

УДК 577.1

БИОХИМИЯ

Т. Г. Путинцева, Р. О. Карапетян

Влияние нейрогормона «С» на холино- и адреночувствительность тонкой кишки крысы

(Представлено чл.-корр. АН Армянской ССР А. А. Галояном 12/VI 1979)

Из гипоталамуса различных животных было выделено новое кардиоактивное вещество, названное нейрогормоном «С» (1). Нейрогормон «С» является полициклическим соединением, которое через 40 мин после внутривенного введения кошкам увеличивает за счет расширения капилляров сердца коронарный кровоток более чем в два раза (2). Кроме того, это вещество оказывает влияние на различные биохимические процессы. Так, путем активирования фосфорилазы оно повышает процесс гликолиза (3), ингибирует фосфодиэстеразу 3,5-цАМФ сердца и мозга (4) и конкурирует с цАМФ за регуляторную единицу цАМФ-зависимой гистон киназы мозга (6). Все это позволяет рассматривать нейрогормон «С» как внутриклеточный регулятор уровня циклических нуклеотидов.

Вышеперечисленное свидетельствует о высокой физиологической и биохимической активности нейрогормона «С». Поскольку нейрогормон, выделившись из гипоталамуса, поступает в кровеносное русло, то можно предположить, что по достижении с током крови различных органов он оказывает на них физиологическое действие.

В настоящей статье представлен экспериментальный материал, полученный при изучении влияния этого вещества на гладкую мускулатуру кишечника, в частности, на холино- и адренореактивность этого органа.

Опыты проводили на самцах белых крыс породы Вистар весом 180—250 г. Животных оглушали электрическим током и декапитировали. Отрезок тонкой кишки длиной 2 см, взятый на расстоянии 5—6 см после 12-перстной кишки, промывали раствором Тироде и помещали в термостатируемый сосуд с раствором Тироде (20 мл, 37°) при постоянной аэрации. Кимографическая запись сокращений отрезка тонкой кишки производилась обычным методом с помощью рычажка.

Чувствительность отрезка тонкой кишки к ацетилхолину и норадреналину определяли кинетическим методом (6,7). Для этого на изолированном отрезке тонкой кишки до и после воздействия нейрогормо-

на «С» получали накопительные кривые от последовательно вводимых пяти стандартных доз ацетилхолина или норадреналина, каждая из которых была в два раза больше, чем предыдущая (рис. 1). Получали по две накопительных кривых в норме, на фоне действия нейрогормона «С» и после отмывания кишки от нейрогормона раствором Тироде. Пос-

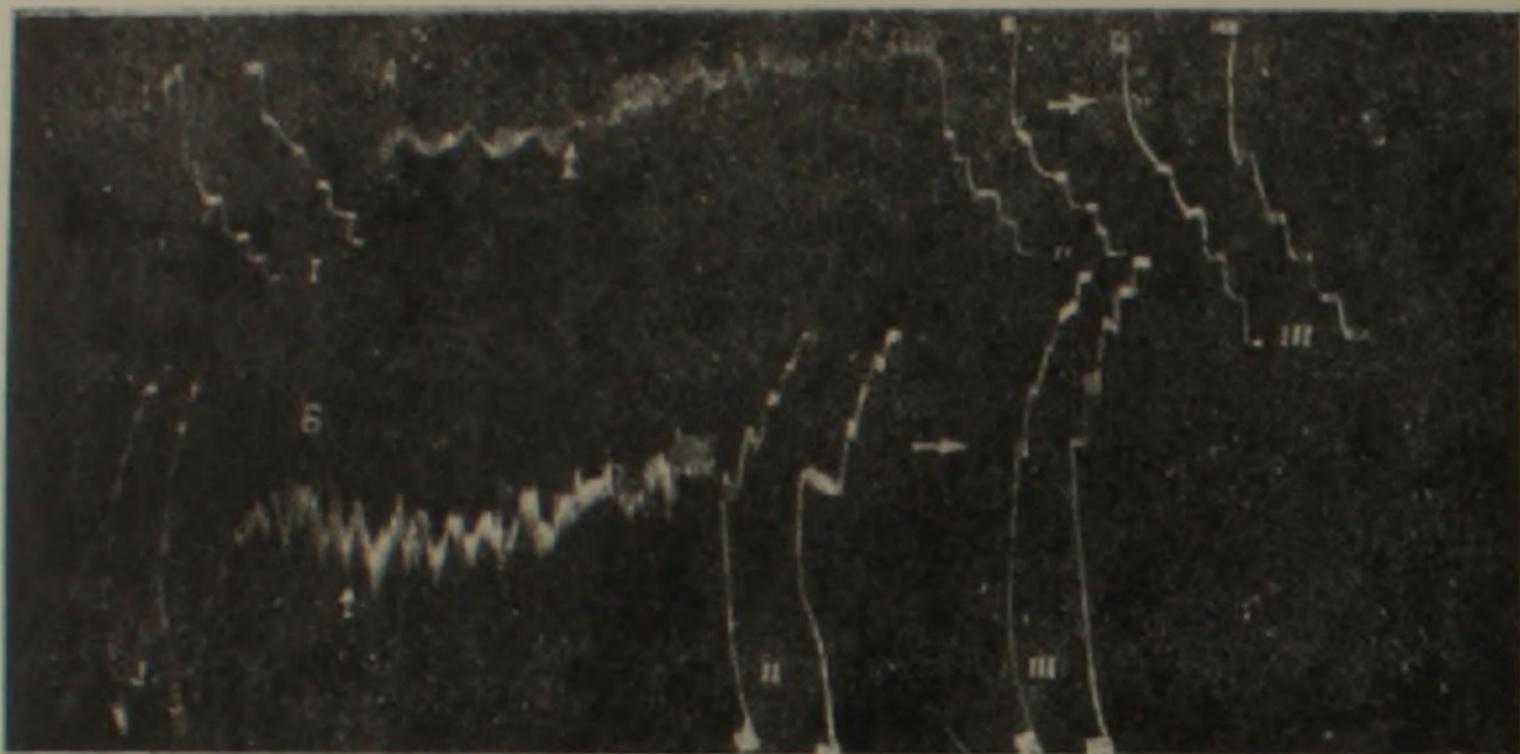


Рис. 1. Влияние нейрогормона «С» на чувствительность отрезка тонкой кишки крысы к норадреналину (А) и ацетилхолину (Б). Накопительные кривые от действия стандартных доз норадреналина и ацетилхолина, полученные в норме (I), во время действия на отрезок кишки нейрогормона «С» (II) и после отмывания ее раствором Тироде (III) в результате последовательного увеличения концентрации норадреналина и ацетилхолина в перфузате: $4,88 \times 10^{-6} + 4,88 \times 10^{-6} + 9,75 \times 10^{-6} + 1,95 \times 10^{-5} + 3,9 \times 10^{-5}$ М

ле измерения каждой пары накопительных кривых получали средние величины, по которым строили графики зависимости эффекта ацетилхолина или норадреналина от их концентрации в системе двойных обратных координат (рис. 2 и 3), и рассчитывали кажущиеся константы диссоциации комплексов ацетилхолин-холинорецептор ($K_{ацх}$) и норадреналин-адренорецептор ($K_{норадр}$), характеризующие специфическую чувствительность холино- и адренорецепторов. Эти константы численно равны концентрации медиатора, вызывающей эффект, равный половине максимального. Величина максимальной реакции (P_{max}) отрезка тонкой кишки на вводимый медиатор пропорциональна количеству активных рецепторов. Влияние нейрогормона «С» на чувствительность отрезка тонкой кишки крысы определяли после 40-минутной инкубации с нейрогормоном «С», поскольку именно через этот промежуток времени наблюдался наибольший эффект этого вещества на коронарные сосуды. Концентрация нейрогормона «С» в инкубационной среде была равна 1×10^{-6} г/мл. Результаты экспериментов обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

Контрольные эксперименты показали, что в течение первых 1,5—2 час после начала опыта реакция изолированного отрезка тонкой кишки крысы на ацетилхолин и норадреналин практически не изменяется,

о чем свидетельствует идентичность в течение этого времени параметров P_m и K холинэргической и адренэргической реакций. Опыт проводили в течение этого промежутка времени.

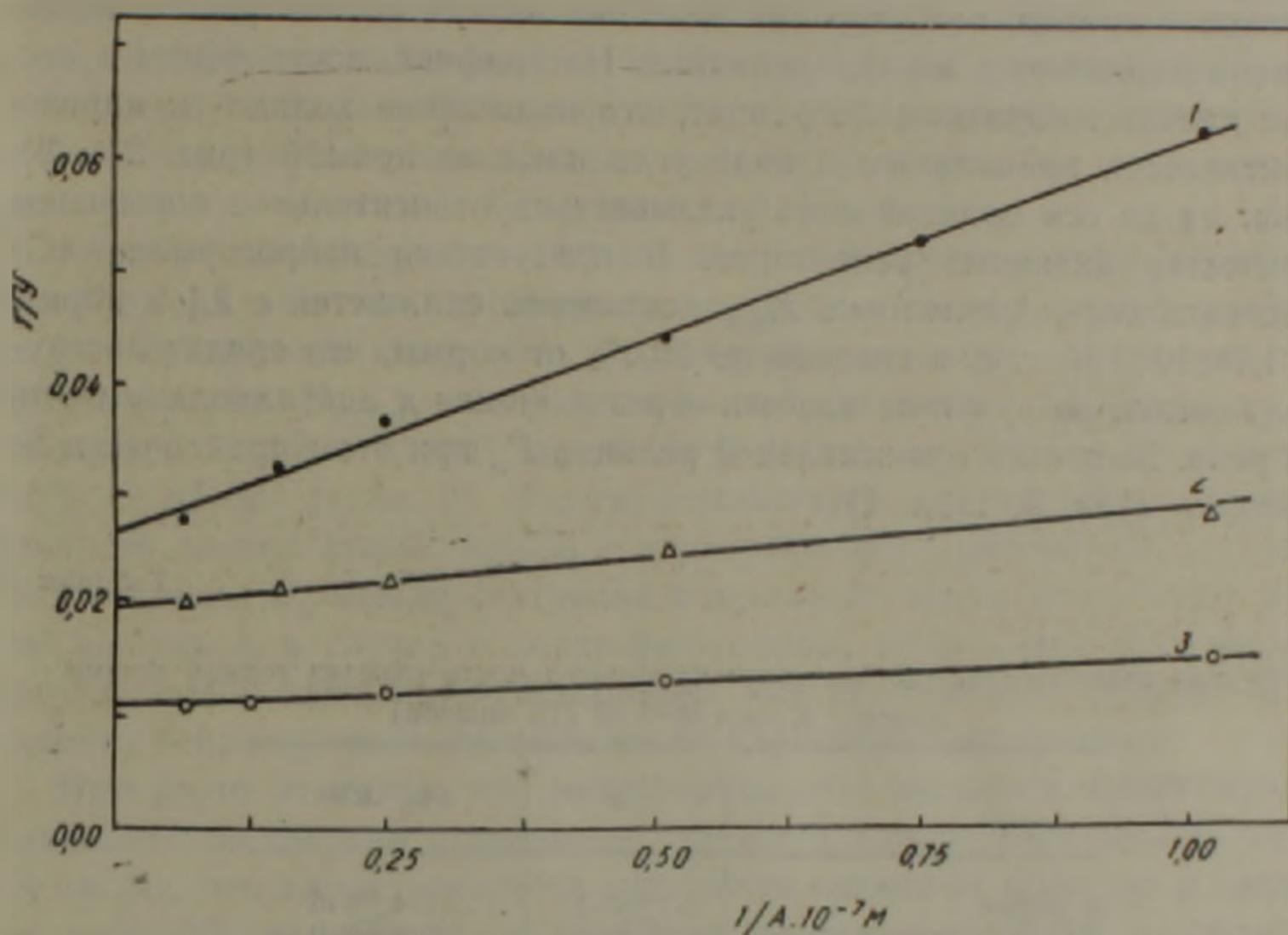


Рис. 2. Кривая зависимости эффективности действия норадреналина от его концентрации в норме (1), на фоне действия нейрогормона «С» (2) и после отмывания от нейрогормона «С» (3). По оси абсцисс — обратные величины концентрации норадреналина ($1/A$); по оси ординат — обратные величины эффективности действия норадреналина ($1/Y$)

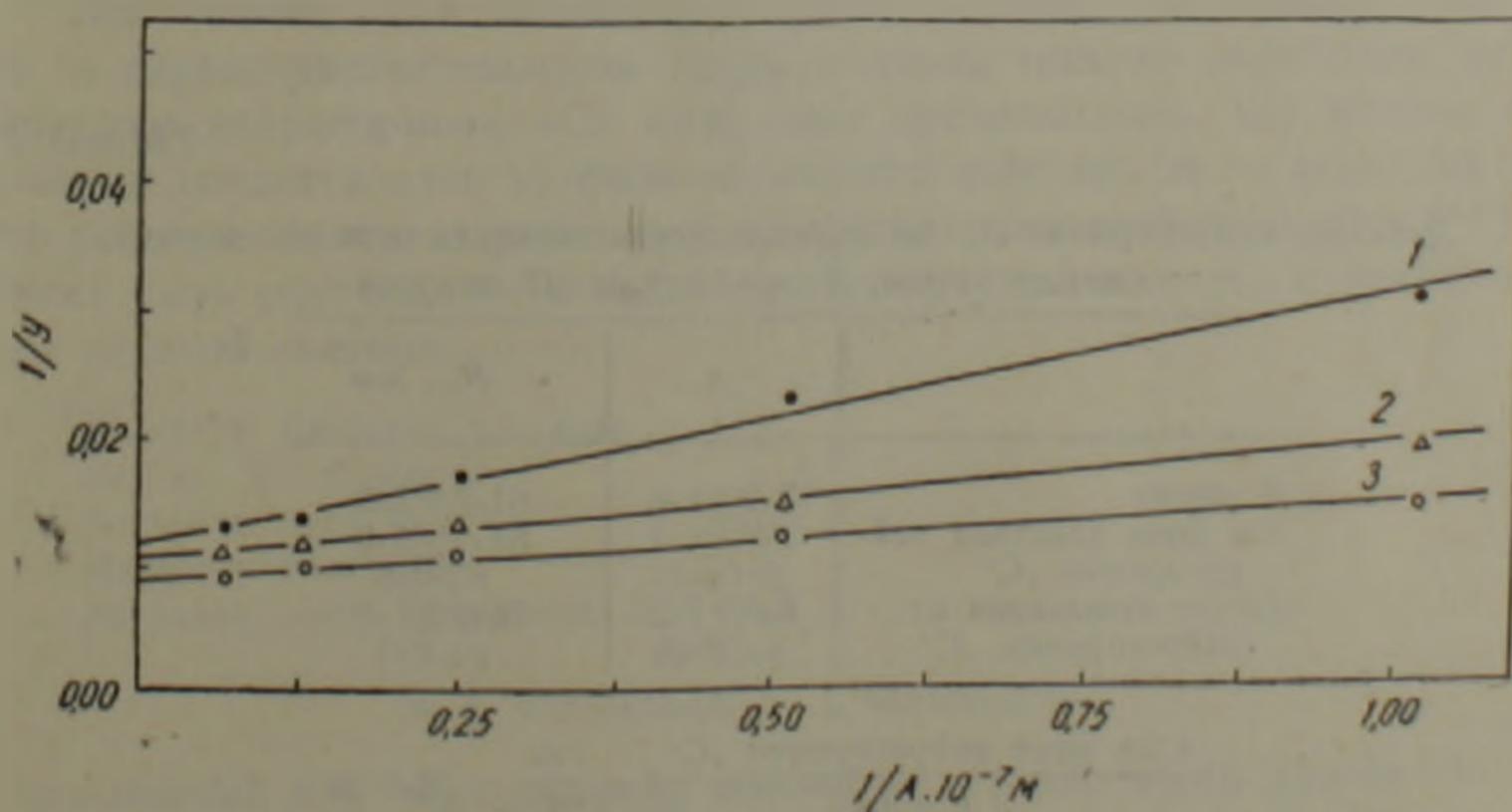


Рис. 3. Кривая зависимости эффективности действия ацетилхолина от его концентрации в норме (1), на фоне действия нейрогормона «С» (2) и после отмывания от нейрогормона «С» (3). Обозначения те же, что и на рис. 2

Инкубация отрезка тонкой кишки в течение 40 мин с нейрогормоном «С» в концентрации 1×10^{-8} г/мл повышает ее чувствительность к ацетилхолину и норадреналину. На рис. 1 отчетливо видно, что на фоне действия нейрогормона «С» увеличивается величина «шага» накопительной кривой, особенно при действии низких концентраций медиаторов ацетилхолина и норадреналина. На графике, построенном в системе двойных обратных координат, это повышение холино- и адрено-реактивности проявляется в виде угла наклона прямой (рис. 2 и 3). Сдвиг ее по оси ординат вниз указывает на относительное повышение количества активных рецепторов. В присутствии нейрогормона «С» константа холинорецепторов $K_{\text{ацх}}$ достоверно снижается с 2,1 в норме до $1,2 \times 10^{-7}$ М, т. е. в среднем до 50,0% от нормы, что свидетельствует о повышении чувствительности отрезка кишки к ацетилхолину почти в 2 раза. Величина максимальной реакции $P_{\text{м}}$ при этом практически не менялась (рис. 3, табл. 1).

Таблица 1

Действие нейрогормона «С» на холиночувствительность отрезка тонкой кишки крысы. $K = n \times 10^{-7}$ М (15 опытов)

	n	$P_{\text{м}}, \text{мм}$
В норме	$2,1 \pm 0,3$	$84,4 \pm 8,6$
На фоне действия нейрогормона «С»	$1,2 \pm 0,1$ $p < 0,01$	$92,8 \pm 9,0$ $p = 0,5$
После отмывания от нейрогормона «С»	$1,0 \pm 0,1$ $p < 0,01$	$91,2 \pm 7,9$ $p > 0,5$

$$\frac{n \text{ на фоне нейрогормона «С»}}{n \text{ в норме}} = \frac{1,2}{2,1} = 57,0 \%$$

Таблица 2

Действие нейрогормона «С» на адреночувствительность отрезка тонкой кишки крысы. $K = n \times 10^{-7}$ М (15 опытов)

	n	$P_{\text{м}}, \text{мм}$
В норме	$13,2 \pm 1,6$	$61,2 \pm 7,0$
На фоне действия нейрогормона «С»	$7,6 \pm 1,2$ $p < 0,01$	$64,1 \pm 5,0$ $p > 0,5$
После отмывания от нейрогормона «С»	$6,6 \pm 1,2$ $p < 0,01$	$75,5 \pm 7,6$ $p > 0,1$

$$\frac{n \text{ на фоне нейрогормона «С»}}{n \text{ в норме}} = \frac{7,6}{13,2} = 58,0 \%$$

Интересно отметить, что после 30-минутного отмывания отрезка тонкой кишки от нейрогормона «С» раствором Тироде чувствительность ее к ацетилхолину не возвращается к норме. Это можно объяснить тем, что либо концентрация нейрогормона оказалась очень высокой и для восстановления исходной чувствительности отрезка кишки к медиатору после действия нейрогормона необходимо более длительное время для отмывания, либо нейрогормон вызывает в ткани кишки биохимические сдвиги, которые, как правило, не возвращаются быстро к норме при отмывании вещества, вызывавшего этот сдвиг.

Аналогичные результаты были получены при изучении влияния нейрогормона «С» на адреночувствительность отрезка тонкой кишки крысы. Кажущаяся константа диссоциации комплекса норадреналин-адренорецептор $K_{\text{нор}}^{\text{адр}}$ под влиянием нейрогормона «С» достоверно снижалась с 13,2 в норме до $7,6 \times 10^{-7}$ М, что составляет в среднем 58,0% от нормы (табл. 2). Это свидетельствует о повышении чувствительности тонкой кишки крысы к норадреналину. Достоверных различий в величине P_{50} между контролем и опытом не обнаружено (табл. 2). Так же, как и в случае с холинорецептором, 30-минутное отмывание отрезка тонкой кишки от нейрогормона «С» раствором не снимает вызванного нейрогормоном повышения ее адреночувствительности.

Интересно отметить, что нейрогормон «С» вызывает практически одинаковое по степени повышение холино- и адренореактивности тонкой кишки, что характеризуется снижением величины констант в среднем до 57,0% от нормы для холинорецепторов и до 58,0% от нормы для адренорецепторов. Одинаковая степень повышения чувствительности холино- и адренорецепторов свидетельствует о действии нейрогормона «С» на какое-то общее звено. Этим звеном, вероятно, является фосфодиэстераза, активность которой снижается под влиянием нейрогормона «С» (4).

Полученные нами экспериментальные данные о повышении холино- и адреночувствительности гладких мышц тонкого кишечника под влиянием нейрогормона «С» позволяют предположить, что именно в этом заключается одно из физиологических действий этого вещества и что расширение коронарных сосудов, вызываемое этим гормоном (1,2), может быть обусловлено повышением их чувствительности к медиаторам нервной системы.

Институт биологии развития
им. Н. К. Кольцова
Академии наук СССР
Институт биохимии
Академии наук Армянской ССР

Բ. Կ. ՊՈՒՏԻՆՅԵՎԱ, Ի. Ն. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ

Նեյրոհորմոնն Շ-ի ազդեցությունը առնետների բարակ աղիքի խոլինո- և
ադրենոնեյլալտորների վրա

Ցույց է տրված, որ նեյրոհորմոնն Շ-ի ազդեցության տակ բարձրանում է
բարակ աղիքի ախտիվությունը նորադրենալինի և ադրենոլինի նկատմամբ.

որը պահպանվում է նաև օրգանի կրկնակի լվացումից հետո:

Նեյրոհորմոնի այս ֆիզիոլոգիական ազդեցությունը հավանորեն պայմանավորած է ֆոսֆոդիէստերազային ակտիվության ընկճեցումամբ: Սրտի պսակաձև անոթների լայնացումը նեյրոհորմոնի ազդեցության տակ, հավանորեն, պայմանավորված է ներվային սիստեմի մեդիատորների նկատմամբ նրանց զգացողության բարձրացմամբ:

ЛИТЕРАТУРА — ԿՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ А. А. Галоян, ДАН Арм. ССР, т. 34, № 3 (1962). ² С. С. Абрамян, М. А. Ростова, А. А. Галоян, Кровообращение, т. 8, № 2 (1975). ³ Г. К. Парсадамян, Ж. Г. Абемян, А. А. Галоян, ДАН Арм. ССР, т. 66, № 3 (1978). ⁴ А. А. Галоян, Б. Я. Гурвиц, М. А. Погосян. Вопросы биохимии мозга, XI, Изд. АН Арм. ССР, Ереван, 1976. ⁵ А. А. Галоян, Б. Я. Гурвиц, ДАН Арм. ССР, т. 65, № 3 (1977). ⁶ Т. М. Турлаев, Медиаторная функция ацетилхолина и природа холинорецептора, Изд. АН СССР, М., 1962. ⁷ Б. Н. Манухин, Физиология адренорецепторов, М., 1968.