

Blood sera of 46 patients with diffuse toxic goiter (DTG) and of 48 ones with Hashimoto's thyroiditis (HT) were tested for antibodies—complement-mediated cytotoxicity carriers (ACMMC). ACMMC targets were isolated DTG cells and cells of euthyroid nodular goiter (ENG) perinodular tissue. Antimicrosomal antibodies were assayed in the sera by indirect immunofluorescence and antibodies to all thyrocyte surface antigens isolated from both tissue samples were determined by solid-phase enzyme immunoassay. When DTG cells were targets, DTG patients' sera detected ACMMC in 36 % of cases and HT patients' sera in 73 % of cases ($p < 0.001$).

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1993

УДК 615.357:577.175.53].015.4.076.9

В. В. Ракицкая, В. Г. Шаляпина, Н. Л. Войлокова, Н. Ф. Суворов, Е. В. Туркина

АКТИВАЦИЯ СИМПАТИКО-АДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ВВЕДЕНИЕМ КОРТИКОЛИБЕРИНА В ХВОСТАТОЕ ЯДРО СОБАК

Лаборатория физиологии и патологии эндокринной системы (зав. В. Г. Шаляпина) и лаборатория физиологии высшей нервной деятельности (зав. В. Т. Шуваев) Института физиологии им. И. П. Павлова РАН, Санкт-Петербург

Сейчас уже не вызывает сомнения тот факт, что специфический активатор адrenoкортикотропной функции кортиколиберин (КЛ) одновременно является сильным возбудителем симпатико-адреналовой системы. Введенный в кровяное русло или в желудочки мозга, он существенно повышает содержание в крови адреналина (А), норадреналина (НА) и усиливает многие вегетативные процессы, зависящие от симпатической иннервации [5, 8]. Нет до сих пор каких-либо убедительных данных о механизме действия КЛ на симпатико-адреналовую систему, так же как и о месте приложения его эффекта на хромаффинные элементы. Однако в ряде работ [7, 9] обращается внимание на то, что одновременно с симпатической активностью этот гормон вызывает и многочисленные поведенческие эффекты, особенно те из них, которые экспрессируются стрессом. Это дало возможность заключить, что КЛ участвует в интеграции функций, формирующих стрессорный ответ [3, 7, 9].

Ввиду того, что в последние годы большое значение в интеграции поведенческих процессов отводится стрионигральному комплексу [1, 2, 4], мы сочли возможным изучить влияние КЛ, вводимого непосредственно в стриатум (хвостатое ядро), на симпатико-адреналовую систему и решить вопрос об участии дофаминергических структур в этом процессе.

Материалы и методы

Опыты проводили в условиях хронического эксперимента на собаках с билатеральными канюлями, вживленными в дорсальную часть головки хвостатого ядра. В I серии опытов (6 собак) спустя 15 дней после операции через эти хемотроды вводили 41-КЛ («Serba») в дозе 10 мкг на животное, растворенный в искусственной спинномозговой жидкости в объеме 4 мкл (по 2 мкл билатерально). Во II серии опытов (5 собак) КЛ вводили на фоне выключенной стрионигральной дофаминергической системы. Для этого использовали 6-гидроксидофамин («Sigma»), который вводили билатерально в дорсальный сегмент головки хвостатого ядра (50 мкг

in ENG cells the sera of patients of both groups detected ACMMC equally frequently (in more than 70 % of cases). Of the 27 DTG patients' sera tested with both tissues approximately a half detected ACMMC in only ENG tissue. There was no difference in HT patients' sera effects on ACMMC detection in both tissue samples. This has brought the authors to a conclusion about DTG cells deficiency for ACMMC mediating antigens. Moreover, DTG cells bound much less antibodies from sera of patients with autoimmune thyropathies, than ENG cells ($p < 0.001$), this confirming a deficiency of surface antigen on DTG cells. No correlation between the presence in the sera of antimicrosomal cells and of ACMMC was detected. A conclusion has been made about heterogeneity of antimicrosomal antibody population and about the presence of ACMMC in blood sera of patients with autoimmune thyropathies, these antibodies not belonging to antimicrosomal ones. ACMMC also may be heterogenous and differ in DTG and HT patients.

в 2 мкл 0,2 % аскорбиновой кислоты в физиологическом растворе). В качестве контроля использовали животных (5), которым вводили растворитель в том же объеме. КЛ вводили через 15 дней после инъекции нейротоксина. Степень повреждения дофаминергических окончаний устанавливали по содержанию дофамина (ДА) в хвостатом ядре.

Для определения содержания А и НА из вены голени брали кровь до введения нейрогомона, а затем через 30 и 60 мин после инъекции. Аналогичное тестирование проводили и в контрольных опытах с микроинъекцией искусственной спинномозговой жидкости.

Уровень А и НА в плазме крови, а также ДА в хвостатом ядре определяли радиоэнзиматическим методом с использованием наборов «Катехола» фирмы «Хемапол» (ЧСФР). Полученные данные обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

В крови собак, взятой из вены голени, содержание А составляло 364 ± 45 пг/мл, а НА — 570 ± 86 пг/мл, и это вполне достоверно отражает исходный уровень активности симпатико-адреналовой системы у интактных животных. Это содержание колеблется у контрольных собак незначительно, несколько возрастая в ответ на инъ-

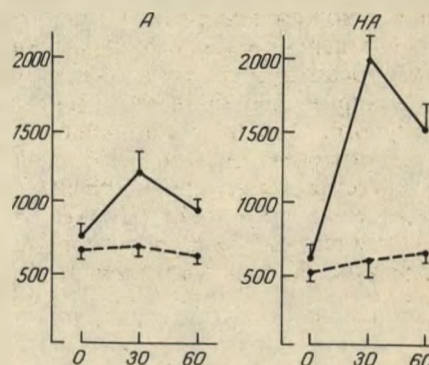


Рис. 1. Изменение содержания А и НА в плазме крови собак после введения КЛ в хвостатое ядро.

Здесь и на рис. 2 по оси ординат — концентрация гормона (в пг/мл); по оси абсцисс — время (в мин). Пунктирная линия — контроль, сплошная — опыт.

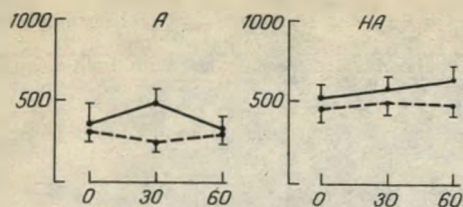


Рис. 2. Изменение содержания А и НА в плазме крови собак после введения КЛ в хвостатое ядро на фоне предварительного разрушения дофаминергических нервных окончаний 6-гидроксидофамином.

екцию искусственной спинномозговой жидкости. Более чем в 3 раза повышается уровень А и НА спустя 30 мин после введения в хвостатое ядро КЛ, а к 60-й минуте происходит его снижение, хотя и не до исходных величин (рис. 1). Эта динамика вполне сопоставима со стрессорной и сочетается с видимыми изменениями поведения собак в виде возросшей ориентировочно-исследовательской активности и усиления двигательных функций [3]. Исходя из этого, можно убедительно говорить о том, что активация симпатико-адреналовой системы реализуется КЛ путем его воздействия не только на медуллярный слой надпочечников, а непосредственно на катехоламинергические структуры мозга, участвующие в организации поведения.

Ввиду того, что хвостатое ядро содержит большое количество дофаминергических нервных окончаний, в следующей серии исследований в него предварительно вводили 6-гидроксидофамин с целью разрушения терминалей дофаминергических нейронов. Вводимый нейротоксин почти полностью опустошал запасы ДА в хвостатом ядре. Содержание ДА в этой структуре у контрольных собак составляло $4,9 \pm 1,3$ мкг на 1 г ткани, а спустя 15 дней после введения 6-гидроксидофамина оно снижалось до $0,510 \pm 0,047$ мкг на 1 г ткани, что составляло всего 10 % от исходного. Если собакам с предварительно истощенным пулом ДА в хвостатое ядро вводили КЛ, он практически не изменял исходное содержание в крови А и НА ни через 30 мин, ни через 60 мин (рис. 2), что, безусловно, свидетельствует об участии дофаминергических структур стрионигрального комплекса в реализации действия КЛ на симпатико-адреналовую систему.

Таким образом, на основании выполненных исследований мы можем говорить о том, что центральные дофаминергические структуры каким-то образом взаимосвязаны с теми регуляторными системами, которые контролируют деятельность как медиаторного, так и гормонального звена симпатико-адреналовой системы. По всей видимости, эти системы интегрируют разные звенья стрессорной реакции организма, образуя сложный экстрагипоталамический контур регуляции адаптивных процессов. Каким является этот контур

и как он формируется в условиях стресса, сказать пока трудно, однако уже сейчас можно говорить о том, что в число структур, участвующих в нейроэндокринном контроле, должна быть включена стрионигральная дофаминергическая система, организующая взаимосвязь коры и подкорки и отбор сенсорной информации, поступающей в регуляторные структуры мозга.

Выводы

1. Введение КЛ в хвостатое ядро вызывает выраженную активацию симпатико-адреналовой системы. Через 30 мин после введения нейrogормона содержание А и НА в плазме крови возрастает почти в 3 раза и сохраняется повышенным в последующие 30 мин.

2. Введение КЛ на фоне выключенной 6-гидроксидофамином стрионигральной дофаминергической системы не изменяло уровень катехоламинов в плазме крови, что свидетельствует об участии дофаминергических структур в передаче влияний КЛ на симпатико-адреналовую систему.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гарибян А. А., Гамбарян Л. С. // Успехи физиол. наук.— 1985.— Т. 16.— С. 112—128.
2. Отеллин В. А., Арушанян Э. Б. Нигро-стрионигральная система.— М., 1989.
3. Ракицкая В. В., Шалыпина В. Г., Гарина И. А. и др. // Физиол. журн. СССР.— 1992.— Т. 78, № 1.— С. 29—34.
4. Суворов Н. Ф., Шаловалова К. Б. // Там же.— 1986.— Т. 72, № 10.— С. 1337—1356.
5. Brown M. R., Fisher L. A., Spiess J. et al. // Endocrinology.— 1982.— Vol. 3.— P. 928—931.
6. Brown M. R., Fisher L. A., Webb V. et al. // Brain Res.— 1985.— Vol. 328.— P. 353—357.
7. Dunn A. J., Berridge C. W. // Brain Res. Rev.— 1990.— Vol. 15.— P. 71—100.
8. Fisher L. A. // Trends pharmacol. Sci.— 1989.— Vol. 10.— P. 189—193.
9. Owens M. J., Nemeroff C. // Pharmacol. Rev.— 1991.— Vol. 43, N 4.— P. 425—473.

Поступила 11.12.92

V. V. Rakitskaya, V. G. Shalyapina, N. L. Voilokova, N. F. Suvorov, Ye. V. Turkina — SYMPATHOADRENAL SYSTEM ACTIVATION BY CORTICOTROPHIN RELEASING FACTOR INJECTION IN CAUDATE NUCLEUS OF DOGS

Corticotrophin releasing factor injection into the head of the caudate nucleus of dogs was followed by a more than threefold increase of blood plasma adrenaline and noradrenaline levels as soon as in 30 min and by their reduction by the 60th min after the injection though not to the initial values. These changes are compatible to stressor reaction and are associated with an increased orientation research reaction in animals. Injections of 6-hydroxydopamine into caudate nucleus drastically exhausted dopamine content in this structure. Subsequent injections of corticotrophin releasing factor into caudate nucleus virtually did not change blood plasma catecholamine content, this indicating the participation of the strionigral complex dopaminergic structures in realization of corticotrophin releasing factor effect on the sympathoadrenal system.

© Е. В. НАУМЕНКО, 1933

УДК 616.12-008.331.1-055.5/7-092.9-07:[616.432+616.453]-008.6

Е. В. Науменко

ГИПОФИЗАРНО-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНАЯ СИСТЕМА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН, Новосибирск

Экспериментальное изучение гипертонической болезни является основным путем к раскрытию механизмов формирования, особенностей течения и поискам возможностей предотвращения одного из наиболее распространенных заболеваний человека. Наибольший интерес в этом аспекте представляют генетические модели [19], поскольку в патогенезе гипертонической болезни значительную роль играет наследственность. В большинстве таких моделей, созданных на крысах путем их длительной селекции на повышенное артериальное давление (АД), повышение его происходит спонтанно, т. е. практически независимо от влияний среды, и определяется в основном генотипом животного (линии GH, LH, MSN и SHR). У таких крыс гипертония необратима, ее формирование неизбежно для всех особей без исключения.

Вместе с тем хорошо известно, что у человека наряду с наследственной предрасположенностью существенную роль играют факторы среды (факторы риска). Поэтому более адекватными человеческой патологии следует считать модели, в которых развитие артериальной гипертонии обусловлено не только генетическими причинами, но и условиями среды. Например, повышенное содержание поваренной соли в пище крыс явилось провоцирующим фактором в создании таких генетических моделей гипертонии, как DS или SBH [19], а селекция аутбредных крыс линии Вистар, проводимая в условиях эмоционального стресса — одного из ведущих факторов, провоцирующих возникновение гипертонической болезни у человека [12], привела к созданию в нашей лаборатории [5] первой отечественной линии НИСАГ (наследственная, индуцированная стрессом артериальная гипертония).

Данный обзор охватывает ту часть вопросов, которая касается взаимоотношений гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы (ГГАС) и АД при экспериментальных формах наследственной гипертонии, в частности: каков характер изменений функции ГГАС у разных гипертонических генотипов, в чем причина возникающих гипофизарно-адренокортикальных нарушений, являются ли они ведущими в становлении повышенного АД или появляются вторично как следствие гипертонии?

Взаимодействие ГГАС и сердечно-сосудистой системы

Механизмы регуляции сердечно-сосудистой и адренокортикальной систем тесно связаны и осуществляют взаимную координацию их функций [21, 22]. В передаче афферентной информации с сердечно-сосудистой системы на ГГАС участвуют центры, расположенные в стволовых отделах головного мозга. Их влияние реализуется главным образом через паравентрикулярное ядро (ПВЯ) и супраоптическое ядро (СОЯ) гипоталамуса. Мелкоклеточная часть ПВЯ является основным источником кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ), поступающего в портальный кровоток аденогипофиза, и получает богатую катехоламинергическую иннервацию из структур заднего мозга, тесно связанных с регуляцией АД. Это прежде всего такие норадренергические центры, как сильное пятно варолиевого моста (группа нейронов A_6) и каудальная часть ядра одиночного тракта (A_2) в продолговатом мозге. Кроме того, на телах нейросекреторных КРГ-содержащих клеток оканчиваются аксоны адренергических нейронов, расположенных в вентромедиальной области продолговатого мозга (C_1) и его дорсомедиальной части (C_3), а также в ростральной части (C_2) ядра одиночного тракта [49].

Некоторые из указанных центров способны модулировать активность крупноклеточных нейросекреторных нейронов ПВЯ и СОЯ гипоталамуса, в которых синтезируется вазопрессин [49]. Этот гормон, оказывающий действие на кровеносные сосуды и водно-солевой обмен, является в

то же время одним из АКГГ-стимулирующих факторов, потенцируя действие КРГ на кортикотропы аденогипофиза [50] и влияя на экспрессию в нем [35] проопиомеланокортина (ПОМК).

В свою очередь ГГАС посредством гормонов и нейrogормонов действует на сердечно-сосудистую систему. Одной из функций внегипоталамических КРГергических нейронов является активация центров симпатической нервной системы. Введение КРГ в мозг повышает АД и частоту сердечных сокращений [21]. Центры симпатической нервной системы имеют и рецепторы к кортикостероидам. Последнее, активируя их, также повышают симпатический тонус [22].

В отличие от введения в головной мозг периферического введения КРГ сопровождается падением АД и брадикардией [21]. Действие на периферии кортикостероидов сложное. Они способны усиливать сопротивление периферических сосудов, действуя непосредственно на гладкомышечные элементы сосудистой стенки, и увеличивать чувствительность сосудов к другим вазоконстрикторам. АКГГ и кортикостероиды оказывают сложное действие на ренин-ангиотензиновую систему. Ряд влияний глюкокортикоидов связан с повышением синтеза белка липокортина, который ингибирует активность фосфолипазы A_2 , что в свою очередь может нарушать синтез и баланс простагландинов, регулирующих сосудистый тонус. Наконец, глюкокортикоиды, возможно, нарушают нормальное взаимодействие между эндотелиальными и гладкомышечными элементами сосудистой стенки, что сопровождается нарушением сократительных свойств сосудов [22].

ГГАС и наследственная гипертония

Функция ГГАС изучается почти исключительно на двух моделях — на японской линии крыс SHR со спонтанной гипертонией [48] и на крысах линии НИСАГ [5]. Пожалуй, заслуживает внимания и линия SD; сведения о ней в интересующем нас аспекте скудные, однако у этих крыс патология стероидного метаболизма в надпочечниках сходна с таковой у человека. У крыс SD подъем АД, зависящий от нарушений солевого обмена, рассматривается как следствие, по крайней мере частично, наследственных нарушений в надпочечнике функции цитохрома $P-450_{11\beta/18}$, что сопровождается преимущественным превращением дезоксикортикостерона (ДОК) в 18-ОН-ДОК, а не в кортикостерон. Эти особенности крыс SD привлекают внимание, поскольку у человека гипертония не так уж редко является следствием врожденного нарушения активности надпочечников гидроксилаз. Причину усматривают в генетических дефектах гидроксилазной активности цитохромов $P-450_{17\alpha}$ или $P-450_{11\beta/18}$ [18].

Наибольшее число исследований функции ГГАС проведено на крысах линии SHR. В ранних работах обнаруживали увеличение размеров сетчатой и ретикулярной зон коры надпочечников, повышение в их клетках количества липидов, а в гипофизах увеличение популяции базофилов по сравнению с этими параметрами у нормотензивных крыс исходной линии Вистар — Киото (WKY). Исследования показали уменьшение числа гранул в АКГГ-содержащих клетках, что было расценено как свидетельство повышенной секреции данного гормона у крыс SHR [48]. Этим результатам соответствует более поздний анализ иммунореактивных клеток, продуцирующих АКГГ, количество которых и содержание в которых гормона оказались повышенными у крыс этой линии [31].

В ранних работах роль адренокортикальных гормонов в развитии гипертонии пытались также выяснить, удаляя надпочечники. Двусторонняя адреналэктомия неполовозрелых