

Вплив аденозину на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему

На крысах линии Вистар изучали влияние различных доз внутрибрюшинно введенного аденозина на содержание кортикостероидов в плазме крови. Показана зависимость эффекта аденозина на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему от дозы препарата: концентрация кортикотропина повышалась через 1 ч после введения нуклеозида в дозе 50 мг/кг; содержание кортикостероидов в плазме крови крыс уменьшалось через 1 ч после введения 25 мг/кг аденозина.

Вступ

Останнім часом серед наукових досліджень, присвячених вивченню процесів нейрогуморальної регуляції функцій тваринного організму, все більше з'являється праць по з'ясуванню механізмів пуринергічної нейропередачі і вивченню ролі в цих процесах окремих похідних аденіну, зокрема аденозину [3].

Як ми вже вказували, при експериментальному моделюванні різного рівня кортикостероїдів та кортикотропіну в організмі тварин активність основних ферментів обміну аденозину (5-нуклеотидази та аденозиндезамінази) в гіпоталамусі та гіпокампі може змінюватися [5, 6]. Це дало підставу висловити думку про можливу участь аденозинових механізмів у реалізації зворотних зв'язків в регуляції функцій системи гіпоталамус — гіпофіз — кора надниркової залози і як наслідок обґрунтувати доцільність вивчення впливу введенного в організм аденозину на стан цієї нейроендокринної системи. В літературі існують поодинокі публікації, в яких засвідчено, що аденозин може змінювати функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС), але єдиної думки щодо характеру такої дії серед дослідників поки що не існує [7,12,15,16].

Метою нашої роботи було вивчення впливу різних доз аденозину на вміст кортикотропіну та сумарних 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) у плазмі крові щурів.

Методика

Досліди провадили на самцях щурів лінії Вістар масою 150—200 г. Аденозин (фірми «Reanal», Угорщина) вводили внутрішньочеревинно в дозах 12,5, 25, 50, 75 і 100 мг/кг. Контрольним тваринам вводили у відповідному об'ємі фізіологічний розчин. Щурів декапітували через 1 год після введення препарату. Кров збирали в центрифужні пробірки з 0,1 мл гепарину. Для одержання плазми гепаринизовану кров центрифугували протягом 20 хв при 5000 об/хв.

Вміст сумарних 11-оксикортикостероїдів в крові щурів визначали за методами Балашова [1] і De Moore [9], а вміст кортикотропіну — радіологічним методом, використовуючи стандартні набори фірми «CIS»

(Франція). Одержані результати опрацьовувалися методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента і непараметричного критерію Вілкоксона-Манна-Уїтні [2, 4]. Статистично вірогідною вважали різницю при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Результати досліджень по вивченню впливу аденозину на вміст сумарних 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові щурів наведено в таблиці. Показано, що через 1 год після введення аденозину (25 мг/кг) концентрація 11-оксикортикостероїдів в плазмі крові щурів зменшувалась на 31,6 %

Концентрація 11-оксикортикостероїдів (11-ОКС) і кортикотропіну в плазмі крові щурів через 1 год після введення різних доз аденозину ($M \pm m$)

Умова досліджу	Сумарні 11-ОКС (нмоль/л)	Кортикотропін (нг/л)
Фізіологічний розчин (контроль)	561,5 $\pm$ 41,5 (19)	205,6 $\pm$ 20,0 (6)
Аденозин, мг		
12,5	456,0 $\pm$ 39,1 (11)	215,8 $\pm$ 15,5 (6)
25	384,2 $\pm$ 43,3* (10)	185,3 $\pm$ 9,4 (6)
50	485,2 $\pm$ 52,1 (11)	260,8 $\pm$ 20,0* (6)
75	611,8 $\pm$ 33,7 (11)	239,6 $\pm$ 32,4 (6)
100	631,8 $\pm$ 59,9 (6)	247,7 $\pm$ 20,4 (6)

Примітки: 1. В дужках — число спостережень. 2. Зірочкою відзначено статистично вірогідні (порівняно з контролем) дані.

($P < 0,05$). Знижений вміст 11-ОКС в плазмі крові відмічали і при використанні аденозину в дозах 12,5 і 50 мг/кг. При збільшенні дози аденозину (75 та 100 мг/кг) вміст 11-ОКС в плазмі щурів не відрізнявся від їх вмісту у контрольних тварин. Таким чином, концентрація сумарних 11-оксикортикостероїдів у плазмі крові щурів при їх визначенні через 1 год після введення залежала від дози аденозину введенного внутрішньочеревинно.

Вміст кортикотропіну в плазмі крові щурів через 1 год після введення аденозину в дозах 12,5, 25, 75 та 100 мг/кг мало змінювався (див. табл.) Під час дії аденозину в дозі 50 мг/кг концентрація кортикотропіну збільшилась на 26,9 % ($P < 0,05$).

Отримані результати свідчать про дозозалежну дію аденозину на концентрацію 11-ОКС і кортикотропіну в плазмі крові щурів.

Прогресуюче зниження секреції кортикостероїдів, яке спостерігалось при використанні невеликих доз аденозину (12,5 та 25 мг/кг), можливо, є результатом його прямої дії на клітини кори наднирників. Це узгоджується з результатами досліджень, проведених на ізольованих клітинах чи фрагментах наднирників, де також було виявлено гальмування секреції кортикостероїдів як у фізіологічних умовах, так і при стимулюванні її кортикотропіном [8, 15, 16].

При підвищенні дози, мабуть, збільшується кількість аденозину, що проникає в мозок і, насамперед, гіпофіз. За цих умов дія аденозину проявляється у збільшенні вмісту кортикотропіну в плазмі крові (див. табл.). Про регуляцію аденозином гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи на рівні гіпофіза свідчать праці інших авторів [7, 11, 15]. Можливо, існує два механізми дії аденозину із збільшенням його дози. При цьому насамперед, мабуть, вплив аденозину проявляється на рівні центральної регуляції. Таке

припущення підтверджується даними про те, що дія аденозину може блокуватися попереднім введенням дексаметазону [11, 15]. Крім того, в дослідах *in vitro* показано, що при добавленні аденозину в різних концентраціях у середовище інкубації фрагментів гіпофіза, збільшилася секреція кортикотропіну [11]. Висловлена гіпотеза про можливість існування гіпофізарних та надниркових ланцюгів у механізмі регуляції аденозином функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи потребує подальшої розробки, бо існує й інша думка щодо цього питання. Так, Nicholson [13], вважає, що стимулююча дія аденозину на вміст кортикостероїдів у плазмі крові не є результатом прямої дії нуклеозиду на гіпофіз чи наднирники, а проявляється опосередковано через інші системи. Однак непрямі дані про можливість впливу аденозину на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему через аденогіпофіз свідчать ще й про його вплив на вивільнення інших гормонів гіпофіза, зокрема пролактину та лютеїнізуючого гормону [10, 14].

Отже, виявлені зміни вмісту кортикостероїдів та кортикотропіну в плазмі крові щурів при введенні аденозину свідчать про участь цього нуклеозиду в регуляції функцій гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, механізми якої слід ще вивчати.

V.Ya.Kononenko, L.I.Pilkevich

ADENOSINE EFFECT ON THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-ADRENAL SYSTEM

The effect of various doses of intraperitoneally administered adenosine on the content of corticotropin and corticosteroids on the blood plasma was studied in Wistar rats. Dependence of the effect exerted by adenosine on the hypothalamo-pituitary-adrenal system on its dose was demonstrated: 1 hour after nucleoside administration in a dose of 50 mg/kg corticotropin concentration increased; 1 hour after adenosine administration in a dose of 25 mg/kg the level of corticosteroids in the blood plasma decreased.

V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism,
Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балашов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР. — 1990. — 76, № 2. — С. 280—283.
2. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — С. 21—31.
3. Елисеев В.В., Полтавченко Г.М. Роль аденозина в регуляции физиологических функций организма. — Санкт-Петербург: Наука, 1991. — 120 с.
4. Ойвин М.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1967. — № 4. — С. 76—86.
5. Комиссаренко В.П., Кононенко В.Я., Космина Н.М., Пилькевич Л.И. Влияние дезоксикортикостерона на активность 5-нуклеотидазы и аденозиндезаминазы в гипоталамусе и гипокампе головного мозга крыс // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. — 1990. — № 7. — С. 56—58.
6. Кононенко В.Я., Космина Н.М., Пилькевич Л.И. Влияние гидрокортизона на активность 5-нуклеотидазы и аденозиндезаминазы в гипоталамусе и гипокампе головного мозга крыс // Пробл. эндокринологии. — 1990. — 36, № 3. — С. 49—53.
7. Anand-Srivastava M.B., Cantin M., Gulkowska J. Adenosine regulates the release of adrenocorticotrophic hormone (ACTG) from cultured anterior pituitary cells // Mol. and Cell. Biochem. — 1989. — 89, № 1. — С. 21—28.
8. Cooper D.M.F., Gleed C. The action of adenosine on steroidogenesis in isolated rat adrenocortical cells // J. Steroid Biochem. — 1978. — 9, № 10. — P. 973—977.
9. De Moor P., Steeno O. Fluorimetric determination of the plasma 11-hydroxycorticosteroids in man // Acta Endocrinol. — 1960. — 33. — P. 297—307.
10. Dorflinger L., Schonbrunn A. Adenosine inhibits prolactin and growth hormone secretion in a clonal pituitary cell line // Endocrinology. — 1985. — 117, № 6. — P. 2330—2338.
11. Formento M.L., Borsa M., Loni G. Steroidogenic effect of adenosine in the rat // Pharmacol. Res. Commun. — 1975. — 7, № 3. — P. 247—257.