



УДК 577.1

## ВЛИЯНИЕ НЕЙРОГОРМОНА «С» НА СИНТЕЗ И ЗАХВАТ [<sup>3</sup>H]НОРАДРЕНАЛИНА НАДПОЧЕЧНИКАМИ КРЫС ГАЛОЯН А. А., КАРАПЕТЯН Р. О., ПОПОВА Т. В.

Институт биохимии им. Г. Х. Буянтяна АН Армении, Ереван

Мозговой слой надпочечников, как показано многочисленными эмбриологическими исследованиями, развивается из одного источника с симпатической системой—из нейронального гребня [1]. По общему принципу все органы и ткани организма получают симпатическую иннервацию в виде конечного ее звена—постганглионарных адренергических волокон. Исключение составляет мозговой слой надпочечников, который иннервируется преганглионарными холинергическими волокнами, а сам представляет собой своеобразный аналог постганглионарных адренергических нейронов и имеет в своем составе два типа клеток, один из которых содержит адреналин, другой—норадреналин [2].

Существует определенное сходство между хромоаффинными и ганглионарными клетками надпочечников: и те и другие имеют катехоламинсодержащие гранулы (везикулы), иннервируемые преганглионарными холинергическими волокнами [3, 4], Н-холиномиметические вещества возбуждают их, а Н-холинолитики тормозят функцию этих клеток. Имеются данные о том, что в надпочечниках существуют и мускариновые рецепторы, участвующие в реализации стимулирующего влияния АХ. Никотин в больших дозах полностью снимает стимулирующего влияния АХ, остаточный эффект последнего блокируется атропином [3]; высвобождение катехоламинов из мозгового слоя надпочечников достигается также введением мускариноподобных препаратов [5].

В настоящей работе мы поставили задачу выяснить действие нейрого르몬а «С» (нС) на захват [<sup>3</sup>H]норадреналина надпочечниками крысы при предварительном применении или сочетании с нС блокаторов различных рецепторов, а также степень синтеза [<sup>3</sup>H]норадреналина и [<sup>3</sup>H]дофамина из [<sup>3</sup>H]тирозина под влиянием нС, пропранолола и фентоламина.

Опыты проводили на белых крысах линии *Vistar* массой 180—200 г. Крыс оглушали электрическим током и декапитуировали. Надпочечники инкубировали в растворе Тирода, содержащем (в мМ): NaCl—153,9, KCl—4,5, CaCl<sub>2</sub>—2,5, MgCl<sub>2</sub>—1,0, NaHCO<sub>3</sub>—11,9, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>—1,0, глюкозу—5,5, аскорбиновую кислоту—2,8 в камере объемом 10 мл при 37°, насыщенной кислородом. Захват [<sup>3</sup>H]норадреналина определяли по методу Волиной [6, 7]. Синтез катехоламинов из [<sup>3</sup>H]тирозина определяли по методу Волиной, Манухина [8, 9].

Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике SL-30 «Intertechnique» (Франция), с внешним стандартом, что позволило выразить захват [ $^3\text{H}$ ]норадреналина в распадах в мин на 1 г ткани. В опытах был использован [ $^3\text{H}$ ]норадреналин с У. А. 8,2 Ки/ммоль и [ $^3\text{H}$ ] тирозин—13,5 Ки/ммоль («Amersham», Англия).

Для того, чтобы выяснить влияние нС на синтез катехоламинов из [ $^3\text{H}$ ] тирозина в надпочечниках, была поставлена серия параллельных опытов с нС, пропранололом и фентоламином.

Блокада  $\alpha$ -адреноблокатором—фентоламином—в концентрации  $5 \cdot 10^{-7}$  М приводит к активации синтеза норадреналина на 171%, дофамина—на 250%. Захват норадреналина при этом увеличивается на 246% ( $p < 0,001$ ).

$\beta$ -Адреноблокатор—пропранолол—в тех же концентрациях усиливает синтез норадреналина на 73%, захват—на 122%, а синтез дофамина—на 105% (таблица). В надпочечниках нС усиливает захват и синтез аминов. Так, например, в значительно меньших концентрациях нС ( $10^{-10}$ — $10^{-9}$  М) захват норадреналина увеличивает на 348% ( $p > 0,001$ ), синтез—230% ( $p < 0,01$ ), а дофамина—на 323% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем. В сочетании с нС вызывает снижение захвата аминов (рисунок).

Таблица

Влияние нейротормона «С», пропранолола и фентоламина на синтез катехоламинов из [ $^3\text{H}$ ]тирозина в надпочечниках крыс (счет/мин/г;  $n=6$ )

Соединения	[ $^3\text{H}$ ]норадреналин	%*	[ $^3\text{H}$ ]дофамин	%*
Контроль	8717 ± 1250		15989 ± 144	
Пропранолол, $5 \cdot 10^{-7}$ М	15112 ± 2523 $p < 0,05$	73	32634 ± 1444 $p < 0,01$	105
Фентоламин, $5 \cdot 10^{-7}$ М	23597 ± 4633 $p < 0,01$	171	56020 ± 7357 $p < 0,01$	250
Нейротормон «С» 0,2 ФДЭ. Е	28777 ± 3070 $p < 0,01$	230	67627 ± 11046 $p < 0,01$	323

Примечание. % изменения по сравнению с контролем.

Интерес представляют данные, полученные под влиянием ингибиторов нейронального захвата кокаина ( $5 \cdot 10^{-5}$  М) и десметиламирамина (ДМИ;  $5 \cdot 10^{-7}$  М), а также в сочетании их с нС. Кокаин и ДМИ как специфические ингибиторы нейронального захвата действуют по-разному. Кокаин активрует захват амина на 254%, а ДМИ ингибирует его. Как видно, нС заметно конкурирует с кокаином. Если кокаин увеличивает захват норадреналина, то в сочетании с нС захват снижается до 86%. Блокадой множественных форм рецепторов (или общего для всех рецепторов звена) можно объяснить небольшую активность нС, увеличивающую захват норадреналина надпочечниками. С одной стороны, нС усиливает захват норадреналина, с другой стороны, увеличивает чувствительность различных медиаторов к рецепторам.

Ингибитор экстранейронального захвата изопропиланорадреналин (ИЗПНА) ( $5 \cdot 10^{-7}$  М) вызывает усиление захвата амина на 251% ( $p > 0,001$ ), в сочетании с нС эффект снижается до 17%.

Блокаторы рецепторов морфина палтрексон ( $0,3 \cdot 10^{-8}$  М) и па-

локсон ( $0,39 \cdot 10^{-8}$  М), влияющие на общее звено, по характеру действия разные. Налоксон стимулирует захват амина на 102% ( $p < 0,01$ ), налтрексон—лишь на 16%. Но в сочетании с иС этот стимулирующий эффект сохраняется с налтрексоном, который захват амина доводит до 200% ( $p < 0,001$ ). По-видимому, иС блокирует общее звено для всех рецепторов ко всем агонистам, тем самым как бы дублируя эффект блокаторов, создавая условия для экономного расхода медиаторов и выполнения тех или иных физиологических процессов. Эффект сочетания иС с налтрексоном можно, по-видимому, объяснить тем, что налтрексон связывается не теми рецепторами, с которыми связывается налоксон или, что с этими рецепторами не взаимодействует иС.

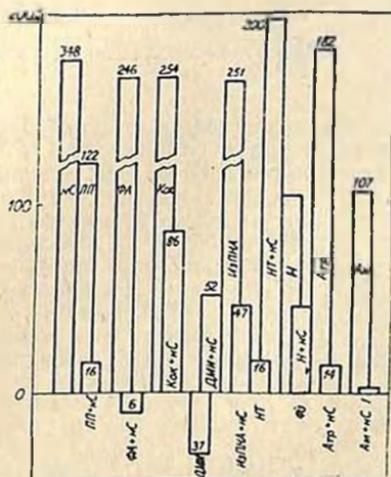


Рис. Захват [ $^3\text{H}$ ]норадреналина в надпочечниках под влиянием нейрогормона «С» и его сочетаний с ингибиторами адрено-, морфо- и холинорецепторов. иС—нейрогормон «С», ПП—пропранолол, ФА—фентоламин, Кок—кокаин, ДМИ—десметилмиртамин, ИзПНА—изопропил-норадреналин, НТ—налтрексон, Н—наллоксон, Атр—атропин, Ам—амизл. По оси ординат—отклонение от контрольных данных в %

Представляют особый интерес данные, полученные с литиками холинорецепторов:

М), которые вызывают стимулирование захвата норадреналина на 182 и 107% соответственно ( $p < 0,001$ ). В сочетании с иС наблюдается понижение захвата, что позволяет считать, что при сочетании с указанными блокаторами рецепторов, нейрогормон препятствует их

захвату надпочечниками. При захвате норадреналина в различных органах нС действует как бы противоположно, скорее регулируя этот процесс, то есть нС действует подобно блокаторам.

Вероятно, действие нС обусловлено влиянием посредством специфических рецепторов на клеточную мембрану, которое приводит к повышенной чувствительности встроенных в нее рецепторов к специфическим медиаторам и, возможно, активации транспортных систем.

## THE EFFECT NEUROHORMONE C ON SYNTHESIS AND UPTAKE OF [<sup>3</sup>H]NORADRENALINE BY RAT ADRENALS

GALOYAN A. A., KARAPETYAN R. O., POPOVA T. V.

Institute of Biochemistry, Academy of Sciences of the Armenia, Yerevan

Neurohormone C (nC) in the concentration of 0.2 PDE E increases the uptake and synthesis of catecholamines. Blockers of various receptors ( $\alpha$ - and  $\beta$ -adrenergic receptors, cholinergic receptors and morphine) stimulate the uptake of [<sup>3</sup>H]noradrenaline but to a lower extent than nC. When nC is given in combination with various blockers of these receptors, the effect is prevented with the exception of Naltrexone which increases the uptake of amines by 200%. Neurohormone C probably has specific receptors on cell membranes of adrenals and stimulates the sensitivity of these receptors to agonists creating conditions for the economical consumption of the transmitters. The effect of nC+Naltrexone combination can be explained by the circumstance that nC probably does not interact with morphine receptors blocked by Naltrexone.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Смиттен Н. А. Симпато-адреналовая система в фило- и онтогенезе позвоночных, Наука, М., 1972.
2. *Fatima A.* Distribution of adrenaline, noradrenaline, acetylcholinesterase and non-specific esterases in the adrenal medulla of some mammals, Helsinki, 1962.
3. *Feldberg W., Minz B. J.* *Physiol.*, v. 81, p. 286—304, 1934.
4. *Dale H. H.* Acetylcholine as a chemical transmitter of the effects of nerve impulses. The William Henry Welch Lectures. 1939 —Reprinted in Dale H. H. *Adventures in physiology*. L3, p. 611, 1965.
5. *Dauglas W. W., Foinser A. M.* *Nature* v. 208 № 5015, p. 1102—1103, 1965.
6. *Волина Е. В.* Проблемы эндокринологии, т. 23, № 1, с. 87—90, 1977.
7. *Волина Е. В.* Физиол. журн. СССР, т. 64, № 1, с. 118—121, 1978.
8. *Волина Е. В., Манухин Б. Н.* Физиол. журн. СССР, т. 61, № 4, с. 569—574, 1975.
9. *Манухин Б. Н., Волина Е. В., Мелентьева А. А.* Физиол. журн. СССР, т. 63, № 1, с. 79—84, 1977.

Поступила 1.11.1990