

УДК 612.82—015:612.452.018:615.357

## ВПЛИВ ГІДРОКОРТИЗОНУ НА РОЗПОДІЛ ҚАТЕХОЛАМІНІВ 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 надніиркових 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 надніиркових залоз і центральної нервової системи важлива роль належить біогенним амінам, які можуть брати участь в нейрогуморальній регуляції численних функцій організму, зокрема в регуляції гіпофізарно-надніиркової системи.

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

Гіпотеза Лонга [27], за якою адреналін, що виділився при стресі з мозкової речовини надніиркових 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 надніиркових залоз визнається норадреналін гіпоталамуса і ретикулярної формaciї.

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 кортико-тропін-рілізінг 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 надніиркових 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 флюресценції проб на флюориметрі ЕФ-ЗМ, реконструйованому Головим [3].

Гідрокортизон (Фірма «Ріхтер», Угорщина) вводили внутріочеревинно з розрахунку 5 мг на 100 г ваги тварини. Контролем були щури, яким вводили парентерально 0,3 мл фізіологічного розчину. Водорозчинний гідрокортизон натрій-сукинат (гідроадресон, Голландія) вводили по 200 мкг на тварину під павутинну оболонку під загальним ефірним наркозом за методом Ліндберга і Ернштера [25], контрольним тваринам — 0,05 мл розчину сукината 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 досліду	Способ введення	Статистичний показник	Норадреналін в мкг/г вологоті тканини
Інтактні		$M \pm m$	$0,20 \pm 0,01$
		<i>n</i>	10
Гідрокортизон	Внутріочеревинне введення	$M \pm m$	$0,18 \pm 0,01$
		<i>n</i>	10
		<i>p</i>	$>0,2$
Інтактні		$M \pm m$	$0,37 \pm 0,01$
		<i>n</i>	10
Гідрокортизон	Субарахноїдальне введення	$M \pm m$	$0,38 \pm 0,03$
		<i>n</i>	10
		<i>p</i>	$>0,8$

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

Таблиця 2

Група тварин	Статистичний показник	Вміст катехоламінів в окремих відділах мозку і надниркових залозах при різних строках дії гідрокортизону				
		Надниркові залози (мкг/мг)	норадреналін	півкулі	гіпоталамічна область	стовбур
Інтактні	$M \pm m$	$0,27 \pm 0,04$	$0,29 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,08$	$0,43 \pm 0,03$	$0,49 \pm 0,04$
	<i>n</i>	10	10	10	10	10
1 год	$M \pm m$	$0,23 \pm 0,04$	$0,35 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,06$	$0,39 \pm 0,03$	$0,59 \pm 0,04$
	<i>n</i>	9	9	9	9	9
	<i>p</i>				$<0,005$	$<0,04$
					$>0,8$	$>0,6$

Таблиця 2

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

Група тварин	Статистичний показник	Надниркові залози ( $\mu\text{kg}^2/\text{kg}^2$ )			Наднирковий мозок ( $\mu\text{kg}^2/\text{kg}$ )				
		адреналін		норадреналін	півкулі		гіпоталамічна область	стопубр	мозочок
		н	p		n	p			
Ін tactні	$M \pm m$	0,56 ± 0,06		0,27 ± 0,04	0,29 ± 0,01		1,20 ± 0,08	0,43 ± 0,03	0,49 ± 0,04
	n	10		10	10		10	10	10
1 зoд	$M \pm m$	0,75 ± 0,10		0,23 ± 0,04	0,35 ± 0,02		0,79 ± 0,06	0,39 ± 0,03	0,59 ± 0,04
	n	9		9	9		9	9	9
	p	>0,1		>0,8	<0,005		<0,01	>0,6	<0,04
Гідрокорти- зон	$6 зoд M \pm m$	0,43 ± 0,03		0,20 ± 0,01	0,32 ± 0,01		0,94 ± 0,08	0,45 ± 0,02	0,49 ± 0,02
	n	9		9	9		9	9	9
	p	0,05 < p < 0,1		>0,1	<0,05		<0,03	>0,5	
24 зoд	$M \pm m$	0,58 ± 0,05		0,27 ± 0,02	0,34 ± 0,02		1,08 ± 0,06	0,44 ± 0,02	0,49 ± 0,03
	n	9		9	9		9	9	9
	p	>0,8		>0,8	<0,05		>0,4	>0,7	
5 дiб	$M \pm m$	1,04 ± 0,10		0,32 ± 0,03	0,30 ± 0,01		0,78 ± 0,08	0,40 ± 0,03	0,42 ± 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 дiб	$M \pm m$	0,54 ± 0,07		0,72 ± 0,15	0,40 ± 0,04		0,64 ± 0,08	0,27 ± 0,02	0,45 ± 0,04
	n	8		8	8		8	8	8
	p	>0,8		<0,05	<0,05		<0,001	>0,5	

в мозочку, стовбуровій частині і найменша концентрація — в півкулях мозку, що узгоджується з літературними даними [22, 34, 35].

Через 1 год після одноразового введення гідрокортизону спостерігалось різке зниження вмісту норадреналіну в гіпоталамусі при одночасному підвищенні його в корі великих півкуль і мозочку. Подібні, але менш виразні зміни, були виявлені через 6 год після введення стероїда, однак рівень норадреналіну в гіпоталамусі не досягав норми навіть через 24 год.

В надніркових залозах спостерігалось збільшення кількості адреналіну через 1 год після введення гідрокортизону, а через 6 год виявився його дефіцит. Лише через 24 год кількість адреналіну досягала норми.

При щоденному введенні гідрокортизону протягом п'яти днів спостерігалось зниження рівня норадреналіну в гіпоталамусі і підвищений вміст його в надніркових залозах, тобто відбувались зміни, односпряжені з тими, що мали місце при одноразовому введенні гормона. Але, якщо одноразове введення гідрокортизону через 1 год знижувало вміст норадреналіну в гіпоталамічній області на 34%, то п'ятиразове його введення зменшувало майже в два рази.

Тривале введення гідрокортизону (протягом 15 днів) призводило до ще більшої різниці між вмістом катехоламінів в гіпоталамічній області, де рівень норадреналіну знижувався в два рази, та в півкулях, де його вміст був найбільшим. При цьому в надніркових залозах сумарна концентрація катехоламінів не змінювалась, однак відбувався їх перерозподіл: зменшувався вміст адреналіну і відповідно збільшувалась кількість норадреналіну.

### Обговорення результатів досліджень

Виявлене в експериментах зменшення запасів катехоламінів у гіпоталамічній області при одно- й багаторазовому введенні кортикостероїдів підтверджує думку про участі катехоламінів гіпоталамуса в регуляції гіпофізарно-надніркової системи. Це зменшення може бути наслідком зниженого синтезу амінів у гіпоталамусі, або посиленого його споживання. Стонер та Елсон [33] при вивчені впливу стресу на вміст норадреналіну відзначили швидке зменшення концентрації його в гіпоталамусі, яка згодом поступово набувала норми. Таким же чином реагував гіпоталамус і після попереднього введення 2-метил-*n*-тирозину, що гальмував процеси біосинтезу катехоламінів. Автори приходять до висновку, що зменшення концентрації норадреналіну в даному випадку відбувається за рахунок посиленого його використання. Є дані про те [3], що при несприятливих умовах (підвищення або зниження навколошньої температури) швидкість обороту ендогенного норадреналіну в гіпоталамусі перевищувала її при нормальній температурі в три рази.

Прискорення обороту катехоламінів може відбуватися завдяки збільшенню активності ферментів біосинтезу та розпаду катехоламінів завдяки індукуванню кортикостероїдами синтезу ферментів *de novo* [36].

Водночас, навіть тривале (протягом 15 днів) введення великих доз кортикостероїдів за нашими даними знижує рівень норадреналіну в гіпоталамусі не більш як на 47%. Це може бути побічним доказом того, що кортикостероїди діють на ту частину норадреналіну в гранулах гіпоталамуса, що легко мобілізується і становить близько 40% загального фонду норадреналіну в гіпоталамусі [30].

Крім регуляції функції гіпофіз таційно-трофічний вплив на кору ве середковуватись через медіатор —

У корі великих півкуль приско привести до нагромадження норадре ність моноаміноксидаз, основног амінів у корі мозку менша порівні ще може відігравати певну фізіологічну роль характеризуються підвищеним вид жуються мобілізацією всіх життєвих перегородок, кори головного мозку. Є тикостероїдів інтактним тваринам лограм мозку, які свідчать про зміни в мозку, і в першу чергу, його кори [4].

Як зазначено вище, при тривалому (протягом 15 днів) відбувається перерозподіл норадреналіну. Відомо, що кортикостероїдами гальмує виділення кортизолу [2]. Є також дані про те, що ви зниження активності фенілетаноламінів в надніркових залозах, рівня кортикостероїдів, оскільки в тижні після гіпофізектомії, тоді корі наставала значно швидше. Відповідно АКТГ негайно підвищувало активність мозкової речовини надніркових залоз, що видалення гіпофіза у шурів супроводжувало зниження активності фенілетаноламінів-*N*-метиламінів в надніркових залозах при насиченні організму кортизолом. Відбувалось зменшення виділення кортизолу, зниження активності фенілетаноламінів в надніркових залозах при насиченні організму кортизолом.

### Висновки

1. Рівень катехоламінів у цілої головній масі мозку після введення гідрокортизону не змінюється.

2. Одно- і багаторазове введення гідрокортизону вмісту норадреналіну в гіпоталамусі після 15 днів знижується в півкулях мозку.

3. Рівень катехоламінів в надніркових залозах змінюється як при одноразовому введенні гідрокортизону, так і після 15 днів з дальною нормалізацією вмісту норадреналіну в гіпоталамусі.

### Література

- Борукаев Р. К., Артюхина Н. И. // Биохимия. 1953. Т. 18. № 3. С. 17.
- Вундер П. А.—Процессы саморегуляции гипоталамуса. // Вопр. эндокринологии. 1964. № 5. С. 681.
- Голов Д. О., Гуревич М. И. // Биохимия. 1964. № 5. С. 681.
- Ефимова Е. К.—В сб.: Вопр. эндокринологии. 1964. № 5. С. 231.

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 біосинтетичних процесів могло привести до нагромадження норадреналіну, оскільки відомо, що активність моноаміноксидаз, 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 підвищеним виділенням кортикостероїдів, супроводжуються мобілізацією всіх життєво важливих систем організму, і насамперед, кори головного мозку. Є також дані про те, що введення кортикостероїдів ін tactним 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 триває перенасичення організму кортикостероїдами гальмує виділення АКТГ за типом зворотного зв'язку [2]. Є також дані про те, що видалення гіпофіза у шурів викликало зниження активності фенілетаноламін-N-метилтрансферази [24] в мозковій речовині надніркових 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 надніркових залоз. Інші дослідники [31] встановили, що видалення гіпофіза у шурів супроводжується швидким зниженням активності фенілетаноламін-N-метилтрансферази. Можливо, в наших дослідах 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 надніркових залозах.

### Висновки

1. Рівень катехоламінів у цілому мозку шурів 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 надніркових залозах під впливом гідрокортизону змінюється як при одноразовому введенні (підвищення через 1 год з дальшою нормалізацією через 24 год), так і при багаторазовому введенні гормона (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. эндокринол. и гормонотерап., 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.—Фізіол. журн. АН УРСР, 1964, 5, 681.
4. Ефимова Е. К.—В сб.: Вопр. эндокринол. и обмена веществ, К., 1970, 1, 31.
5. Комисаров 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. Монцевич Ю. Е. Б.—Патол. физиол. и экспер. терап., 1964, 4, 71.
8. Науменко Е. В.—Центральная регуляция гипофизарно-надпочечниковой системы, Л., 1971.
9. Новоселова Т. С., Ленчевская П. Ф., Шаляпина В. Г.—Пробл. эндокринол., 1969, 15, 4, 83.
10. Ойвин И. Л.—Патол. физиол. и экспер. терапия, 1960, 4, 76.
11. Осинская В. О.—Биохимия, 1957, 22, 537.
12. Расин М. С.—Укр. біохім. журн., 1969, 41, 1, 60.
13. Ручкіна 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. альбом Т. К.—В сб.: Кортико-висцеральн. взаимоотнош. и гормональная регуляция, Харьков, 1963, 277.
16. Шаляпина В. Г.—Патол. физиол. и экспер. 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. pharmacodynam. et therap., 1966, 159, 2, 407.
27. Long C.—Acta endocrinol., 1947, 6, 461.
28. MC Cann, Porter G.—Physiol. Rev., 1969, 49, 2, 240.
29. Petersson N., Chaikoff J.—J. Neurochem., 1965, 4, 12, 273.
30. Philippu A., Burkhardt U.—Experientia, 1968, 24, 6, 574.
31. Pohorecky L., Rust J.—J. Pharmacol. a. Expl., 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., Singh 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.