

С. А. МИРЗОЯН, Э. С. СЕКОЯН, Э. А. МАРКАРЯН

ИНДУЦИРУЕМЫЕ НОРАДРЕНАЛИНОМ ИЗМЕНЕНИЯ
АДЕНИННУКЛЕОТИДНОГО ФОНДА В НЕКОТОРЫХ
СТРУКТУРАХ И СОСУДАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Выявлено, что в тканях переднего и заднего гипоталамуса, хвостатого ядра, коры больших полушарий и стенок сосудов головного мозга эндогенные адениннуклеотиды (АН) и нуклеозиды (Н) проявляет определенную чувствительность к воздействию норадреналина (НА).

Концепция нейрохимического контроля мозгового кровотока [3], а также многочисленные данные о модулирующей роли эндогенных АН и Н в механизмах нейрохимической передачи [8] определили направление настоящего исследования—определение чувствительности АН и Н к воздействию НА в сосудах и различных структурно-нейрохимически гетерогенных образованиях головного мозга.

Материал и методы

Объектом исследований служили передний и задний гипоталамус, кора больших полушарий, хвостатое ядро и сосуды головного мозга крупного рогатого скота.

Гомогенаты соответствующих тканей инкубировали в течение 20 мин по Mc Pweip [13], затем добавляли раствор перхлорной кислоты. Белки осаждали центрифугированием (15000 об/мин, 2°C, 15 мин). Количественное содержание АН и Н определяли методом хроматографического разделения их на пластинах «Silufol UV-254» с последующим сканированием хроматограмм на флуоресцентном спектрофотометре MPF-2A (Hitachi) с помощью сканирующей приставки MPF-4 той же фирмы [1]. Для разделения АН использовали систему: диоксан—аммиак—вода, а для разделения Н—бутанол—ацетон—аммиак. В качестве стандартных препаратов были использованы: аденозин-5-трифосфорная кислота динатриевая соль (Sigma), аденозин-5-дифосфорная кислота натриевая соль (Reanal), аденозин-5-монофосфорная кислота натриевая соль (Reanal), аденозин-3,5-циклофосфорная кислота натриевая соль (Reanal), аденозин (Sigma), аденин (Sigma), Trophicardyl inosine (Франция).

Результаты и обсуждение

При инкубации гомогенатов тканей переднего и заднего гипоталамуса наблюдалось увеличение содержания цАМФ на 27 и 25% соответственно по сравнению с ее исходным уровнем (рис. 1). При этом существенными являются сдвиги в фонде адениновых фосфорилированных соединений. В тканях заднего гипоталамуса суммарное количество АН возросло на 11%, что можно расценивать как активацию процессов окислительного фосфорилирования, происходящую в мозговой ткани в присутствии НА в условиях инкубации. В тканях же переднего гипоталамуса наряду с увеличением цАМФ суммарное количество АН

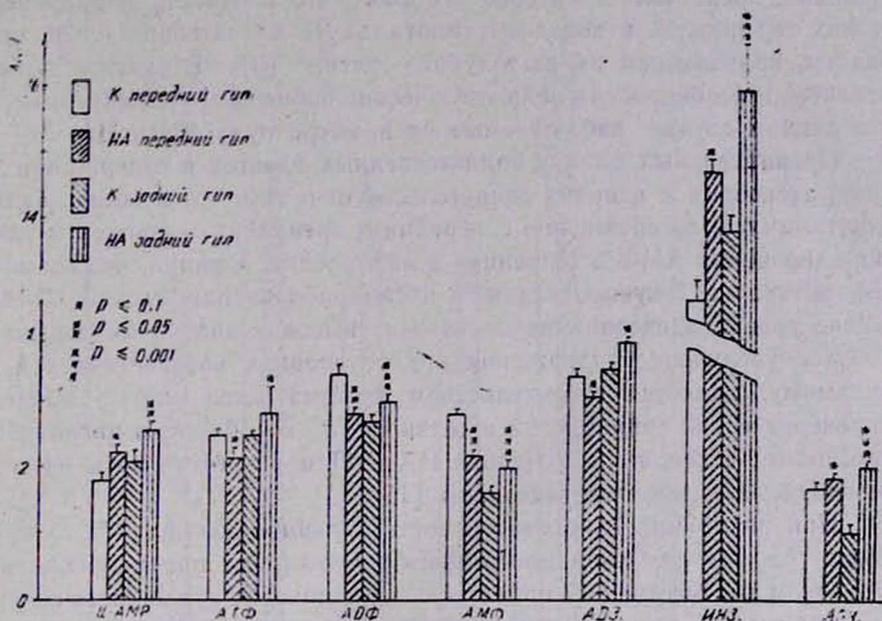


Рис. 1. Содержание АН и Н в тканях переднего и заднего гипоталамуса в условиях воздействия НА.

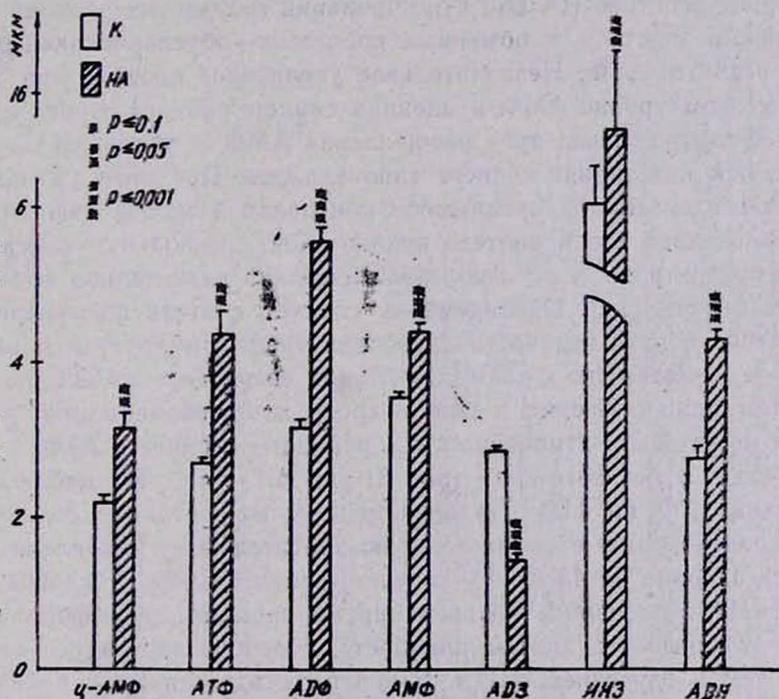


Рис. 2. Содержание АН и Н в тканях коры больших полушарий в условиях воздействия НА.

уменьшилось, что свидетельствует о подавлении или затруднении процессов, обеспечивающих восстановление запасов АН.

Исходя из позиций нейрохимического контроля мозгового кровообращения, представляет интерес тот факт, что плотность норадренергических терминалей в переднем гипоталамусе значительно ниже, чем в заднем, получающем их из голубого пятна [9]. В связи с этим не исключены особенности в нейрохимических процессах, индуцируемых НА, и в данном случае, наблюдаемые на примере пула АН и Н.

Сравнительный анализ количественных сдвигов в содержании инозина, аденозина и аденина свидетельствует о том, что в тканях заднего гипоталамуса, по сравнению с передним, превалируют процессы дефосфорилирования АМФ и тенденция к накоплению аденина, что возможно при активации 5-нуклеотидазы и аденинрибозилтрансферазы. Поддержание уровня аденозина на достаточно высоких значениях и даже некоторое увеличение содержания его в условиях воздействия НА, по-видимому, является свидетельством участия аденозина в процессах адренергической трансмиссии в связи с его способностью ингибировать пресинаптическое высвобождение НА [11] и воздействовать на специфические аденозиновые рецепторы [15].

При инкубации гомогенатов коры больших полушарий головного мозга (рис. 2), где норадренергические терминали представлены в достаточном количестве [9], наблюдалось увеличение суммарного содержания АН на 45% и цАМФ—на 51%. Исходя из способности цАМФ вызывать вазодилатацию мозговых сосудов [5], подобное накопление цАМФ может быть расценено в качестве фактора, антагонизирующего вазоконстрикторное действие НА при формировании сосудистых реакций в коре головного мозга, а в обменных процессах—обуславливающего активный ресинтез АТФ. Незначительное увеличение инозина при достаточно высоком уровне АМФ и аденина свидетельствует о преимущественно дефосфорилазном пути расщепления АМФ в условиях воздействия НА, как и в тканях заднего гипоталамуса. При этом уменьшение количества аденозина по сравнению с контрольной пробой можно объяснить утилизацией его в синтезе нуклеотидов поскольку в реакциях синтеза нуклеотидов мозг использует аденозин значительно эффективнее, чем инозин [16]. Одновременно следует считать правомерным и утверждение о том, что часть аденозина трансформируется в аденин, так как количество его к концу инкубаций возрастает на 53% по сравнению с исходным. Аденин, в свою очередь, как свободное азотистое основание может быть утилизирован в реакциях ресинтеза АТФ.

В тканях хвостатого ядра (рис. 3) при контакте с НА наблюдалось увеличение АТФ на 11% с одновременным возрастанием содержания инозина, аденозина и аденина. Судя по значительному накоплению аденозина и аденина на 43 и 60% соответственно и здесь в условиях воздействия НА в распаде АМФ превалируют процессы дефосфорилирования. Полученные результаты приобретают особое значение в связи с выделением и изучением А₁- и А₂-подтипов аденозиновых рецепторов мембран полосатого тела и обнаружением высокого сродства А₂-рецепторов к некоторым селективным сосудорасширяющим агентам [7].

При инкубации гомогенатов тканей сосудов основания головного мозга (рис. 4) в контрольных пробах установлен достаточно высокий уровень содержания цАМФ, инозина, аденозина и, особенно, аденина.

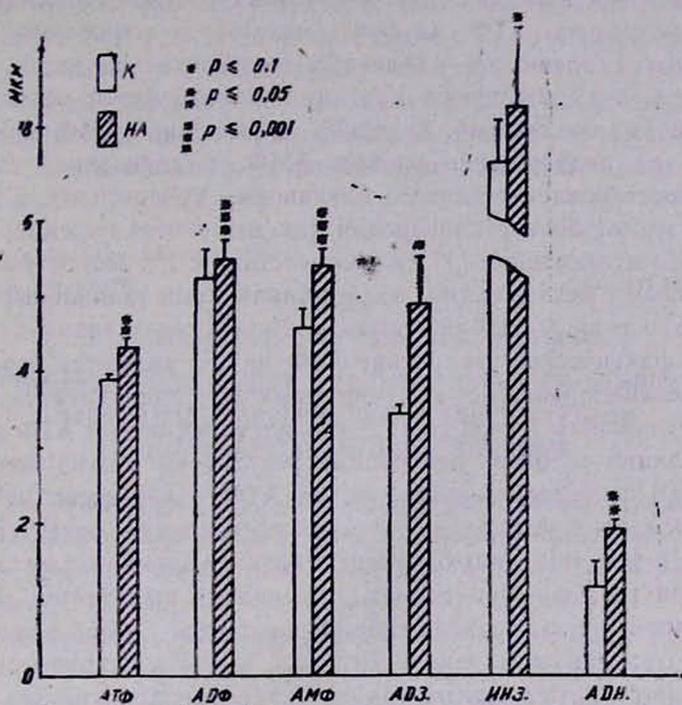


Рис. 3. Содержание АН и Н в тканях хвостатого ядра в условиях воздействия НА.

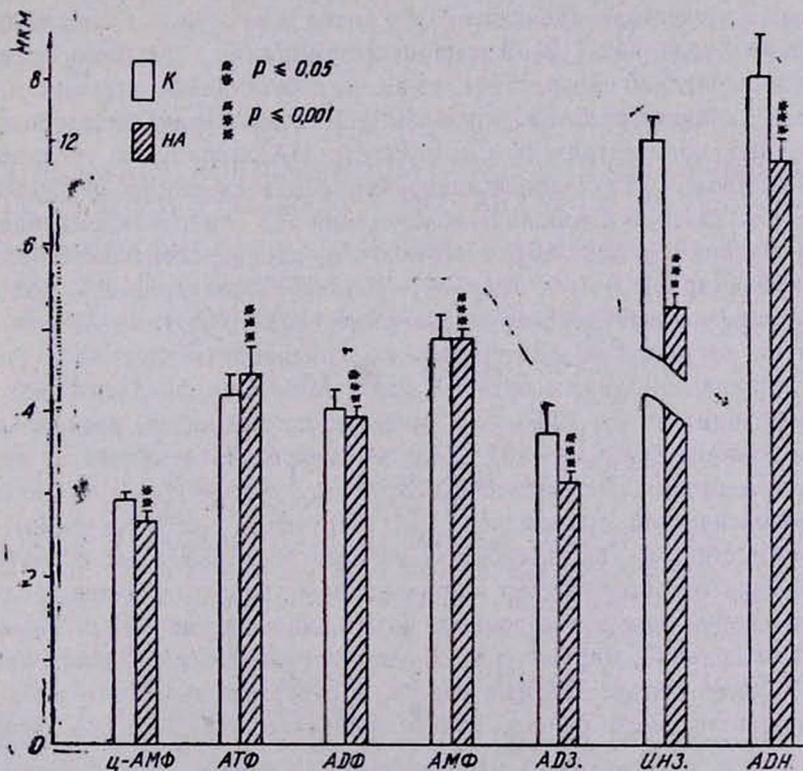


Рис. 4. Содержание АН и Н в тканях стенок артерий головного мозга в условиях воздействия НА.

В присутствии НА в тканях стенок мозговых сосудов отмечается тенденция к увеличению АТФ на фоне некоторого снижения уровней цАМФ, инозина, аденозина и аденина соответственно на 6, 15, 20 и 9%. Анализируя сложившуюся картину с учетом путей метаболизирования пуриновых соединений, подобное уменьшение цАМФ может быть направлено на поддержание уровня АМФ, а аденозина, аденина и АМФ—на восстановление запасов адениновых нуклеотидов, в то время как инозин может быть утилизирован как для синтеза адениновых, так и гуаниновых нуклеотидов [17] в соответствии с потребностями клетки и регуляторными механизмами, поддерживающими стабильный уровень нуклеотидов в тканях. Наблюдаемая мобилизация адениннуклеотидного фонда и фактическое увеличение АТФ на 8% являются отражением нейрохимических процессов, индуцируемых НА при контакте с тканями артерий головного мозга. Наряду с важнейшей ролью АТФ в процессах аккумуляции энергии, полученные результаты можно интерпретировать и как непосредственное участие АТФ в процессах нейрохимической трансмиссии, опосредуемое пуринергическими рецепторами типа P_2 [14], и как модуляцию адренергических влияний в связи с тем, что АТФ при раздражении нервных окончаний выделяется из терминалей одновременно с катехоламинами, находится с ними в постоянной связи и, поступая к α_1 -адренорецепторам, сенсibiliзирует их [4].

В той же серии экспериментов наблюдался достаточно высокий уровень аденозина и в контрольных, и в опытных пробах. Такое содержание аденозина в контрольных пробах не удивительно, поскольку в следовых количествах аденозин содержится в мозговой ткани только в нормальных условиях [12], а в процессе умирания организма количество его значительно возрастает из-за развивающейся ишемии и, как следствие, активации 5-нуклеотидазы [2]. Сохранение же аденозина в достаточных количествах при контакте с НА, наряду с увеличением АТФ и частичной утилизацией аденозина, свидетельствует об определенной роли аденозина в условиях воздействия НА. Аденозин вызывает вазодилататорный эффект [6], возбуждая α_2 -адренорецепторы, пресинаптически блокирует выброс НА [11], а на постсинаптической мембране возбуждает специфические аденозиновые рецепторы типа A_2 [15]. Несмотря на достаточную симпатическую иннервацию артерий головного мозга, сужение пиальных артерий при стимуляции симпатических нервов происходит на 7—12%, а *in vitro* чувствительность артерий к НА оказывается еще меньше [10]. Полученные результаты позволяют расценивать аденозин как эндогенный фактор, участвующий в процессах норадренергической трансмиссии, активируемый при этом самим НА.

Таким образом, выявлено, что во всех исследованных структурно-нейрохимически гетерогенных образованиях головного мозга, включая и ткани стенок сосудов головного мозга, эндогенные АН и Н проявляют, как правило, определенную чувствительность к воздействию НА. Наблюдаются количественные сдвиги в содержании всех компонентов адениннуклеотидного фонда, взаимопревращения, распад и ресинтез:

АН, неоднозначные как по характеру, так и по выраженности вызванных процессов и не всегда коррелирующие с плотностью норадренергических терминалей в исследованных образованиях головного мозга. Совокупность полученных данных свидетельствует об определенном участии эндогенных аденинсодержащих соединений в нейрохимических эффектах НА как в тканях головного мозга, так и в тканях стенок сосудов головного мозга.

Кафедра фармакологии Ереванского
медицинского института

Поступила 3/III 1988

Ս. Հ. ՄԻՐԶՈՅԱՆ, Է. Ս. ՍԵՎՈՅԱՆ, Է. Ա. ՄԱՐԿԱՐՅԱՆ

ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻՑ ԱՌԱՋԱՑԱՄ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ԵՎ
ԳԼԽՈՒՂԵՂԻ ՉԱՐԿԵՐԱԿՆԵՐԻ ՀՅՈՒՍՎԱԾՔՆԵՐԻ
ԱԴԵՆԻՆՆՈՒԿԼԵՍԻԿԱՅԻՆ ՖՈՒՆԿԻՍԻՆ

Ցույց է տրված հիպոթալամուսի առաջնային և հետին բլթերի, պոչավորկորիզի, մեծ կիսագնդերի կեղևի և զլխուղեղի զարկերակների պատերի հյուսվածքներում էնդոգեն ադենիննուկլեոտիդների և նուկլեոզիդների որոշակի դրաժուրումը նորահրենալինի ազդեցության նկատմամբ:

Ադենիննուկլեոտիդային ֆոնդի բոլոր կոմպոնենտների կողմից նկատվում են ըստ բնույթի և առաջացրած պրոցեսների արտահայտվածություն ոչ միանշանակ քանակական տեղաշարժեր, փոխադարձ փոխակերպումներ, ադենիննուկլեոտիդների ճեղքում և սեպիթեզ: Ստացված տվյալների հանրազումարը վկայում է նորահրենալինի ներթրմիական էֆեկտներում էնդոգեն ադենին պարունակող միացությունների մասնակցության մասին ինչպես զլխուղեղի, այնպես էլ զլխուղեղի զարկերակների պատերի հյուսվածքներում:

S. H. MIRZOYAN, E. S. SEKOYAN, E. A. MARKARIAN

THE CHANGES OF ADENINE NUCLEOTIDE, INDUCED BY NORADRENALIN IN SOME STRUCTURES AND ARTERIES OF THE BRAIN

The data obtained testify to a definite role of endogenous adenine containing compounds in neurochemical effects of noradrenalin in the brain tissues as well as in the cerebral arteries' walls-tissues.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Зарубина И. В., Криворучко Б. И. Укр.-биохим. журн., 1982, 54, 4, с. 437.
2. Киреев М. М., Конвай В. Д. Вопросы мед. химии, 1977, 24, 5, с. 629.
3. Мирзоян С. А. Фармакол. и токсикол., 1983, 4, с. 5.
4. Тринус Ф. П. Вестник АМН ЮССР, 1982, 5, с. 69.
5. Adelstein R. S., Hathaway D. R. Am. J. Cardiol., 1979, 44, 5, 783.
6. Berne R. M., Rubio R., Gurnish R. R. Circulat. Res., 1974, 35, 262.
7. Bruns R. F., Lu G. H., Pugsley T. A. Mol. Pharmacol., 1936, 29, 4, 331.
8. Burnstock G. Cell Membrane Receptors for Drugs and Hormones. Eds. R. W. Straud, L. Bolts. New York, 1978. 107.
9. Fuxe K., Hokfelt T., Ungerstedt U. In: Metabolism of Amines in the Brain. G. Hooper (Ed.). London, Macmillan, 1969. 10.
10. Heistad D. D., Busija D. W., Marcus M. L. Fed. Proc., 1981, 40, 8, 2317.
11. Hollins C., Stone T. W. Brit. J. Pharmacol., 1980, 69, 107.
2. Kleihues P., Kobayshi K., Hossman K. A. J. Neurochem., 1974, 23, 417.

13. Mc Ilwain H., Trfsize M. A. *Biochem. J.*, 1956, 63, 250.
14. Niedergerke R., Page S. J. *Physiol. (Gr. Britt.)*, 1981, 320, 120.
15. Van Calker D., Muller M., Hamprecht B. J. *Neurochem.*, 1979, 33, 999.
16. Winn H. R., Park T. S., Curnish R. R. et al. *Am. J. Physiol.*, 1980, 239, 212.
17. Wyngaarden J. B. In: *Advances in enzyme regulation*. Oxford, 1976, 25.

УДК616.831+616.832—018 | 581.19

В. А. САВРО, Л. Д. САВЕНКО

ВЛИЯНИЕ УВЕЛИЧЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА НИСХОДЯЩИХ ПУТЕЙ ИЗ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОРМИРОВАНИЕ КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА СПИННОГО МОЗГА В ФИЛОГЕНЕЗЕ

Изучено влияние на симпатические центры спинного мозга различных отделов головного мозга, в частности миндалевидного тела. Показано, что разрушение миндалевидного тела головного мозга приводит к выраженным изменениям морфологии симпатических ядер боковых рогов спинного мозга.

В процессе эволюции воздействие на спинной мозг нисходящих путей из головного мозга заметно возрастает [2, 4, 5, 6]. В связи с этим возникает вопрос, как изменяется структура спинного мозга по мере роста влияния головного мозга и усложнения аппарата движения животных в филогенезе.

Не до конца изучено и влияние на симпатические центры спинного мозга различных отделов головного мозга, в частности миндалевидного тела, являющегося составной частью экстрапирамидной и лимбической систем.

Материал и методы

У 6 кошек при помощи универсального стереотаксического аппарата типа МВ-4101 (Венгрия) производилось разрушение миндалевидного тела с последующим изучением клеточного состава латерального промежуточного ядра спинного мозга.

Исследовались также вентральные рога грудных отделов спинного мозга 35 взрослых животных: костистых рыб (каarp—6), земноводных (прудовая лягушка—9), пресмыкающихся (болотная черепаха—7), птиц (курица—6), хищных млекопитающих (кошка—7). При проведении экспериментов учитывались методические рекомендации и приказы МЗ СССР по правилам работы с лабораторными животными.

Сразу после умерщвления животных спинной мозг фиксировался в 10% нейтральном формалине. Парафиновые и целлондиновые поперечные срезы толщиной 8—10 мкм окрашивались крезил-виолетом, гематоксилин-эозином. Определялось соотношение площади поперечного сечения серого и белого вещества, подсчитывалось абсолютное количество нейронов на поверхности среза, определялись форма и размеры нейронов, особенности их расположения в вентральных и боковых рогах. Суммарный объем, занимаемый телами нейронов, уста-