

Ж. И. Акопян

Взаимоотношения между действием гормонов щитовидной железы и гормонов надпочечников в процессе окисления тирозина

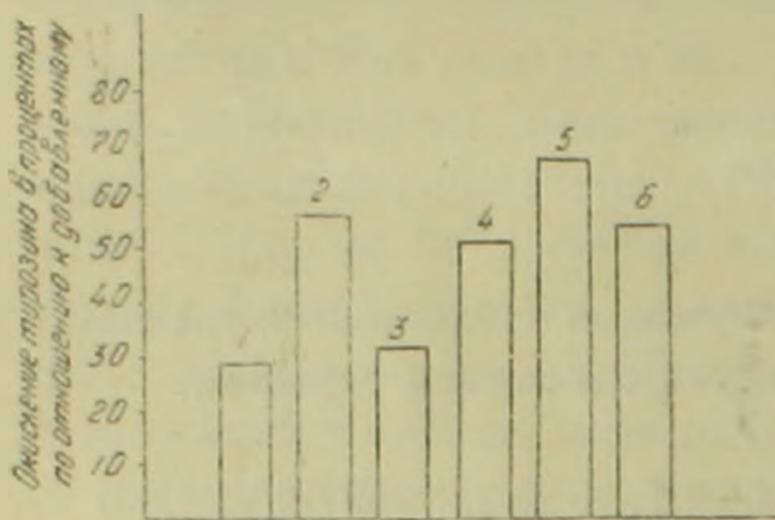
(Представлено академиком АН Армянской ССР Г. Х. Бунятыном 12/VI 1964)

Влияние гормонов коры надпочечников на обмен тирозина и на адаптивное повышение активности ферментов, участвующих в окислении тирозина, было показано Ноксом и сотрудниками (1). Данные, полученные нами (2) и Литваком (3,4), относительно регулирующего влияния гормонов щитовидной железы на обмен тирозина и на адаптивное изменение активности тирозинкетоглутаровой трансминазы позволили заключить, что тиреоидные гормоны наряду с кортикостероидами являются основными регуляторами окисления тирозина. Что же касается вопроса о взаимоотношениях между действием гормонов щитовидной железы и гормонов надпочечников в процессе окисления тирозина и адаптивного усиления активности тирозинкетоглутаровой трансминазы никаких данных нам обнаружить не удалось, что и побудило нас предпринять настоящее исследование.

Опыты были поставлены на белых крысах весом 150—180 г. Тирозин и тироксин вводили внутривенно из расчета по 100 мг и 1,5 мг на крысу соответственно, кортизон—внутримышечно—80 мг/кг веса животного, адреналин—внутримышечно по 25 мкг на крысу. Состояние тиреотоксикоза достигалось повторным внутривенным введением L-тироксина по 1 мг в течение 5 дней. Тиреоидэктомированных крыс брали в опыт через 1—1,5 месяца после операции. Крыс с тиреотоксикозом или с удаленной щитовидной железой исследовали после развития ясных признаков гиперфункции или недостаточности щитовидной железы. В случае сочетания гипотиреоза и адреналектомии сначала производили тиреоидектомию, а спустя 1—1,5 месяца, т. е. после развития ясных признаков выключения щитовидной железы, удаляли надпочечники, такие животные вместо питьевой воды получали 1-процентный раствор поваренной соли. Их брали в опыт через 5—7 дней после удаления надпочечников. Интенсивность окисления тирозина определяли по методике, описанной ранее (5).

В первой серии опытов мы исследовали влияние одновременного

введения крысам тироксина и кортизона на процессы окисления тирозина в печени нормальных животных. Через 5 часов после введения обоих гормонов определяли интенсивность окисления тирозина в срезах печени. Полученные данные представлены на фиг. 1. Они показывают, что однократное введение одного тироксина даже в очень больших дозах (1,5 мг) не влияет заметно на интенсивность окисления тирозина в пече-



Фиг. 1. Влияние одновременного введения тироксина и кортизона на интенсивность окисления тирозина в срезах печени нормальных крыс

1 — норма окисления тирозина; 2 — индукция тирозином; 3 — введение тироксина; 4 — введение тироксина и тирозина; 5 — индукция кортизоном; 6 — введение тироксина и кортизона.

ни крыс через 5 часов после его введения. Очевидно, за этот период у животных еще не возникает гипертиреоидного состояния и в связи с этим базальный (исходный) уровень окисления тирозина у них не меняется. Введение одного кортизона, как обычно, резко усиливает окисление тирозина, введение же тироксина совместно с кортизоном несколько тормозит действие одного кортизона. Такое же торможение тироксин вызывает, когда индукция тирозинкетоглутаровой трансаминазы вызывалась не введением кортизона, а введением субстрата — тирозина (фиг. 1). Таким образом, тироксин как при индукции корти-

зоном, так и при индукции субстратом оказывает тормозящее действие на адаптивное усиление активности ферментов, принимающих участие в окислении тирозина. Это торможение, однако, выражено не очень сильно, несмотря на то, что в этих опытах были применены сравнительно большие дозы тироксина. Это позволяет заключить, что кортизон в условиях наших опытов оказывает большее влияние на индукцию указанных ферментов, чем тироксин.

Несколько иная картина наблюдается, когда опыты проводили не на интактных, а на адреналектомированных и тиреоидектомированных крысах.

Как уже указывалось ранее (2), тиреоидектомия обуславливает повышение базального уровня окисления тирозина. Адреналектомия, по нашим данным, несколько снижает исходный уровень окисления тирозина и полностью предотвращает индукцию ферментов при введении тирозина.

Как видно из данных табл. 1, у адреналектомированных и тиреоидектомированных животных исходный уровень окисления тирозина значительно выше, чем у только адреналектомированных животных и несколько выше, чем у тиреоидектомированных. Таким образом, у этих животных выпадение тормозящего действия гормонов щитовидной железы оказывает большее влияние на окисление тирозина, чем выпадение стимулирующего действия гормонов коры надпочечников.

Таблица 1

Влияние одновременной адреналектомии и тиреоидектомии на интенсивность окисления тирозина в срезах печени. Цифры обозначают % окисленного тирозина по отношению к добавленному.

№ № опытов	Нормальные животные	Адреналектомированные	Тиреоидектомированные	Адреналектомия + тиреоидектомия
1	26,3	21,3	44,0	31,5
2	28,5	21,5	40,9	33,7
3	28,0	24,3	47,0	35,2
4	27,7	20,9	48,2	32,8
5	25,5	22,2	45,0	34,3
6	31,0	22,2	41,3	30,7
7	29,0		37,7	
8	25,7		44,8	
	$28,0 \pm 0,67$	$22,0 \pm 0,49$	$42,9 \pm 1,3$	$33,0 \pm 0,71$

При рассмотрении результатов приведенных выше исследований относительно взаимоотношения между влиянием гормонов щитовидной железы и гормонов коры надпочечников мы учитываем выпадение после адреналектомии только функции гормонов коры надпочечников. Между тем в литературе в последние годы появились данные о том, что и гормоны мозгового слоя надпочечников могут оказывать влияние на окисление тирозина в печени. В работе Литвака и Войцеховской (6) было найдено, что добавление адреналина и норадреналина к инкубационной среде, содержащей частично очищенный фермент, вызывает почти полное торможение активности фермента. Добавление к инкубационной среде вместе с адреналином аскорбиновой кислоты снимало тормозящий эффект. Тормозящее действие адреналина и норадреналина на функцию тирозинкетоглутаровой трансминазы было подтверждено и в опытах *in vivo*, в которых крысам вводили 1 мг/кг адреналина внутривентриально. При обсуждении результатов своих исследований авторы высказывают мнение, что механизм действия адреналина на активность фермента может быть подобен действию тироксина *in vitro* на фермент, поскольку оба эти гормона обладают известным структурным сходством. Данные Литвака и Войцеховской были затем подтверждены в известной степени и в опытах Якоби и Ляду (7), которые показали также, что мощными ингибиторами указанного фермента являются и 5-окситриптофан и серотонин. На основании исследований Литвака и Войцеховской можно заключить, что надпочечники секретируют одновременно гормоны, стимулирующие активность тирозинкетоглутаровой трансминазы (гормоны коры надпочечников), и гормоны, тормозящие эту активность (гормоны мозгового вещества надпочечников). Выпадение функции последних после адреналектомии должно было повысить активность фермента, однако, по нашим данным и по данным других авторов (1,8-12), исследовавших этот процесс, адреналектомия всегда ведет к снижению активности фермента. Из этого можно заключить, что выпадение стимулирующего влияния гормонов коры надпочечников после адреналектомии сильнее сказывается на актив-

ности фермента, чем выпадение тормозящего действия гормонов мозгового вещества. Можно также допустить, что повышение активности тирозинкетоглутаровой трансминазы у адrenaлектомированных и тиреоидектомированных крыс, найденное нами, является следствием не только выпадения тормозящей функции гормонов щитовидной железы, но и тормозящего действия адреналина и норадреналина. В связи с этим мы сочли необходимым повторить опыты Литвака и Войцеховской *in vivo*, но с применением таких доз адреналина, которые не вызывают гибели животных. В ряде предварительных опытов было установлено, что крысы хорошо переносят дозу адреналина, равную 200 мкг/кг веса, более высокие дозы вызывали гибель животных. Животные исследовались спустя 5 часов после введения адреналина. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Таблица 2

Влияние введения адреналина на интенсивность окисления тирозина срезами печени нормальных и адrenaлектомированных крыс (обозначения те же, что и в табл. 1)

Нормальные крысы		Адrenaлектомированные крысы	
без адреналина	введение адреналина	без адреналина	введение адреналина
26,3	41,9	21,3	31,3
28,5	33,4	24,3	30,8
28,0	42,5	21,6	30,3
25,5	37,8	20,9	30,8
31,0	40,8	22,2	30,9
28,5		22,2	
27,9±0,79	40,5±0,78 P < 0,001	22,0±0,49	30,8±0,29 P < 0,001

Как видно из таблицы, введение нормальным крысам максимально переносимых ими доз адреналина не только не тормозит окисление тирозина, но, наоборот, заметно ее повышает. Повышение статистически достоверно и в среднем достигает 45%. Такой же эффект оказывает введение адреналина адrenaлектомированным крысам. У контрольных адrenaлектомированных крыс окисление тирозина, как обычно, не превышает 22,2% по отношению к количеству добавленного к инкубационной среде тирозина. У адrenaлектомированных животных, которым вводили адреналин, оно в среднем достигает 30%, т. е. больше чем на 30% превышает уровень у контрольных животных. Противоречие между полученными нами данными и результатами исследований Литвака и Войцеховской, а также Якоби и Ляду может быть объяснено только различиями в применяемых дозах адреналина. В опытах Литвака и Войцеховской *in vitro*, когда авторы добавляли к инкубационной среде такое количество адреналина (5-10 М), которое равнялось или превышало количество добавляемого субстрата, действительно могла иметь место конкуренция между адреналином и тирозином за присоединение к ферменту, что и должно было повести за собой торможение окисления тирозина. В опытах ука-

занных авторов *in vivo* при введении 200 мкг адреналина на крысу, даже если животные быстро не погибали, у них должны были развиться весьма тяжелые нарушения кровообращения и возникнуть поражения печени, связанные с быстрым распадом гликогена, изменениями содержания липидов печени и т. д. Авторы указывают на морфологические изменения в печени после введения больших доз адреналина, но такие изменения имеют место, и они описаны в литературе. По-видимому, с этими изменениями и было связано торможение окисления тирозина, наблюдаемое авторами. Во всяком случае, у нас нет никаких оснований считать, что при даже больших, но все же еще физиологических дозах адреналина (30—40 мкг) окисление тирозина тормозится.

Таким образом, отпадает положение о том, что изменения в секреции мозговой части надпочечников адреналина могут оказывать регулирующее влияние на окисление тирозина в печени, и эта роль, очевидно, принадлежит только гормонам коры надпочечников и щитовидной железы.

Полученные нами данные говорят об антагонизме между кортизоном, с одной стороны, и тироксином—с другой, в отношении влияния на окисление тирозина и на адаптивное образование в ней тирозинкетоглутаровой трансаминазы.

Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Ժ. Ի. ՆԱԿՈՒՅԱՆ

Վահանաձև գեղձի և մակերակամի հորմոնների փոփոխաբերությունը տիրոզինի օքսիդացման պրոցեսում

Ուսումնասիրվել է միամամանակ ներարկմամբ սպիտակ առնետներին տիրոսինի և կորտիզոնի, տիրոսինի և տիրոզինի ազդեցությունը տիրոզինի օքսիդացման վրա: Պարզվել է, որ միանվագ ներարկումը, անգամ շատ մեծ տիրոսինի դոզաներն անհշան չափով են իջեցնում տիրոզինի օքսիդացումը: Ցույց է տրված, որ սպրենալինի ներարկումը նշանակալից չափով բացարձակ է տիրոզինի օքսիդացումը, լյարդի կտրվածքներում ինչպես նորմալ, այնպես էլ մակերիկամները հեռացված առնետների մոտ:

Ստացված տվյալները խոսում են այն մասին, որ գոյություն ունի անտագոնիզմ վահանաձև գեղձի և մակերիկամի կեղևային մասի հորմոնների ազդեցության միջև և թույլ են տալիս անելու որոշակի հետևություններ— որ հենց այդ հորմոններին է պատկանում հիմնական ռեգուլատոր դերը տիրոզինի օքսիդացման և այդ պրոցեսին մասնակցող ֆերմենտների ստացումը:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

Ц. Лин и Е. Нокс, *Biochim. Biophys. acta* 26, 85, 1957. ² Ж. И. Аюпян, «Биохимия», 29, 47 (1964). ³ Г. Литвак, *Proc. Soc. Biol. Med.* 93, 13, 1956. ⁴ Г. Литвак, *J. Biol. Chem.* 228, 823, 1957. ⁵ Ж. И. Аюпян, «Биохимия», 28, 643, (1963). ⁶ Г. Литвак и В. Войцеховский, *Nature* 183, 1676, 1959. ⁷ Г. Якоби, В. Ляду, *Federat. Proc.* 21, 238, 1962. ⁸ Ф. Серени, Ф. Кенни и Н. Кретчмер, *J. Biol. Chem.* 234, 609, 1959., ⁹ С. Я. Капланский и Ван Чжеун-Янь, *Вопросы мед. химии*, т. 7, в. 3, 227, 1961. ¹⁰ Т. Н. Протасова, «Биохимия» 27, 538, (1962). ¹¹ О. Грингард, А. Смит и Г. Аце, *J. Biol. Chem.* 238, 1548, 1963. ¹² Е. Клох, *Physiological adaptation*, Washington, 107, 1958.