

ВПЛИВ ГІДРОКОРТИЗОНУ НА РОЗПОДІЛ КАТЕХОЛАМІНІВ У ДЕЯКИХ ВІДДІЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Л. М. Давиденко

Лабораторія обміну речовин Київського інституту ендокринології та обміну речовин

За останній час нагромаджені численні дані про значний вплив кортикостероїдів на функцію центральної нервової системи.

При гіпокортицизмі у хворих виникають різноманітні порушення, які супроводжуються ослабленням нервової діяльності, порушенням головних її проявів [1, 15]. Гіперфункція кори надниркових залоз викликає не менш істотні зміни функціональних систем головного мозку. Відомо також, що при депресивних та мініакальних станах відзначається високий рівень кортикостероїдів у плазмі крові [18, 20], а застосування різних психотропних препаратів призводить до змін обміну амінів мозку [23]. Таким чином, у процесі взаємодії гормонів кори надниркових залоз і центральної нервової системи важлива роль належить біогенним амінам, які можуть брати участь в нейрогуморальній регуляції численних функцій організму, зокрема в регуляції гіпофізарно-надниркової системи.

Існує кілька гіпотез про можливі шляхи взаємодії гормонів кори надниркових залоз та нейромедіаторів катехоламінової природи.

Гіпотеза Лонга [27], за якою адреналін, що виділився при стресі з мозкової речовини надниркових залоз, безпосередньо стимулює секрецію АКТГ гіпофізом, була доповнена даними про те, що ефект адреналіну опосередковується через гіпоталамус [34, 35].

Одночасно були опубліковані праці, в яких ініціатором реакції системи гіпофіз — кора надниркових залоз визнається норадреналін гіпоталамуса і ретикулярної формації.

Це положення підтверджується даними про те, що адреналін і норадреналін, введені у кров'яне русло, майже не проникають крізь гемато-енцефалічний бар'єр [37], за винятком гіпоталамічної області.

Водночас, попередники норадреналіну — ДОФА і дофамін, досить вільно проникають у головний мозок, який має повний «набір» ферментів біосинтезу катехоламінів, між активністю яких і вмістом катехоламінів у мозку існує певний корелятивний зв'язок [21].

Отже, катехоламіни є необхідними компонентами ланцюгових нейрогуморальних реакцій і є посередниками між нервовою системою та залозами внутрішньої секреції, з одного боку, та між аферентними нервами і гіпоталамусом, з іншого [14]. Припускають, що норадреналін може локально діяти на гіпоталамічні нейрони, які утворюють кортикотропін-релізінг фактор [28].

Можливо, цей вплив опосередковується через ланцюг так званих медіаторів або модуляторів нервових процесів, як то серотонін [8], ацетилхолін [5] тощо. Незважаючи на те, що механізми взаємодії у системі гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркових залоз вивчені далеко не повністю, роль катехоламінів у них не викликає сумніву.

В зв'язку з цим вивчення впливу кортикостероїдів на вміст катехоламінів у гіпоталамусі та інших відділах головного мозку становить значний інтерес.

Численні літературні дані щодо характеру дії кортикостероїдів на вміст та обмін катехоламінів у головному мозку досить суперечливі [9, 12, 13, 16, 17, 19, 26], а дані про дію гідрокортизону на обмін катехоламінів в окремих ділянках мозку висвітлені зовсім недостатньо.

Методика досліджень

Досліди проводились на статевозрілих білих щурах. Вміст катехоламінів визначали за методом Осинської [11] з вимірюванням флюоресценції проб на флюориметрі ЕФ-3М, реконструйованому Головим [3].

Гідрокортизон (Фірма «Ріхтер», Угорщина) вводили внутріочеревинно з розрахунку 5 мг на 100 г ваги тварини. Контролем були щури, яким вводили парантерально 0,3 мл фізіологічного розчину. Водорозчинний гідрокортизон натрій-сукцинат (гідроадресон, Голландія) вводили по 200 мкг на тварину під павутинну оболонку під загальним ефірним наркозом за методом Ліндберга і Ернстера [25], контрольним тваринам — 0,05 мл розчину сукцинату натрію. Вміст катехоламінів визначали як у цілому мозку, так і в окремих його ділянках.

Досліджували такі відділи: півкулі головного мозку; гіпоталамічну область — ділянку мозку вагою близько 100 мг, що включає гіпоталамус разом з частиною таламуса, яка до нього прилягає; стовбурову частину мозку; мозочок.

Поряд з цим визначали вміст катехоламінів у надниркових залозах, як головному органі, де вони утворюються та тимчасово депонуються. Результати досліджень оброблені статистично [7, 10].

Результати досліджень

Одноразове введення гідрокортизону внутріочеревинно не змінювало рівня норадреналіну в цілому мозку через 1 год (табл. 1).

Враховуючи дані про обмежене проникнення гідрокортизону крізь гемато-енцефалічний бар'єр, а також нерівномірність його надходження в окремі структури мозку [29], надалі умови експерименту нами були змінені, а саме: 1) водорозчинний гідрокортизон вводили під павутинну оболонку поза гемато-енцефалічний бар'єр; 2) досліджували вміст катехоламінів в окремих відділах мозку.

Таблиця 1
Вміст норадреналіну в мозку щурів після введення гідрокортизону

Умови досліджу	Спосіб введення	Статистичний показник	Норадреналін в мкг/г вологої тканини
Інтактні		$M \pm m$ n	$0,20 \pm 0,01$ 10
Гідрокортизон	Внутріочеревинне введення	$M \pm m$ n p	$0,18 \pm 0,01$ 10 >0,2
Інтактні		$M \pm m$ n	$0,37 \pm 0,01$ 10
Гідрокортизон	Субарахноїдальне введення	$M \pm m$ n p	$0,38 \pm 0,03$ 10 >0,8

З наведених даних (табл. 1) видно, що після субарахноїдального, так само як і після внутріочеревинного введення гідрокортизону концентрація норадреналіну в цілому мозку не змінюється.

При вивченні розподілу норадреналіну в окремих відділах мозку (табл. 2) найбільший вміст його виявлено в гіпоталамічній області, далі

Таблиця 2

Вміст катехоламінів в окремих відділах мозку і надниркових залозах при різних строках дії гідрокортизону

Група тварин	Статистичний показник	Норадреналін в мозку (мкг/г)				Норадреналін в надниркових залозах (мкг/мг)	
		півкулі	гіпоталамічна область	стовбур	мозочок	адреналін	норадреналін
Інтактні	$M \pm m$	$0,29 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,04$	$0,20 \pm 0,01$
	n	10	10	10	10	10	10
	p	<0,005	<0,01	>0,6	<0,04	>0,8	>0,1
1 год	$M \pm m$	$0,35 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,04$	$0,18 \pm 0,01$
	n	9	9	9	9	9	9
	p	<0,005	<0,01	>0,6	<0,04	>0,8	>0,1

Таблиця 2

Вміст катехоламінів в окремих відділах мозку і надниркових залозах при різних строках дії гідрокортизону

Група тварин	Статистичний показник	Надиркові залози (мкг/мг)		Норадреналін мозку (мкг/г)			
		адреналін	норадреналін	півкулі	гіпоталамічна область	стовбур	мозочок
Інтактні	$M \pm m$	$0,56 \pm 0,06$	$0,27 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,04$
	n	10	10	10	10	10	10
	$1 год M \pm m$	$0,75 \pm 0,10$	$0,23 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,04$
Гідрокортизон	n	9	9	9	9	9	9
	p	$>0,1$	$>0,8$	$<0,005$	$<0,01$	$>0,6$	$<0,04$
	$6 год M \pm m$	$0,43 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,01$	$0,94 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,02$
	n	9	9	9	9	9	9
	p	$0,05 < p < 0,1$	$>0,1$	$<0,05$	$<0,03$	$>0,5$	$>0,5$
	$24 год M \pm m$	$0,58 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,06$	$0,44 \pm 0,02$	$0,49 \pm 0,03$
	n	9	9	9	9	9	9
	p	$>0,8$	$>0,4$	$<0,05$	$>0,4$	$>0,7$	$>0,7$
	$5 діб M \pm m$	$1,04 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,08$	$0,40 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,02$
	n	12	12	12	12	12	12
	p	$<0,001$	$>0,3$	$>0,4$	$<0,001$	$>0,5$	$0,05 < p < 0,1$
	$15 діб M \pm m$	$0,54 \pm 0,07$	$0,72 \pm 0,15$	$0,40 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,08$	$0,27 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,04$
	n	8	8	8	8	8	8
	p	$>0,8$	$<0,05$	$<0,05$	$<0,001$	$<0,001$	$>0,5$

Крім регуляції функції гіпофіза, гіпоталамус здійснює також адаптаційно-трофічний вплив на кору великих півкуль і цей вплив може опосередковуватись через медіатор — норадреналін.

У корі великих півкуль прискорення норадреналіну, оскільки відомо, що активність моноаміноксидази, основного ферменту катаболізму біогенних амінів у корі мозку менша порівняно з іншими відділами [6]. Це явище може відігравати певну фізіологічну роль, оскільки реакції стрес, що характеризуються підвищенням виділенням кортикостероїдів, супроводжуються мобілізацією всіх життєво важливих систем організму, і насамперед, кори головного мозку. Є також дані про те, що введення кортикостероїдів інтактним тваринам призводить до зміни електроенцефалограм мозку, які свідчать про активацію різних відділів головного мозку, і в першу чергу, його кори [4].

Як зазначено вище, при тривалому введенні гідрокортизону (протягом 15 днів) відбувався перерозподіл катехоламінів у бік нагромадження норадреналіну. Відомо, що тривале перенасичення організму кортикостероїдами гальмує виділення АКТГ за типом зворотного зв'язку [2]. Є також дані про те, що видалення гіпофіза у щурів викликало зниження активності фенілетаноламін-N-метилтрансферази [24] в мозковій речовині надниркових залоз, причому, цей ефект не залежав від рівня кортикостероїдів, оскільки він спостерігався лише через кілька тижнів після гіпофізектомії, тоді як зміна рівня кортикостероїдів у корі наставала значно швидше. Введення гіпофізектомованим тваринам АКТГ негайно підвищувало активність ферменту і вміст адреналіну в мозковій речовині надниркових залоз. Інші дослідники [31] встановили, що видалення гіпофіза у щурів супроводжується швидким зниженням активності фенілетаноламін-N-метилтрансферази. Можливо, в наших дослідках при насиченні організму кортикостероїдами на протязі 15 днів відбувалось зменшення виділення АКТГ, що в свою чергу, внаслідок зниження активності фенілетаноламін-N-метилтрансферази, призвело до нагромадження норадреналіну в надниркових залозах.

Висновки

1. Рівень катехоламінів у цілому мозку щурів через 1 год після введення гідрокортизону не змінюється.
2. Одно- і багаторазове введення гідрокортизону приводить до зниження вмісту норадреналіну в гіпоталамічній області і підвищення його в півкулях мозку.
3. Рівень катехоламінів в надниркових залозах під впливом гідрокортизону змінюється як при одноразовому введенні (підвищення через 1 год з дальшою нормалізацією через 24 год), так і при багаторазовому введенні гормону (збільшення вмісту адреналіну через 5 днів і зміна співвідношення катехоламінів у бік підвищення норадреналіну через 15 днів).

Література

1. Борукаев Р. К., Артюхина Н. И.—Пробл. эндокринологии и гормонотерапии, 1959, 5, 3, 17.
2. Вундер П. А.—Процессы саморегуляции в эндокринной системе, М., 1965.
3. Голов Д. О., Гуревич М. И., Хомицька Л. Ф.—Физиол. журн. АН УРСР, 1964, 5, 681.
4. Ефимова Е. К.—В сб.: Вопр. эндокринологии и обмена веществ, К., 1970, 1, 31.
5. Комиссаров И. В., Талалаенко А. Н.—Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 231.

6. Кононенко В. Я., Зряков О. Н., Кононенко Т. К.— Фізіол. журн. АН УРСР, 1970, 5, 600.
7. Монцевичюте-Эрингене Е. В.— Патол. физиол. и exper. therap., 1964, 4, 71.
8. Науменко Е. В.— Центральная регуляция гипоталамо-надпочечниковой системы, Л., 1971.
9. Новоселова Т. С., Ленчевская П. Ф., Шаляпина В. Г.— Пробл. эндокринологии, 1969, 15, 4, 83.
10. Ойвин И. Л.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1960, 4, 76.
11. Осинская В. О.— Биохимия, 1957, 22, 537.
12. Рашин М. С.— Укр. біохім. журн., 1969, 41, 1, 60.
13. Ручкина А. С.— Укр. біохім. журн., 1967, 2, 39, 125.
14. Тонких А. В.— В кн.: Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиол. функций организма, Л., «Наука», 1968, 98.
15. Филиппова А. Г. В., алуева Т. К.— В сб.: Кортико-висцеральн. взаимоотнош. и гормональная регуляция, Харьков, 1963, 277.
16. Шаляпина В. Г.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1965, 6, 14.
17. Шаляпина В. Г.— Вопросы мед. химии, 1968, XIV, 3, 255.
18. Board F., Wadeson R., Persky H.— Arch. Neurol. Chicago, 1957, 78, 612.
19. Gillis C. N.— Nature, 1965, 207, 5003, 1302.
20. Hullin R.— Brit. J. Psychiatry, 1967, 113, 593.
21. Lloyd K., Hornykiewicz O.— Brain Res., 1970, 22, 3, 426.
22. Izquierdo J., Jofre I., Dezza M.— Med. Exp. (Basel), 1964, 10, 45.
23. Kety S.— Pharmacol. Rev., 1966, 18, 787.
24. Leach C., Lipscomb H.— Proc. Soc. Exptl. a. Med., 1969, 130, 2, 448.
25. Lindberg O., Ernster L.— Biochem. J., 1950, 46, 43.
26. Linet O., Hertting G.— Arch. intern. pharmacodyn. et therap., 1966, 159, 2, 407.
27. Long C.— Acta endocrinol., 1947, 6, 461.
28. McCann, Porter G.— Physiol. Rev., 1969, 49, 2, 240.
29. Petersson N., Chaikoff J.— J. Neurochem., 1965, 4, 12, 273.
30. Philippu A., Burkat U.— Experientia, 1968, 24, 6, 574.
31. Pohorecky L., Rust J.— J. Pharmacol. a. Exptl. Therap., 1968, 162, 2, 227.
32. Simmonds M.— J. Physiol. (Engl.), 1969, 203, 1, 199.
33. Stoner H., Elson P.— J. Neurochem., 1971, 18, 10, 1837.
34. Vogt M.— J. Physiol., 1954, 123, 451.
35. Vogt M.— Pharmac. Rev., 1959, 11, 483.
36. Weber G., Singhal R., Srivastava S.— In: Advances Enzyme Regulation, ed. by G. Weber, N. Y., 1965, 3, 4375.
37. Weil-Malherbe H., Axelrod J., Tomchick A.— Science, 1959, 129, 1226.

Надійшла до редакції
11.VII 1972 р.

HYDROCORTISONE EFFECT UPON CATECHOLAMINE DISTRIBUTION IN SOME BRAIN SECTIONS OF RATS

L. M. Davidenko

*Laboratory of Metabolism, Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health, Ukrainian SSR, Kiev*

Summary

The catecholamine contents in brain as a whole and in its different structural formations in various periods after a single and multiple administration of hydrocortisone in a dose of 50 mg/100 g body weight was studied in rats.

The noradrenaline content decreased in the hypothalamus and increased in the cerebral hemispheres 1 and 6 hrs after a single administration of the steroid. Sustained administration of the hormone (5 and 15 days) caused the same effect. In adrenals the administration of the steroid caused an accumulation of adrenaline 1 hr after the administration and 6 hrs after — a decrease in the adrenaline level which was normalized 24 hrs after a single administration. Hypercorticism followed after daily 15-fold administration of the steroid was characterized by redistribution of the catecholamines level in the adrenals due to noradrenaline accumulation.