

ния ГАМК сопровождалось ингибированием механизма обратной отрицательной связи. В то же время активация ГАМК-Б-рецепторов внутрибрюшинным введением баклофена или снижение в организме содержания ГАМК путем внутрибрюшинного введения ТСК приводили к активации этого механизма. Следовательно, результаты, полученные в настоящей и предыдущей работах [1], свидетельствуют об участии в регуляции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи двух ГАМК-ергических систем, центральной и периферической, действующих в значительной мере независимо одна от другой.

Выводы

1. ГАМК-ергические механизмы головного мозга участвуют в регуляции функции ГГСК механизмом обратной отрицательной связи.

2. Повышение содержания ГАМК в головном мозге сопровождается активацией компенсаторного повышения уровня тестостерона, вызванного односторонней кастрацией.

3. Возбуждение ГАМК-А-рецепторов вызывает стимуляцию, а их блокада — торможение компенсаторного повышения уровня тестостерона в крови после гемикастрации.

4. Возбуждение ГАМК-Б-рецепторов центральной нервной системы сопровождается торможением, а их блокада — стимуляцией уровня мужского полового гормона в крови после односторонней кастрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Науменко Е. В., Жукова А. В., Серова Л. И. // Пробл. эндокринолог. — 1995. — № 2. — С. 30-32.
2. Anderson R. A., Mitchell R. // J. Endocr. — 1986. — Vol. 108. — P. 1-8.
3. Bowers N. // TIPS Rev. — 1989. — Vol. 10. — P. 401-407.

4. De Koning H. P., Jenks B. G., Roubos E. W. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132. — P. 674-681.
5. Donoso A. O. // Neuroendocrinology. — 1988. — Vol. 48. — P. 1-8.
6. Jones M. T., Gillman B., Altaf A. R. II. et al. // Psychoendocrinology. — 1984. — Vol. 9. — P. 107-123.
7. Massoto C., Wisniewski G., Negro-Vilar A. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125. — P. 548-553.
8. Matsumoto R. // Brain Res. Rev. — 1989. — Vol. 14. — P. 203-225.
9. Mitchell R., Martin I. L. // Nature. — 1978. — Vol. 274. — P. 904-905.
10. Racagni G., Apud J. A., Cocchi D. et al. // Life Sci. — 1982. — Vol. 31. — P. 298-304.
11. Scotch J., Clarke I. J. // Endocrinology. — 1993. — Vol. 133. — P. 2904-2912.
12. Tappaz M. L., Oertel W. II., Wassef M. et al. // Progr. Brain Res. — 1982. — Vol. 55. — P. 77-95.
13. Vincent S. R., Hokfelt T., Wu J. Y. // Neuroendocrinology. — 1982. — Vol. 35. — P. 298-304.
14. Wilson C. A., James M. D., Leigh A. J. // Ibid. — 1990. — Vol. 52. — P. 354-360.

Поступила 12.01.05

Ye. V. Naumenko, A. V. Amikishiyeva, L. I. Serova — ROLE OF GABA-A AND GABA-B RECEPTORS OF THE BRAIN IN THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-TESTICULAR REGULATION BY THE NEGATIVE FEEDBACK MECHANISM

Summary. The role of gamma-aminobutyric acid (GABA) of the brain and its receptors in the hypothalamo-pituitary-testicular (HPT) regulation by the negative feedback mechanism was for the first time studied in sham-operated and unilaterally castrated adult Wistar rats. Increased level of GABA in the central nervous system following an injection of GABA transaminase inhibitor, aminoacetic acid, into the lateral ventricle of the brain was associated with activation of a compensatory increase of testosterone level in the blood, caused by unilateral castration. GABA effect is mediated through the receptors. Muscimol stimulation of GABA-A receptors of the central nervous system activated and their blocking with bicucullin inhibited a compensatory increase of testosterone level in the blood caused by hemicastration. Baclofen stimulation of cerebral GABA-B receptors was associated with an inhibition and their saclofen blocking with stimulation of the level of male sex steroid hormone in the blood following unilateral castration. A conclusion is made about participation of GABAergic mechanisms of the brain in the regulation of HPT function via the negative feedback mechanism.

© Я. Ю. ЧУРСИНА, Д. Н. ХУДАВЕРДЯН, 1995

УДК 616.1-008.1-02:615.357:577.175.471-07

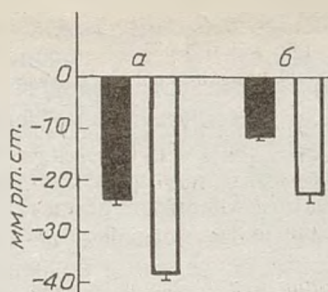
Я. Ю. Чурсина, Д. Н. Худавердян

ВЛИЯНИЕ ПАРАТИРЕОИДИНА НА СОПРОТИВЛЕНИЕ МОЗГОВЫХ СОСУДОВ

Кафедра нормальной физиологии (зав. — доктор мед. наук Д. Н. Худавердян) Ереванского медицинского института

Проблема фармакологической коррекции расстройств гемодинамики в клинике сердечно-сосудистых заболеваний с созданием адекватных терапевтических схем, индивидуально учитывающих патогенетические механизмы, лежащие в их основе, привлекает внимание многих исследователей. В настоящее время известна важная роль кальция и гормональной системы его регуляции в развитии гипертензии и сопровождающих ее расстройств коронарного и мозгового кровообращения [4]. Показана непосредственная связь нарушенного при недостаточности околощитовидных желез кальциевого обмена с кальцийзависимыми процессами в тромбоцитах и сосудистой стенке, обуславливающая сдвиги тром-

боцитарно-сосудистого гомеостаза в условиях цереброваскулярной патологии [7]. Данные литературы свидетельствуют о гипотензивном характере действия паратгормона (ПТГ) на уровне как центральной гемодинамики [2, 16], так и регионального кровотока (почечного, легочного, мезентериального) [13, 16]. Описано его положительное влияние при сердечной недостаточности [3]. В связи с изложенным представляло интерес выяснение возможной роли ПТГ в регуляции мозгового кровообращения. Ранее нами было изучено действие ПТГ на вход $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в изолированные сегменты основной артерии [5]. В настоящей работе изучали изменение сопротивления



Изменение ПД (темные столбики) и АД (светлые столбики) под влиянием паратиреоидина в дозах 5 (а) и 2 (б) ЕД/кг ($n = 4$).

мозговых сосудов под влиянием паратиреоидина в условиях целостного организма.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 11 кошках массой 2,5-4 кг. Сопротивление мозговых сосудов изучали под нембуталовой анестезией (30 мг на 1 кг массы тела) с помощью метода резистографии в условиях стабилизации перфузионного давления (ПД), позволяющей устранить влияние системного артериального давления (АД) на внутричерепную гемодинамику. Аутоперфузию головного мозга проводили через челюстную артерию, перфузируемая кровь нагнеталась из бедренной артерии с использованием перистальтического насоса S-32 (Польша), обеспечивающего постоянство объема поступающей в мозговые сосуды крови. Адекватный потребности животного объем перфузии устанавливали так, чтобы уровень ПД соответствовал величине АД либо незначительно превышал его. Катетеры предварительно заполняли физиологическим раствором, животным внутривенно вводили гепарин (1200-1500 ЕД/кг). Параллельно регистрировали системное АД. Паратиреоидин в дозах 2 и 5 ЕД/кг вводили одномоментно при помощи перистальтического насоса. С целью тестирования действия применяемого препарата в отдельной серии экспериментов на наркотизированных кошках исследовали его гиперкальциемический эффект. Содержание общего кальция в сыворотке крови определяли спектрофотометрически с использованием набора "Chemapol" (Чехия). Статистическую обработку полученных данных производили с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

При анализе полученных данных обращает на себя внимание как однонаправленность изменений регистрируемых параметров во всех опытах, так и практически полное совпадение абсолютных величин этих изменений. Так, при введении паратиреоидина в дозе 5 ЕД/кг отмечается сни-

Влияние паратиреоидина (5 ЕД/кг) на содержание общего кальция (мМ) в сыворотке крови ($n = 3$)

Время после введения ПТГ, ч	Содержание общего Са, мМ
0	$2,7 \pm 0,19$
0,5	$2,67 \pm 0,15$
1	$2,8 \pm 0,12$
1,5	$3,7 \pm 0,22^*$
2	$4,21 \pm 0,35^*$
3	$4,32 \pm 0,4^*$
4	$5,27 \pm 0,33^*$
6	$4,86 \pm 0,28^*$
7	$3,6 \pm 0,42^*$
8	$2,9 \pm 0,2$

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

жение ПД на 22-25 мм рт.ст. и АД на 36-40 мм рт.ст. При уменьшении дозы вводимого препарата до 2 ЕД/кг гипотензивный эффект сохраняется, но менее выражен (снижение ПД на 10-12 мм рт.ст., АД — на 20-25 мм рт.ст.). Указанное действие наблюдается на 1-й минуте после введения и длится в течение 25-30 и 10-12 мин соответственно, после чего наблюдается постепенное восстановление исходных показателей гемодинамики. Усредненные результаты описанных эффектов представлены на рисунке.

Изучение содержания уровня кальция в сыворотке крови показало, что гиперкальциемия начинается проявляться через 1,5 ч после введения паратиреоидина с максимумом сдвигов на 4-4,5 ч. В целом гиперкальциемический эффект препарата длится 6,5 ч. Цифровые значения обнаруженных изменений представлены в таблице.

Как известно, ПТГ может участвовать в регуляции АД за счет как почечных, так и собственно гемодинамических эффектов. Так, в механизме гипотензивного действия ПТГ играют роль диуретический и натрийуретический эффекты гормона, а также снижение возбудимости гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов, обусловленное сдвигом трансмембранного градиента кальция при повышении его уровня в крови [2]. Однако в наших экспериментах введение паратиреоидина в кровь исследуемых животных вызывает снижение и АД, и ПД, значительно опережающее во времени развитие его гиперкальциемического эффекта (см. таблицу). Следовательно, выявленный нами феномен, по всей видимости, является результатом прямого влияния ПТГ на сосудистую стенку.

Согласно современным воззрениям, в формировании базального тонуса сосудов принимает участие два типа кальциевых каналов — медленные потенциалзависимые неинактивирующиеся и хемочувствительные потенциалнезависимые, через которые даже в нормальных физиологических условиях происходит постоянный увеличенный вход в ГМК ионов кальция, участвующих в активации медленного тонического сокращения сосудов, т.е. в создании их базального тонуса. Закрытие части этих каналов под влиянием различных концентраций гормонов и физиологически активных веществ ведет к понижению базального тонуса, т.е. к формированию вазомоторных реакций в виде расслабления сосуда [9]. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии специфических рецепторов для связывания с ПТГ на поверхности сосудистой стенки [11]. ПТГ рассматривается как "эндогенный пептидергический модулятор вольтажзависимых кальциевых каналов" некоторых тканей, в том числе ГМК сосудов, и в повышенных концентрациях вызывает подавление кальциевого тока через медленные потенциалзависимые каналы интактного сосуда [17]. Причем этот эффект является дозозависимым, что коррелирует с полученными нами данными — снижением и АД, и ПД в зависимости от дозы вводимого гормона (см. рисунок). В связи с вышеизложенным уместно отметить, что экзогенное введение различных доз ПТГ, предпринятое в наших экспериментах,

в любом случае нарушает состояние физиологической нормы, повышая фоновую концентрацию циркулирующего в крови ПТГ и тем самым создавая предпосылки для изменения базального тонуса сосудов. Следовательно, можно полагать, что выявленный нами "ранний" эффект ПТГ обусловлен его прямым подавляющим действием на трансмембранный вход Ca^{2+} в ГМК сосудов, что обуславливает понижение их базального тонуса с развитием вазодилатации.

Безусловно, при интерпретации полученных данных необходимо учесть, что реакция сосуда отнюдь не тождественна функциональному поведению только гладкомышечных элементов сосудистой стенки. В настоящее время стало известно, что большое значение в развитии реакции сосуда на те или иные воздействия, помимо ГМК, имеет и состояние сосудистого эндотелия. Синтез эндотелинов и других физиологически активных веществ с вазоактивной направленностью, продуцируемых сосудистым эндотелием (например, простациклина), является кальцийзависимым [7, 10], что не исключает возможности участия эндотелиопосредованных реакций в реализации действия ПТГ. В этой связи определенный интерес представляет и выявленный в нашей лаборатории факт значительного увеличения уровня вазопрессина в крови под влиянием экзогенного введения ПТГ, по времени совпадающего с его гипотензивным эффектом [6]. Помимо прямого активирующего действия на сократительную активность ГМК сосудов в дозах, превышающих пороговые, вазопрессин стимулирует выработку эндотелина-1 эндотелиальными клетками сосуда [10, 12]. В сочетании с полученными нами данными этот факт интересен сам по себе с точки зрения антагонистического взаимодействия эффектов двух гормонов на уровне сосудистой стенки, где в условиях целостного организма превалирующим оказывается вазодилатирующее действие ПТГ. С другой стороны, будучи мощным вазоконстриктором, эндотелин-1 способен вызывать начальную транзиторную гипотонию [12], активировать высвобождение из эндотелия простагличина и эндотелийрелаксирующего фактора, тем самым ограничивая свои собственные вазоконстрикторные возможности [15]. Однако и в условиях *in vitro*, равно как с сохраненным эндотелием, так и без него надпороговые концентрации ПТГ подавляют действие вазопрессина на сократительную активность изолированного сосудистого сегмента. Причем этот эффект также имеет дозозависимый характер [14]. Создается впечатление, что описанный нами гипотензивный эффект ПТГ не содержит в своей основе элемента эндотелийзависимого расслабления. Правомерность этой мысли, бесспорно, нуждается в последующем экспериментальном подтверждении.

Как видно на рисунке, снижение ПД, отражающее уменьшение сопротивления мозговых сосудов, выражено менее значительно, чем АД, при введении любой из применяемых доз паратиреоидина. Следовательно, во-первых, трансмембранный вход Ca^{2+} , определяющий форми-

рование базального тонуса мозговых сосудов [1], находится, по-видимому, под меньшим контролем со стороны рецепторов для ПТГ, что подтверждается исследованиями по изучению паратгормонзависимого входа $^{45}\text{Ca}^{2+}$ в изолированные сегменты бедренной и основной артерий [5]. Во-вторых, полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на меньшую выраженность, функция мозговых сосудов тем не менее подвержена значительному влиянию ПТГ независимо от его общего гипотензивного эффекта. Этот факт представляет самостоятельный интерес с точки зрения выявленного нами ранее понижения функциональной активности околощитовидных желез у больных с расстройствами мозгового кровообращения [7].

Таким образом, разработанный нами методический подход к проблеме патогенетической коррекции расстройств гемодинамики в клинике цереброваскулярных заболеваний [8], помимо учета гипертонического синдрома, лежащего в основе многих нарушений мозгового кровообращения, может быть логически дополнен данными о дозозависимом влиянии паратиреоидина непосредственно на внутричерепную гемодинамику.

Выводы

1. Введение паратиреоидина наркотизированным кошкам вызывает дозозависимое снижение АД и ПД на 1-й минуте после введения, в то время как гиперкальциемический эффект препарата начинает проявляться через 1,5 ч.
2. Снижение ПД, отражающее уменьшение сопротивления мозговых сосудов, не зависит от общего гипотензивного действия паратиреоидина.
3. Предполагается, что в основе выявленных сдвигов гемодинамики лежит подавляющее действие экзогенного ПТГ на трансмембранный вход Ca^{2+} в ГМК сосудистой стенки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гокина Н. И., Гурковская А. В., Шуба М. Ф. // Физиол. жур. СССР. — 1983. — Т. 29, № 6. — С. 684-690.
2. Гулуева Ж. К. Влияние паратгормона и верапамила на водно-солевой обмен и системную гемодинамику у нормотензивных и спонтанно-гипертензивных крыс: Автореф. дис.... канд. мед. наук. — Краснодар, 1991.
3. Золотов Г. К., Слепушкин В. Д. // Бюл. exper. биол. — 1983. — Т. 96, № 10. — С. 14-16.
4. Худавердян Д. Н., Чурсина Ю. Я., Амроян Э. А., Габриелян Э. С. // Успехи физиол. наук. — 1991. — Т. 22, № 1. — С. 57-76.
5. Худавердян Д. Н., Кишоян К. С., Асратян А. А. и др. // Нейрофизиология. — 1992. — Т. 24, № 1. — С. 113-115.
6. Худавердян Д. Н., Асратян А. А. // Бюл. exper. биол. — 1993. — Т. 96, № 10. — С. 14-16.
7. Чурсина Ю. Я. Роль околощитовидных желез в сдвигах тромбоцитарно-сосудистого гомеостаза: Дис.... канд. мед. наук. — Ереван, 1986.
8. Чурсина Ю. Я., Амроян Э. А., Худавердян Д. Н. Об учете сдвигов функционального состояния кальцийрегулирующей гормональной системы и связанных с ними нарушений в клинике цереброваскулярных заболеваний: Метод. рекомендации. — Ереван, 1989.
9. Шуба М. Ф. // Физиол. журн. СССР. — 1981. — Т. 27, № 4. — С. 533-541.

10. Emori Toshiaki, Hirata Yukio, Ohta Kazuki et al. // Hypertension. — 1991. — Vol. 18, N 2. — P. 165-170.
11. Kawashima Hiroyuki // Biochem. biophys. Res. Commun. — 1990. — Vol. 166, N 2. — P. 709-714.
12. Masaki Tomoh, Vanadisawa Masashi, Kimura Sadao, Goto Katsushiro // J. Cell Biochem. — 1991. — Suppl. 15. — P. 96.
13. Nickols G. A., Metz M. A., Cline W. H. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1986. — Vol. 236, N 2. — P. 419-424.
14. Pang P. K. T., Yang M. C. M., Shew R., Tenner T. J. // Blood Vessels. — 1985. — Vol. 22, N 1. — P. 57-64.
15. Val J. // Nature. — 1990. — Vol. 348, N 6303. — P. 673-682.
16. Wang H. H., Drugge E. D., Yen Y. C. // Europ. J. Pharmacol. — 1984. — Vol. 97, N 1. — P. 209-215.
17. Wang R., Karpinski E., Pang P. K. T. // Ibid. — 1990. — Vol. 183, N 4. — P. 1242-1243.

Поступила 30.01.95

© В. Ю. БУТНЕВ, Н. П. ГОНЧАРОВ, 1995

УДК 616.45-008.6-092.9-07

В. Ю. Бутнев, Н. П. Гончаров

ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ГОНАД У ОБЕЗЬЯН В ПЕРИОД ПУБЕРТАЦИИ

Лаборатория биохимической эндокринологии и гормонального анализа (зав. — проф. Н. П. Гончаров)
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва;
Приматологический центр Сухуми

Механизмы функциональной взаимосвязи надпочечных и половых желез на разных этапах развития организма привлекают внимание исследователей на протяжении длительного периода. Особый интерес вызывает взаимодействие указанных желез в критические периоды развития, в частности в период пубертации [5]. Это обусловлено тем, что отклонения в нормальном развитии надпочечных желез могут приводить к нарушению гормональных механизмов полового созревания [7].

Основное количество работ в мировой литературе по проблеме полового созревания посвящено изучению функции половых желез и высевающих, регулирующих их деятельность, структур. Данные литературы по изучению эндокринной функции коры надпочечников в период пубертации представлены в значительно меньшей степени и зачастую носят противоречивый характер [1, 3, 4, 6].

Имеющиеся противоречия, вероятно, в основном обусловлены двумя причинами: 1) использованием в качестве модели различных экспериментальных животных, значительно различающихся по своим эндокринным параметрам и механизмам полового созревания; 2) применением поперечной выборки (cross-sectional study) при анализе динамики концентрации половых гормонов и кортикостероидов на протяжении полового созревания. Указанный подход может нивелировать имеющиеся изменения вследствие выраженной индивидуальной вариабельности в концентрации гормонов, характерной для периода пубертации.

В связи с изложенным выше нами была поставлена задача параллельного изучения функции половых и надпочечных желез обезьян, самцов павианов гамадрилов, на протяжении пубертат-

Yu. Ya. Chursina, D. N. Khudaverdyan - PARATHYROIDIN EFFECT ON CEREBROVASCULAR RESISTANCE

Summary. Effects of parathyroidin in various doses on cerebrovascular resistance was studied in narcotized cats by resistography. Changes in systemic arterial pressure were recorded in parallel with this. A hypotensive dose-dependent effect of the drug was revealed, which manifested at the first minute by reduction of both arterial and perfusion pressure. The reduction of perfusion pressure reflecting a drop of cerebrovascular resistance was less pronounced than arterial pressure decrease. The said parathyroidin effect did not depend on its hypercalcemic effect which manifested much later. A suppressive action of exogenous parathyroid hormone on the transmembranous release of calcium ions in the smooth-muscle cells of the vessels is believed to underlie the detected hemodynamic shifts. These data may be useful in designing schemes of therapeutic correction of cerebral circulation disorders.

ного периода в течение 1 года с использованием продольной выборки (longitudinal study).

Материал и методы

Использовали 6 препубертатных самцов павианов гамадрилов в возрасте 3 лет. На протяжении эксперимента обезьяны содержались группой в одной большой клетке без взрослых животных. Кровь для определения половых гормонов и кортикостероидов брали 1 раз в 2 нед в течение 1 года.

Содержание гормонов и их предшественников (тестостерона и 5 α -дигидротестостерона, кортизола, 17 α -гидроксипрогестерона, 17-гидроксипрегненолона, дегидроэпандростерона, прогестерона, альдостерона) определяли радиоиммунологическим методом с предварительным хроматографическим выделением отдельных соединений на колонках с целлюлозой.

До начала постановки радиоиммунологического анализа плазму хранили в замороженном состоянии при -20°C.

Расчет калибровочных кривых и определение содержания стероидов в плазме проводили на ЭВМ Д-3-28 в системе log-it-log координат.

Результаты и их обсуждение

Исходное содержание андрогенов — суммарное количество тестостерона и дигидротестостерона в крови исследуемых обезьян в возрасте 3 лет составляло менее 3,5 нмоль/л и не обнаруживало выраженных индивидуальных колебаний (рис. 1). На протяжении 4-го года жизни содержание андрогенов увеличивалось более чем в 2 раза, достигая 7,6 нмоль/л. В возрасте от 3,5 до 4 лет обращают на себя внимание выраженные индивидуальные различия уровня суммарных андрогенов в крови экспериментальных животных.

Между концентрациями тестостерона и дигидротестостерона в крови обезьян на протяжении 4-го года жизни обнаруживалась выраженная положительная корреляция ($r = 0,82$).

На рис. 2 представлена индивидуальная динамика содержания кортизола в крови 4 животных (№ 16418, 17252, 16749, 16766) в последовательные trimestры 4-го года жизни. Исходное содер-