

А. А. Галоян

К механизму влияния гистамина на выделение адренокортикотропного гормона аденогипофизом

(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 22/II 1962)

Через систему гипоталамус-нейрогипофиз осуществляется регуляция эндокринных функций организма высшими этажами центральной нервной системы. Многие вопросы, касающиеся природы химических агентов, образуемых в гипоталамо-гипофизарной системе, а также факторов, стимулирующих гормонопоез аденогипофиза, остаются не решенными. Не известны механизмы образования и выделения так называемого CRF (фактора, освобождающего кортикотропин) в гипоталамусе. Однако многочисленные экспериментальные данные показывают, что самые разнообразные агенты, вызывающие состояние напряжения (stress), изменяют количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках, что свидетельствует об участии CRF в процессах адаптации. Уменьшение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках под влиянием нейрогуморов наблюдал Газентини и де Поли (1). Каковы биохимические механизмы, лежащие в основе влияния нейрогуморов на систему гипоталамус—аденогипофиз—надпочечники, в настоящее время трудно ответить.

За последние годы нами накоплен большой фактический материал, свидетельствующий о том, что между нейрогуморальными агентами, столь богато представленными в гипоталамусе и полипептидными гормонами, входящими в состав нейросекреторного вещества, существует тесная функционально-биохимическая связь.

Полученные нами результаты позволяют заключить, что одним из важных биохимических субстратов, претерпевающих изменение под действием нейрогуморов, является нейросекреторное вещество, окрашивающееся по Гомори. При введении нейрогуморов в сонную артерию они оказывают не одинаковое влияние на нейросекрецию. Так, например, в одинаковых концентрациях адреналин уменьшает, а норадреналин увеличивает количество нейросекреторного вещества в гипоталамо-нейрогипофизарной системе. (2). Раздражение блуждающего нерва приводит к увеличению количества нейросекреторного вещества в гипоталамусе и в нейрогипофизе (3). Введение гистамина через 15—20 минут вызывает

полное исчезновение нейросекреторного вещества (4). Имея в виду, что нейрогуморы оказывают влияние на содержание аскорбиновой кислоты в надпочечниках при внутрибрюшинном их введении (1), мы задались целью выяснить сдвиги в содержании нейросекреторного вещества, через которое происходит изменение аденокортикотропной функции аденогипофиза под влиянием нейрогуморов.

По этому вопросу существуют разноречивые данные. Так, например, Ротбаллер (5,6) считает, что нейросекреторное вещество вызывает выделение аденокортикотропного гормона (АКТГ) аденогипофизом. Такого мнения придерживаются Мартини и де Поли (7), Шафран и др. (8). По мнению же Ковача (9), Фортиса (10) и др., между АКТГ и количеством нейросекреторного вещества, а также активностью нейросекреторных клеток отсутствует какое-либо взаимоотношение.

В настоящем исследовании перед нами стояла задача: сопряжены ли изменения нейросекреторного вещества гипоталамо-гипофизарной системы с изменением кортикотропного стимулирующего фактора под влиянием гистамина. С этой целью мы исследовали изменения количества аскорбиновой кислоты в обеих надпочечниках крыс при введении гистамина в сонную артерию в дозах, вызывающих исчезновение нейросекреторного вещества из нейрогипофиза, а также при внутрибрюшинном введении.

Методика. Опыты проводились на 80 крысах-самцах, весом 100—300 г. Фосфорнокислый гистамин растворяли в физиологическом растворе и вводили в сонную артерию (0,16 мг на 100 г веса животного) наркотизированным крысам (15 мг гексенала на 100 г веса). Гистамин вводили также внутрибрюшинно из расчета 1,5 мг на 100 г веса. При введении гистамина внутрибрюшинно определяли количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках через 20—30 мин., а при введении в сонную артерию—5—20 мин. После быстрого обезглавливания животного отделяли оба надпочечника, тщательно очищали от окружающей их ткани и гомогенизировали в 4 мл 2,5% метафосфорной кислоте. После гомогенизации центрифугировали в течение 20—30 мин. со скоростью 4000 об/мин. и в надосадочной жидкости определяли количество аскорбиновой кислоты нодометрическим методом Мосингера и др. (11).

Данная методика, предложенная в 1959 г., является простой и по своим данным почти не уступает колориметрическому методу Роя и Катера (12).

Результаты опытов. Как видно из табл. 1, количество аскорбиновой кислоты в обоих надпочечниках в среднем составляет в правом 519 мг%, в левом — 511 мг%. Количество аскорбиновой кислоты широко варьирует у разных животных (400—600 мг%). После введения гистамина внутрибрюшинно в количестве 1,5 мг на 100 г веса содержание аскорбиновой кислоты падает значительно, достигая в среднем 351 мг% в правом и 281 мг% в левом надпочечниках.

В некоторых случаях она снижается до 219 мг%, т. е. уменьшается почти на 60% по сравнению с нормой. Для нас представляло большой интерес изучение изменения количества аскорбиновой кислоты после введе-

ния гистамина в сонную артерию в дозах, вызывающих резкое уменьшение нейросекреторного материала в гипоталамо-нейрогипофизарной системе. Эти опыты проводили под гексеналовым наркозом. Как видно из табл. 2, количество аскорбиновой кислоты в обоих надпочечниках у контрольных крыс при гексеналовом наркозе составляет в среднем 302, 283 мг% в правом и в левом надпочечниках соответственно.

Не исключена возможность, что гексенал способствует выделению АКТГ аденогипофизом.

Несмотря на это, введенный гистамин в подавляющем большинстве случаев уменьшает количество аскорбиновой кислоты, оно составляет в среднем 248 мг%. Несмотря на то, что гексенал сам по себе вызывает уменьшение количества аскорбиновой кислоты, он (15 мг на 100 г веса) не оказывает заметного влияния на нейросекреторное вещество гипоталамо-нейрогипофизарной системы. Эти данные свидетельствуют о том, что изменение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках не всегда идет параллельно со сдвигами нейросекреции.

Таблица 1

Изменение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс при внутрибрюшинном введении гистамина из расчета 1,5 мг на 100 г веса животного

Вес крысы в г	К о н т р о л ь				О п ы т				
	Вес надпочечников (в мг)		Аскорбиновая кислота (мг%) в надпочечниках		Вес крысы	Вес надпочечников (в мг)		Аскорбиновая кислота (мг%) в надпочечниках	
	правого	левого	в правом	в левом		правого	левого	в правом	в левом
150	17	14	504	594	150	15	16	329	303
110	18	17	574	630	140	12	9	435	467
120	14	19	602	507	140	17	21	400	420
100	11	12	543	476	100	18	19	375	360
100	22	20	402	506	100	17	21	426	535
					130	17	17	474	490
			С р е д н и е д а н н ы е		120	18	18	447	460
			519	511	100	16	18	228	228
					120	16	16	295	288
					100	13	14	328	346
					90	10	10	314	314
					100	14	12	219	342
					100	20	19	300	304
								С р е д н и е д а н н ы е	
								351	381

При введении гистамина в сонную артерию при гексеналовом наркозе отмечается опустошение нейросекреторного вещества, которое также сопровождается уменьшением количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Полученные нами данные показывают, что изменение количества нейросекреторного вещества в гипофизе и аскорбиновой кислоты в надпочеч-

никах под действием гистамина совпадают во времени. Это говорит о том, что гистамин вызывает изменение нейросекреции и фактора, стимулирующего секрецию адренокортикотропного гормона аденогипофизом. Вероятно, данный фактор входит в состав нейросекреторного вещества, окрашивающегося хромовым гематоксилином по Гомори.

Таблица 2

Изменение количества аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс при введении гистамина в сонную артерию из расчета 0,16 мг на 100 г веса

Вес крысы в г	К о н т р о л ь				О п ы т				
	Вес надпочечников (в мг)		Аскорбиновая кислота (мг%) в надпочечниках		Вес крысы	Вес надпочечников (в мг)		Аскорбиновая кислота (мг%) в надпочечниках	
	правого	левого	в правом	в левом		правого	левого	в правом	в левом
100	16	15	295	317	100	16	19	256	237
105	15	13	278	321	105	16	15	271	304
120	16	15	335	327	110	—	14	—	256
					130	24	20	317	301
					120	20	20	316	316
					100	13	8	175	305
100	15	14	276	275	100	11	12	242	232
					100	15	15	216	222
280	17	18	206	178	190	19	16	177	170
					240	17	20	181	176
200	21	20	192	200	250	17	17	248	243
210	11	12	376	290	170	22	20	171	189
320	21	22	170	173	290	19	21	169	178
270	17	20	272	239	220	20	21	189	186
250	15	17	324	315	260	13	13	342	310
260	13	17	353	317	280	18	15	304	312
140	23	20	287	274	160	16	19	294	256
250	17	20	403	363	180	17	20	282	246
140	15	12	416	390	220	20	18	295	296
180	17	19	324	314	140	19	18	271	252
			С р е д н и е д а н н ы е					С р е д н и е д а н н ы е	
			302	283				248	249

Выводы. 1. Гексенал уменьшает количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках крыс.

2. На фоне гексеналового наркоза введение фосфорнокислого гистамина в сонную артерию (0,16 мг на 100 г веса) вызывает в течение 5—20 мин. уменьшение количества аскорбиновой кислоты в обоих надпочечниках. Резкое уменьшение аскорбиновой кислоты наблюдается также при введении гистамина внутрибрюшинно (1,5 мг на 100 г веса).

3. Результаты наших исследований показывают, что с исчезновением нейросекреторного вещества уменьшается количество аскорбиновой кислоты в надпочечниках, что свидетельствует о взаимоотношениях между гистамином и стимулирующим функцию гипофиза фактором, вероятно входящим в состав нейросекрета.

Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Ազենոսիպոֆիզի կողմից հիստամինի ազդեցության ներքո ազենոսկորտիկոստրոպ հորմոնի անջատումը ազենոսիպոֆիզի կողմից խթանվում է հիպոթալամուսից եկած որոշ պոլիպեպտիդների միջոցով, սակայն մինչև այսօր պարզ չէ թե՛ ինչպիսի նյութերի ազդեցության ներքո և ինչ մեխանիզմով սպիտակուցային նյութերից անջատվում են այդ նյութերը: Ելնելով մեր փորձերից այն մասին, որ հիստամինի ազդեցության ներքո հիպոթալամուս-նեյրոհիպոֆիզար սիստեմում նեյրոսեկրետի քանակի խիստ պակասում է նկատվում, մենք նպատակ դրեցինք սույն աշխատանքով պարզելու թե՛ ինչ կապ կա նեյրոսեկրետի անհայտացման և ազենոսկորտիկոստրոպ հորմոնի արտազատումը խթանող գործոնի միջև:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին, որ հիստամինի ներարկումից հետո քնային զարկերակի մեջ (0,16 մգ 100 գ քաշին) ինչպես նաև ներորովայնային ներարկումից հետո (1,5 մգ 100 գ քաշին) մակերիկամներում ասկորբինաթթվի քանակի խիստ անկում է նկատվում: Հետաքրքրականն այն է, որ ժամանակի տեսակետից նեյրոսեկրետի քանակի խիստ պակասումն և ազենոսկորտիկոստրոպ հորմոնի արտազատումը խթանող գործոնի քանակի շատացումն համընկնում են: Այդ փաստը, վկայում է այն մասին, որ խրոմային հեմատոքսիլինով ներկված նեյրոսեկրետի կազմում ըստ երևույթին մտնում է նշված գործոնը:

Հետազոտությունների արդյունքները ցույց տվեցին, որ հիստամինի ներարկումից հետո քնային զարկերակի մեջ (0,16 մգ 100 գ քաշին) ինչպես նաև ներորովայնային ներարկումից հետո (1,5 մգ 100 գ քաշին) մակերիկամներում ասկորբինաթթվի քանակի խիստ անկում է նկատվում: Հետաքրքրականն այն է, որ ժամանակի տեսակետից նեյրոսեկրետի քանակի խիստ պակասումն և ազենոսկորտիկոստրոպ հորմոնի արտազատումը խթանող գործոնի քանակի շատացումն համընկնում են: Այդ փաստը, վկայում է այն մասին, որ խրոմային հեմատոքսիլինով ներկված նեյրոսեկրետի կազմում ըստ երևույթին մտնում է նշված գործոնը:

ЛИТЕРАТУРА — Գ Ր Ա Կ Ա Ն Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

¹ С. Газентини, А. де Поли, С. Гукович и Л. Мартини, *Endocrinology* 64: 483, 1959. ² А. А. Галоян, *Вопросы биохимии*, Ереван, 2, 39, 1962. ³ А. А. Галоян, *Pathologic et Biologic* 9, 5—6, 1961. ⁴ А. А. Галоян, *Вопросы биохимии*, Ереван, 2, 47, 1962. ⁵ А. Б. Ротбаллер, *Anat. Record*, 115, 21, 1953. ⁶ А. Б. Ротбаллер, *Acta Neuroveget* 13, 279, 1956. ⁷ Л. Мартини, А. де Поли, *Endocrinology* 13, 229, 1956. ⁸ М. Сафран, *Canadian J. of Biochem. and physiol.* 37, 320, 1956. ⁹ К. Ковач, Д. Бахрак, *Acta Morphol Hung.* 4, 417, 1954. ¹⁰ С. Фортис, *Tex. Red. Biol. Med.*, 16, 68; 1958. ¹¹ Б. Моснигер, М. Шпачкова, В. Козлик, Г. Виенерова, *Physiologia Bohemoslovenica* 8, 490, 1959. ¹² Дж. Г. Рой, А. Катер, *J. Biol. Chem.*, 147, 399, 1943.