М. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 13, 3, 24—27, 1979.
20. Macho L., Kvetňansky R., Torda T., Čulman J., Tigranjan R.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.) Elsevier North-Holland, N. Y., p. 399—408, 1980.
21. Торда Т., Коетнянски Р., Тигранян Р. А., Чулман Ю., Генин А. М. Космическая биология и авиакосмическая медицина, 15, 6, 46—48, 1981.
22. Kvetňansky R., Welse V. K., Kopin I. J. Endocrinology, 87, 744—749, 1970.
23. Palkovits M. Brain Research, 59, 419—450, 1973.
24. Palkovits M., Mezey E., Feminger A.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Elsevier North-Holland, N. Y., p. 21—29, 1980.
25. Kvetňansky R., Mitro A., Palkovits M., Vigaš M., Albrecht J., Torda T., Mikulaj L.—In: Cellular and Molecular Bases of Neuroendocrine Processes, ed. E. Endrőczi, Publishing House of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest, p. 495—512, 1976.
26. Kvetňansky R.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Elsevier North-Holland, N. Y., p. 7—18, 1980.
27. Saavedra J. M., Kvetňansky R., Kopin I. J. Brain Research, 160, 271—280, 1979.
28. Kiss A., Čulman J., Mitro A., Kvetňansky R., Palkovits M.—In: Catecholamines and Stress: Recent Advances, Usdin E., Kvetňansky R., Kopin I. J. (eds.), Elsevier North-Holland, N. Y., p. 31—36, 1980.

Институт медико-биологических
проблем МЗ СССР, Москва

Институт экспериментальной эндокринологии

Центра физиологических исследований

Словакской АН, Братислава

Поступила 15.XI 1981