

УДК 577.17

БИОХИМИЯ

М. Ш. Мурадян, А. Н. Едигарян, Р. О. Карапетян,
член-корреспондент АН Армянской ССР А. А. Галоян

Влияние нейрого르몬а «С» на захват [^{35}S] таурина
срезами сердца крысы при блокаде рецепторов

(Представлено 27/VII 1982)

Из гипоталамуса разных животных было выделено новое кардиоактивное вещество, названное нейрого르몬ом „С“ (НС) ⁽¹⁾, которое является водорастворимым низкомолекулярным соединением с высокой коронарорасширяющей активностью. НС расширяет артерио-венозные анастомозы, открывая закрытые резервные сосуды сердца ⁽²⁾. Оно оказывает свое влияние через циклические нуклеотиды ⁽³⁾ и является ингибитором фосфодиэстеразы (ФДЭ) 3,5 ц-АМФ и ц-ГМФ мозга и сердца ⁽⁴⁾. Механизм действия НС в некоторой степени аналогичен действию тиофилина и др.

К числу соединений, влияющих на деятельность сердечной мышцы путем ингибирования активности ФДЭ, относится сульфаминокислота таурин. В литературе имеются данные о том, что таурин является неспецифическим регулятором чувствительности миокардиальных клеток к биологически активным веществам ⁽⁵⁾. Содержание таурина составляет 50% от всего количества свободных аминокислот в сердце ⁽⁶⁾ и его концентрация повышается при сердечной недостаточности ⁽⁷⁾. Таурин оказывает терапевтическое действие при ишемической болезни сердца ⁽⁸⁾, нормализует патологическую ЭКГ ⁽⁹⁾, обладает положительным инотропным действием ^(10,11). Предполагается, что в основе физиологического действия таурина на сердце лежит изменение возбудимости сердечной мышцы путем изменения проницаемости клеточной мембраны для K^+ и Ca^{2+} ^(12,13). Поскольку таурин изменяет реакцию сердечной мышцы на адреналин и ацетилхолин ⁽¹⁴⁾, можно предположить, что он оказывает влияние на соответствующие рецепторы клетки.

В свете вышеизложенного представляет большой интерес выяснение взаимодействия таурина и НС при связывании с рецепторами. В настоящем исследовании мы задались целью изучить влияние НС на захват таурина срезами сердца при блокировании адreno- и холинорецепторов.

Опыты проводили на самцах белых крыс породы Вистар, массой 180—200 г. Крыс оглушали электрическим током и декапитировали. Срезы сердца преинкубировали в растворе Тирода, содержащем в мМ: NaCl —153,9, KCl —45,5, CaCl_2 —2,5, MgCl_2 —1,0, NaHCO_3 —11,9,

NaH₂PO₄—1,0, глюкоза—5,5, аскорбиновая кислота —2,8. Инкубацию проводили в течение 30 мин в камере объемом 10 мл при 37°, насыщенной кислородом. Затем заменяли этот раствор и проводили инкубацию с исследуемыми веществами: НС, ингибиторами адренорецепторов и холинорецепторов в течение 30 мин, после чего срезы еще 30 мин инкубировали в свежем растворе Тироде в присутствии исследуемого вещества и [³⁵S] таурина в концентрации 0,25 мккюри/мл (2,4·10⁻¹²М). По окончании инкубации проводили пятикратную промывку срезов раствором Тироде, затем помещали их в сцинтилляционные кюветы, заливали 1 мл этилового спирта и оставляли на 16—18 ч, после чего добавляли в кюветы 10 мл сцинтилляционной жидкости, содержащей 4 г ППО (2,5-дифенилоксазол) и 100 мг ПОПОП (1,4-ди-5-фенил -2-оксазолил бензол) на 1 л толуола (¹⁵). Радиоактивность измеряли на жидкостном сцинтилляционном счетчике (СЛ—30, Intertechnique“, Франция) с внешним стандартом, что позволяет выразить захват [³⁵S] таурина в распадах в 1 мин на 1 г ткани. В опытах был использован [³⁵S] таурин фирмы „Amersham“ (Англия) с удельной активностью 8,2 кюри/ммоль. Концентрации используемых ингибиторов рецепторов приведены в табл. 1, 2. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия Стьюдента.

Таблица 1

Влияние НС на захват [³⁵S] таурина срезами желудочков сердца крысы при блокаде рецепторов (счет/мин/г)

	Концентрация, М	Желудочек сердца			
		Правый	% изменения	Левый	% изменения
Контроль	2,4·10 ⁻¹²	1534943 ± 219786		1326000 ± 186498	
НС	0,28ФДЭ	1662250 ± 146048	8	2019667 ± 15483 ⁺⁺	52
Пропранолол	5·10 ⁻⁷	1061650 ± 85597 ⁺	—31	724656 ± 85668 ⁺⁺⁺⁺	—45
ПП+НС		1415577 ± 180372 ⁺	33	686815 ± 48584	—5
Фентоламин	5·10 ⁻⁷	1145200 ± 244967	—25	532667 ± 91749 ⁺⁺⁺	—60
ФА+НС		466538 ± 22878 ⁺⁺	—59	388059 ± 55047 ⁺	—27
Кокаин	5·10 ⁻⁵	572882 ± 49534 ⁺⁺⁺⁺	—63	195167 ± 35594 ⁺⁺⁺⁺	—55
Кокаин+НС		831333 ± 129516	45	772857 ± 101475	30
Атропин	0,29·10 ⁻⁸	1005462 ± 116870 ⁺	—34	603893 ± 41441 ⁺⁺⁺	—54
Атропин+НС		1359769 ± 111886 ⁺	35	882889 ± 57312 ⁺⁺⁺	46
Амизил	0,15·10 ⁻⁸	864458 ± 122391 ⁺⁺	—44	1397500 ± 154261	5
Амизил+НС		740616 ± 89555 ⁺	—14	936464 ± 75132 ⁺⁺	—33

Примечания. Вероятность ингибиторов и НС приведена в сравнении с контролем, а сочетание ингибиторов +НС—с результатами соответствующих ингибиторов. Разница с контролем статистически достоверна: ⁺P<0,05; ⁺⁺P<0,02; ⁺⁺⁺P<0,01; ⁺⁺⁺⁺P<0,001.
Средние данные по 6—12 опытам.

Опыты показали, что НС в разных участках сердца оказывает неоднотипное влияние на захват таурина по сравнению с контролем. Установлено усиление на 52% в левом желудочке и на 56% в левом предсердии сердца под влиянием НС, в то время как связывание

таурина другими участками сердца (правое предсердие, правый желудочек) достоверно не изменяется (табл. 1, 2, рис. 1—4).

Под влиянием β -адреноблокатора пропранолола в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ М наступает угнетение захвата таурина правым желудочком на 31, левым желудочком — 45%. На захват таурина левым и пра-

Таблица 2
Влияние НС на захват [35 S] таурина срезами предсердия крысы при блокаде рецепторов

	Концентрация, М	Предсердие			
		Правое	% изменения	Левое	% изменения
Контроль	$2,4 \cdot 10^{-12}$	1484641+266435		866439+86876	
НС	0,28 ФДЭ	952833+154354+	—36	1351167+550484+++	56
Пропранолол	$5 \cdot 10^{-7}$	1235319+160246+	—17	922472+168532+	6
ПП+НС		959565+397489	—22	705172+97074	—24
Фентоламин	$5 \cdot 10^{-7}$	654846+79585	—56	740655+65271	—15
ФА+НС		351294+63529++	—46	398944+27258+++	—46
Кокаин	$5 \cdot 10^{-7}$	550556+38261+++	—63	43204+27312+	—50
Кокаин+НС		843727+62639+++	53	869889+74086-+++	101
Атропин	$0,29 \cdot 10^{-8}$	567607+30186+++	—62	650549+46956+	—25
Атропин+НС		772733+60516++	36	1477789+198081++++	127
Амизил	$0,15 \cdot 10^{-8}$	815190+266981	—45	862080+66208+	—1
Амизил+НС		774200+83419	—5	471286+53857+++	—45

Примечания те же, что и к табл. 1. За единицу нейrogормона «С» (НС) принимают 2,85 ФДЭ—количество препарата, ингибирующее 1 МЕ активности.

вым предсердиями он не оказывает влияния. Сочетание НС с пропранололом снимает блокирующее действие пропранолола на захват таурина только правым желудочком сердца (табл. 1, 2, рис. 1—4).

L-адреноблокатор фентоламин в концентрации $5 \cdot 10^{-7}$ М вызывает сравнительно незначительное угнетение захвата таурина правым предсердием и левым желудочком сердца. При сочетании НС с фентоламином наблюдается угнетение захвата таурина правым и левым предсердиями (на 46%) и правым желудочком сердца (на 59%) (табл. 1, 2, рис. 1—3).

Для определения степени нейронального связывания [35 S] таурина в сердце был исследован захват [35 S] таурина при действии ингибитора нейронального захвата катехоламинов кокаина в концентрации $5 \cdot 10^{-5}$ М (табл. 1, 2, рис. 1—4).

Выяснилось, что кокаин приводит к выраженному угнетению захвата таурина на всех участках сердца (в левом предсердии — на 50, правом предсердии — на 63, левом желудочке — на 63, правом желудочке — на 55%). В присутствии НС кокаин не проявляет своего характерного блокирующего воздействия на захват таурина во всех исследуемых участках сердца. В этом случае происходит активация захвата, которая составляет 53% в правом и 101% в левом предсердиях, 30% в правом и 45% в левом желудочках.

Представляют значительный интерес данные, полученные с ингибитором М-холинорецепторов — атропином в концентрации

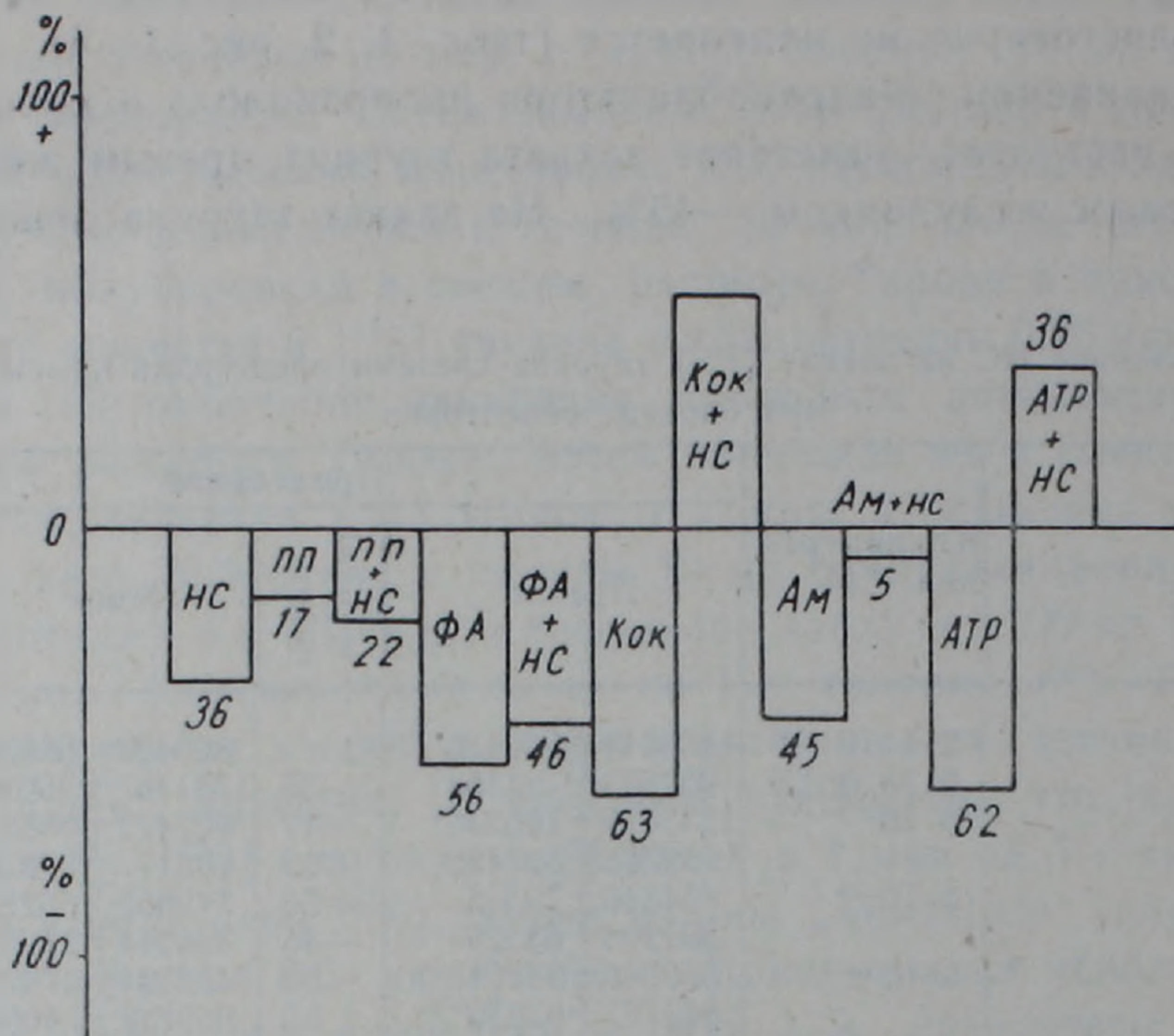


Рис. 1. Захват $[^{35}\text{S}]$ таурина срезом правого предсердия под влиянием НС и его сочетаний с ингибиторами адрено- и холинорецепторов. НС—нейрогормон „С“, ПП—пропранолол, ФА—фентоламин, Кок—кокаин, АМ—амизил, Атр.—атропин.

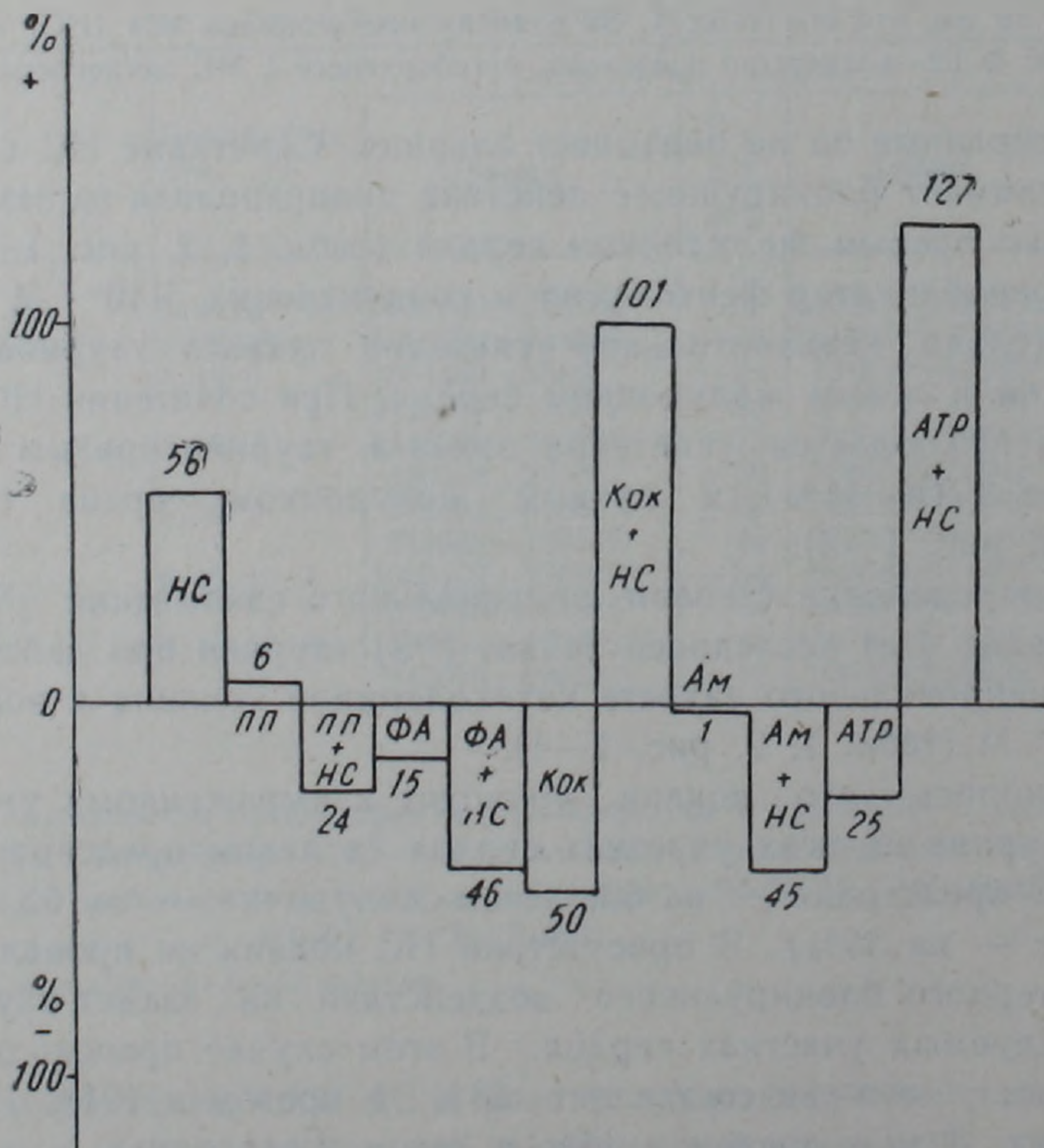


Рис. 2. Захват $[^{35}\text{S}]$ таурина срезом левого предсердия под влиянием НС. Обозначения на рис. 2—4 те же, что на рис. 1

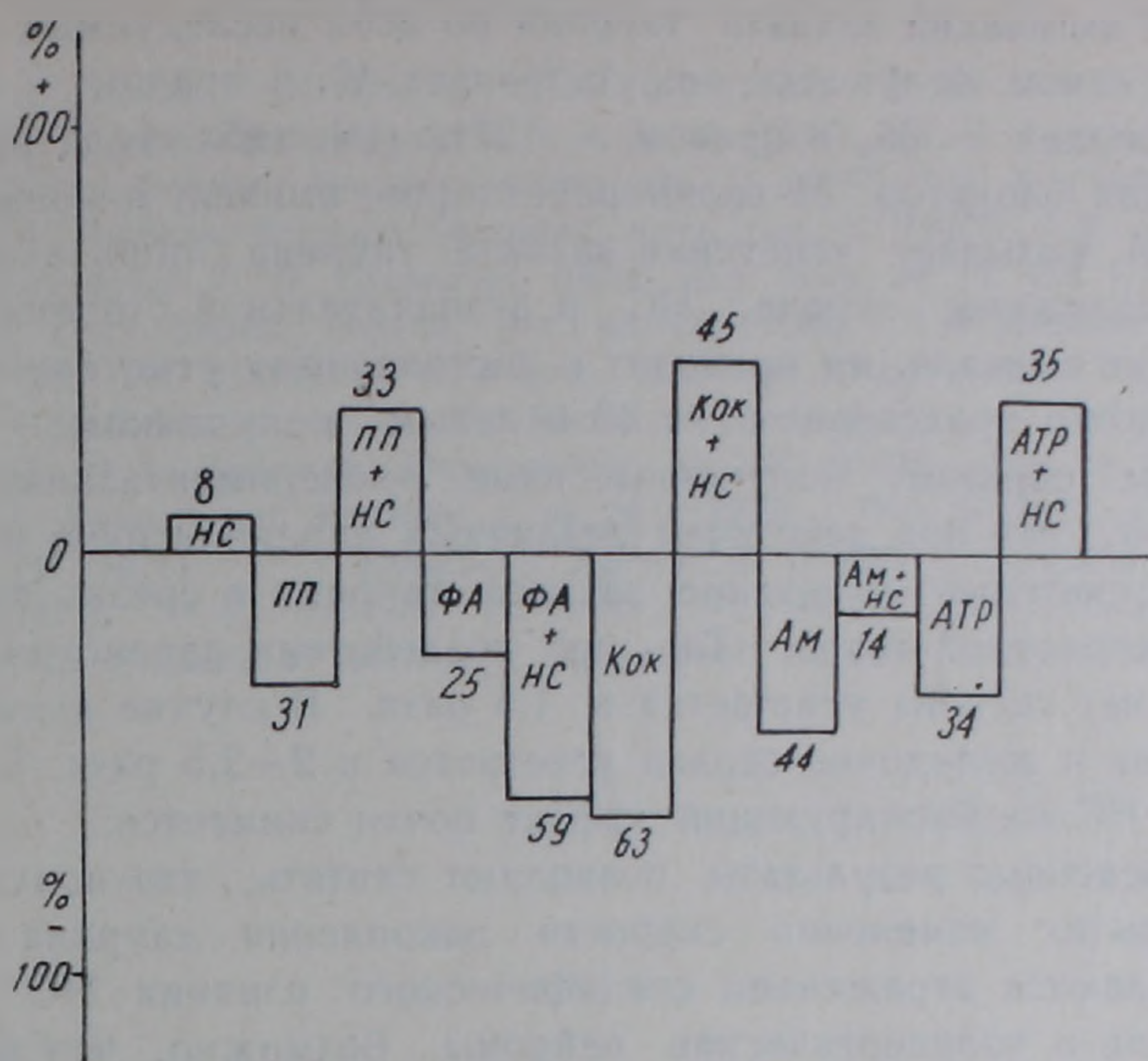


Рис. 3. Захват $[^{35}\text{S}]$ таурина срезам правого желудочка сердца под влиянием НС

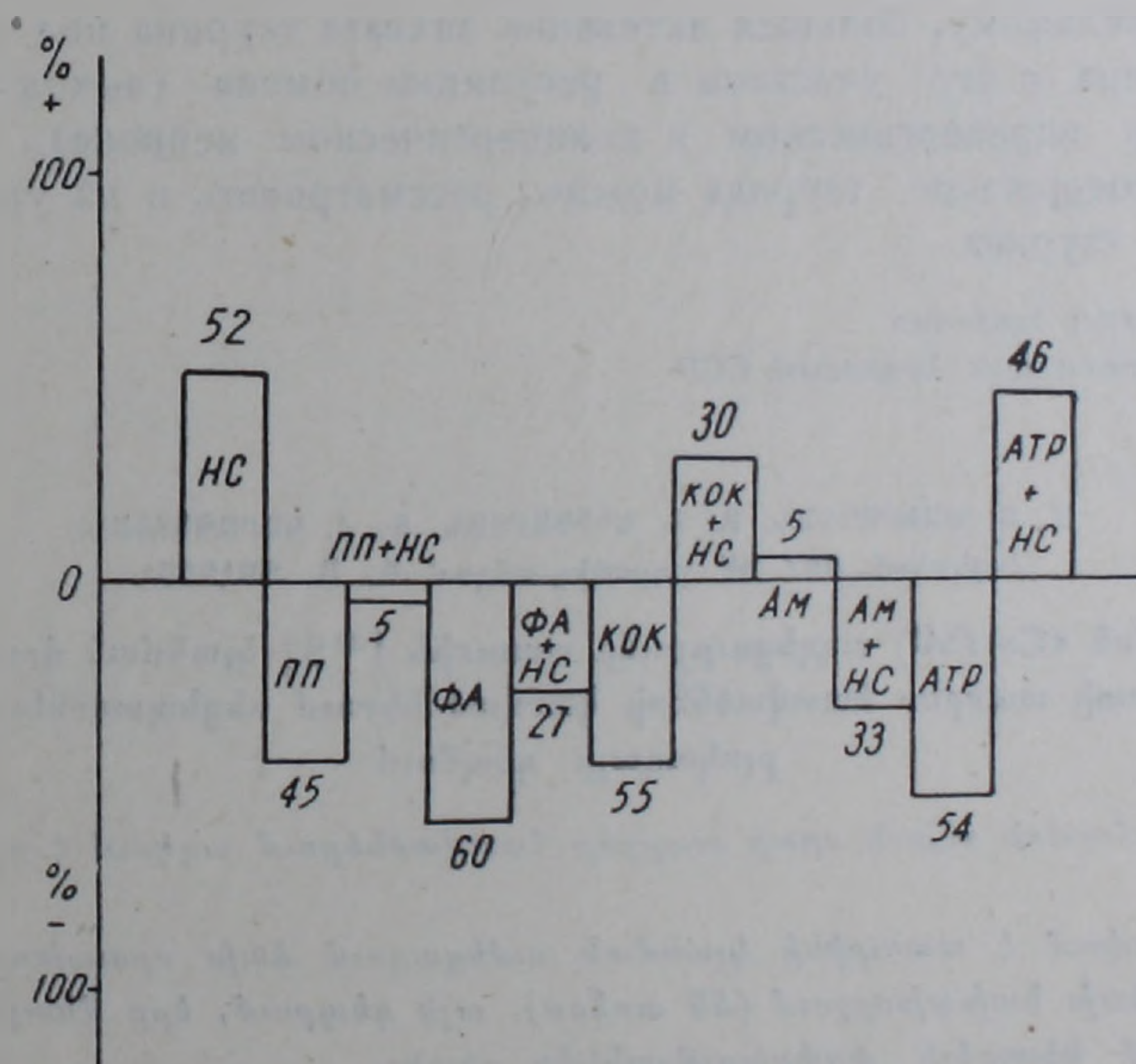


Рис. 4. Захват $[^{35}\text{S}]$ таурина срезам левого желудочка сердца под влиянием НС

$0,29 \cdot 10^{-8}$ М. Атропин вызывает угнетение захвата таурина в левом предсердии — на 25, правом — на 62, в левом желудочке — на 54, в правом — на 34%. Сочетание же атропина с НС приводит к зна-

чительной активации захвата таурина во всех исследуемых участках сердца: в левом желудочке она составляет 46, в правом — 35, в левом предсердии — 36, в правом — 127% (см. табл. 1, 2, рис. 1—4).

Другой блокатор М-холинорецепторов, амизил, в концентрации $0,5 \cdot 10^{-8}$ М вызывает угнетение захвата таурина лишь в опытах на правом желудочке сердца. НС в незначительной степени снимает этот эффект амизила, но приводит к достоверному угнетению захвата таурина левым предсердием на 45 и левым желудочком — на 33%.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные показывают, что под действием различных адренолитиков и холинолитиков происходит угнетение захвата таурина в срезах различных участков сердечной ткани. Так, при воздействии адренотропных веществ захват таурина угнетается в 1,5 раза. В случае кокаина захват таурина в желудочке сердца угнетается в 2—2,5 раза. В присутствии же НС их блокирующий эффект почти снимается.

Приведенные результаты позволяют считать, что полученные в наших опытах изменения скорости накопления таурина в тканях сердца являются отражением специфического влияния НС на адренергические и холинергические нейроны. Возможно, что активация захвата таурина в сердце связана с действием НС одновременно на функциональные и метаболические процессы, протекающие в адрено- и холинорецепторах.

По-видимому, большая активация захвата таурина под влиянием НС связана с его участием в регуляции обмена (выход и синтез таурина в адренергическом и холинергическом нейроне). Влияние НС на содержание таурина можно рассматривать и на уровне рецепторов таурина.

Институт биохимии

Академии наук Армянской ССР

Մ. Շ. ՄՈՒՐԱԴՅԱՆ, Ա. Ն. ԵԴԻԳԱՐՅԱՆ, Ռ. Հ. ԿԱՐԱՊԵՏՅԱՆ,

Հայկական ՍՍՀ ԳԱ ԲՊԲակից-անդամ Ա. Ա. ԳԱԼՈՅԱՆ

Նեյրոհորմոն «С» (ՆՍ) ազդեցությունը տաուրին $[^{35}\text{S}]$ կլանման վրա առնետի սրտի տարբեր հատվածների կտրվածիներում ռեցեպտորների բլոկադայի դեպքում

Նեյրոհորմոն «С»-ն սրտի տարբեր հատվածներում ազդում է ոչ միատեսակ:

Նկատվում է տաուրինի կլանման ուժեղացում ձախ սրտախորշում (52 տոկոս), ձախ նախախորշում (56 տոկոս), այն դեպքում, երբ մնացած հատվածներում նկատելի փոփոխություններ չկան:

Խոլինո և ադրենոռեցեպտորների բլոկադայի ժամանակ սրտի տարբեր հատվածներում նկատվում է տաուրինի կլանման ճնշում 1,5—2 անգամ, իսկ ՆՍ-ի համակցության դեպքում նկատվում է կլանման ինտենսիվացում:

Հստակ երևույթին տաուրինի կլանման ուժեղացումը նեյրոհորմոնի ինչպես նաև վերջինիս բլոկատորների հետ ազդեցության ներքո կարելի է դիտել նեյրոններում տաուրինի ֆունկցիոնալ և մետաբոլիկ փոխանակության կարգավորումով:

ЛИТЕРАТУРА — ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ А. А. Галоян, ДАН АрмССР, т. 34, № 3 (1962). ² С. С. Абрамян, М. А. Ростомян, А. А. Галоян, Кровообращение, т. 8, № 12 (1975). ³ А. А. Галоян, Б. Я. Гурвиц, Р. Դ. Галстян, Вопросы биохимии мозга, вып. 11 (1977). ⁴ А. А. Галоян, Б. Я. Гурвиц, М. А. Погосян, Вопросы биохимии мозга, вып. 11 (1977). ⁵ Л. С. Мальчикова, Н. В. Сперанская, Е. П. Елизарова, Бюлл. эксп. биол., № 12, 135 (1979). ⁶ J. G. Jacobsen, L. H. Smith, *Physiol. Rev.*, 48, 424 (1968). ⁷ R. Huxtable, R. Bressler, *Science*, 184, 1187 (1974). ⁸ G. Nigro, J. Comia, A. Loindies, *Clin. Ther.*, 56, 347 (1971). ⁹ E. I. Chasov, L. S. Malchicova, G. B. Asafov e. a., *Circulat. Res.*, 35, 3, 111 (1974). ¹⁰ S. Fujimoto, *Experimentia*, 10, 1350 (1977). ¹¹ А. А. Галоян, М. Ш. Мурадян, Биол. журн. Армении, т. 32, № 2 (1979). ¹² J. Dietrich, J. Diacono, *Life Sci*, 10, 499 (1971). ¹³ P. Dolara, A. Agristi, A. Giotti, e. a., *Europ. J. Pharmacol.*, 24, 352 (1974). ¹⁴ S. Fujimoto, H. Iwata, Y. Yonada, *Jap. J. Pharmacol.*, 26, 105 (1976). ¹⁵ J. J. Coule, J. Axelrod, *J. Neurochem.*, 18, 2061 (1971).