

Параметр	Контроль	Время после облучения, дни		
		3	10	30
Доза 0,5 Гр				
Константа ассоциации, $\cdot 10^9 M^{-1}$	1,45 ± 0,08	0,9 ± 0,01	2,2 ± 0,12*	1,72 ± 0,1
Концентрация рецепторов, пмоль/10 ⁶ клеток	40,0 ± 4,3	47,0 ± 2,0	40,0 ± 2,0	37,0 ± 2,3
Содержание T_3 в плазме крови, нмоль/л	0,54 ± 0,01	0,48 ± 0,02	0,19 ± 0,07*	0,53 ± 0,02
Доза 1 Гр				
Константа ассоциации, $\cdot 10^9 M^{-1}$	1,45 ± 0,08	5,0 ± 0,8*	1,7 ± 0,09	1,8 ± 0,1
Концентрация рецепторов, пмоль/10 ⁶ клеток	40,0 ± 4,3	22,0 ± 2,8	49,0 ± 2,5*	57,0 ± 3,7*
Содержание T_3 в плазме крови, нмоль/л	0,82 ± 0,09	1,32 ± 0,17*	1,24 ± 0,14*	0,96 ± 0,14

Примечание. Звездочкой отмечены статистически достоверные изменения. В контрольной группе 20 животных, в опытной — 10.

и связано с увеличением количества рецепторов. Содержание T_3 в крови увеличивалось уже на 3-и сутки после облучения, уровень данного гормона сохранялся высоким относительно контроля на 10-й день после облучения и имел тенденцию к восстановлению на 30-й день после облучения.

Выводы

1. Связывающая способность $^{125}I-T_3$ рецепторами лимфоцитов изменяется в зависимости от дозы внешнего облучения и времени, прошедшего после облучения.

2. Наиболее значимые изменения параметров гормон-рецепторного взаимодействия и в более ранние сроки наблюдались при облучении в дозе 1 Гр. Отмеченные нарушения в большей мере затрагивают степень аффинности рецептора к гормону и в меньшей — число мест связывания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азимова Ш. С., Умарова Г. Д., Петрова О. С. и др. // Биохимия. — 1984. — Т. 49, № 8. — С. 1350—1355.
2. Азимова Ш. С., Петрова О. С., Абдукаримов А. // Там же. — 1985. — Т. 50, № 1. — С. 114—121.

3. Василенко И. Я. Радиобиологический эксперимент и человек. — М., 1986. — С. 195—201.
4. Взаимодействие гормонов с рецепторами / Под ред. Дж. Леви. — М., 1979. — С. 364—374.
5. Москалев Ю. И., Стрельцова В. Н. // Итоги науки и техники. Сер. Радиационная биология. — М., 1987. — Т. 6.
6. Николаева Л. А., Крылова И. И. // Всесоюзный радиобиологический съезд. 1-й: Тезисы докладов. — Пушкино, 1989. — С. 972—973.
7. Павленко Ю. Н. и др. // Всесоюзная конф. по действию малых доз ионизирующей радиации: Тезисы докладов. — Киев, 1984. — С. 77—78.
8. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. — М., 1983.
9. Туракулов Я. Х., Таишходжаева Т. П., Лягинская А. М. и др. // Пробл. эндокринологии. — 1992. — Т. 38, № 2. — С. 49—51.
10. Alcaraz M., Meseguer J., Garcia Ayala A. // J. submicrosc. Cytol. Path. — 1990. — Vol. 22, № 3. — P. 433—440.

Поступила 25.11.93

L. A. Nikolayeva, L. I. Danilova, Ye. A. Kholodova — TRIIODOTHYRONIN RECEPTION IN EXPOSURE TO LOW-DOSE IONIZING RADIATION

Summary. Effects of ionizing radiation in doses 0.5 and 1 Gy on triiodothyronine reception by rat peripheral blood lymphocytes were examined 3, 10, and 30 days after exposure. Binding capacity of ^{125}I labeled triiodothyronine by lymphocyte receptors was found to change depending on the dose of external irradiation and time elapsed since the exposure. The most marked and earliest changes in the parameters of hormonal-receptor interaction were observed after irradiation in dose 1 Gy.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.831.41 + 616.441 | 008.6-02:615.31 | 092.9

Т. В. Дудина, А. И. Елкина, Т. С. Кандыбо, О. А. Азев, В. А. Кульчицкий

ФУНКЦИЯ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУС — ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КАИНАТА В ВЕНТРОЛАТЕРАЛЬНЫЙ ОТДЕЛ ПРОДОЛГОВАТОГО МОЗГА

Лаборатория физиологии ствола головного мозга (зав.—доктор мед. наук В. А. Кульчицкий) Института физиологии (дир.—член-корр. АН Республики Беларусь В. Н. Гурин) АН Республики Беларусь, Минск.

Эффективность функционирования системы гипоталамус — гипофиз — эндокринные железы определяется уровнем организации афферентных звеньев данной гормонрегулирующей системы. Информация о количестве, скорости утилизации и эффективности действия гормонов поступает по принципу обратных связей на разные уровни регулирующей системы, структура афферентных путей которой мало изучена. В последние годы среди разных уровней ЦНС внимание исследователей привлекают бульбарные структуры, интегративная роль которых в механизме обратных связей гипоталамус — гипофиз — эндокринные

железы ранее недооценивалась. В частности, продемонстрировано активирующее действие популяции А1-норадренергических клеток каудальной части вентральных отделов продолговатого мозга (ВОПМ) на мелко- и крупноклеточные нейроны гипоталамуса, которые участвуют в регуляции секреции аденокортикотропного гормона [10]. Показано, что популяция норадренергических клеток ВОПМ является одним из компонентов медуллярных хемочувствительных структур, играющих ключевую роль в сенсорном контроле газового гомеостаза [3]. Отмечены прямые бульбогипоталамические проекции нейронов каудаль-

ной части ВОПМ и их участие в регуляции продукции аргинин-вазопрессина [7, 10]. Все это позволяет предположить, что структуры ВОПМ могут принимать участие в рефлекторном контроле функционального состояния системы гипоталамус—гипофиз—эндокринные железы. В связи с этим задачей исследования явилось изучение влияния унилатерального разрушения нейронов каудальной части ВОПМ на уровень гормонов щитовидной железы, являющейся одним из тонко регулируемых конечных звеньев системы гипоталамус—гипофиз—периферические эндокринные железы.

Материалы и методы

Работа выполнена на 73 половозрелых белых крысах-самцах массой 180—220 г, выращенных на стандартном пищевом рационе вивария Института физиологии АН Беларуси.

Наркотизированным нембутал-уретаном (20 и 400 мг/кг соответственно) подопытным животным в каудальную часть ВОПМ с помощью нанолитровой помпы 1400ЕС (W—P Instruments-1400, USA) через стеклянную микропипетку с диаметром кончика 50 мкм со скоростью 100 нл/мин в течение 2,5 мин вводили каиновою кислоту (kainic acid, «Sigma») — 0,65 мкг в 250 нл физиологического раствора, а контрольным — 250 нл физиологического раствора (рН 7,4—7,5). При расположении лямбды и брегмы в одной горизонтальной плоскости координаты структур ВОПМ составляли: 5,5 мм каудальнее черепного ориентира лямбды, 2,0 мм латеральнее срединно-сагиттальной плоскости и 9,3 мм по глубине от поверхности черепа. В серии экспериментов с микроинъекцией каината осуществляли гистологический контроль зоны разрушения в месте расположения кончика микропипетки.

Функцию системы гипоталамус—щитовидная железа оценивали по состоянию ряда нейромедиаторных систем медиобазального гипоталамуса и эндокринной активности щитовидной железы. Интенсивность нейронального захвата (захват 1) меченных по ^3H или ^{14}C медиаторов—серотонина, дофамина, глицина, норадреналина, ГАМК, стабильного предшественника ацетилхолина в нервной ткани—холина в определенной степени отражала функциональное состояние соответствующих нейрональных систем [8, 9], определяемых нами в синапсосомальной фракции гипоталамуса. Навеску ткани гипоталамуса (10 кг) брали с помощью микротроакара с левой стороны охлажденного мозга крыс слева от каудальной части перекреста зрительных нервов до мамиллярных тел через 30 мин и 7 сут после разрушения каудальной части ВОПМ. Подробно методики определения интенсивности нейронального захвата нейромедиаторов описаны в работе [4]. В настоящем исследовании использованы радиометки фирмы «Amersham» (Англия). 0,1% гомогенат гипоталамуса готовили на бескальциевой среде выделения. После инкубации синапсосомальную фракцию получали на ацетатцеллюлозных фильтрах «Владипор» (г. Владимир) с диаметром пор 1,5 мкм.

Учитывая, что активность нейромедиаторных процессов является глюкокортикоидзависимой [6], в этой же структуре определяли рецепторное (специфическое) связывание ^3H -кортикостерона. За основу была взята методика с использованием избытка немеченого гормона [2]. Для удаления непрореагировавшего гормона в каждую пробу добавляли по 1 мл набухшего геля «Акрилекс П-10» (Венгрия). Замер радиоактивности проб проводили на счетчике «Mark-III Tracor» (USA). Данные выражали в числе распадов/мин на 1 мг сырой ткани.

Функцию щитовидной железы оценивали по следующим показателям, определяемым в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с помощью RIA-наборов (Институт биоорганической химии АНБ): уровень трийодтиронина (T_3 ; в нмоль/л), тироксина (T_4 ; в нмоль/л), содержание тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ-М; в мкг/мл), тироглобулина (ТГ; в нг/мл).

Обработка полученных данных проводилась на компьютере с использованием методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

При оценке функционального состояния щитовидной железы у 14 контрольных (неанестезированных) крыс отмечены следующие показатели: T_3 $1,0228 \pm 0,3654$ нмоль/л, T_4 $62,0469 \pm$

$\pm 17,0726$ нмоль/л, ТСГ $0,5026 \pm 0,1968$ мкг/мл, ТГ $4,2833 \pm 2,4702$ нг/мл.

Через 30 мин после унилатеральной микроинъекции каината в каудальную часть ВОПМ 10 анестезированным крысам у них произошло снижение всех исследуемых показателей в среднем на 10—30% по сравнению с показателями у неанестезированных животных. При сравнении с показателями у анестезированных животных, которые в каудальную часть ВОПМ вводили физиологический раствор (250 нл), отмечено увеличение уровня T_3 и ТГ и снижение содержания T_4 и ТСГ-М (рис. 1, а). Вероятно, эти факты можно объяснить влиянием на функцию щитовидной железы таких мощных стрессогенных факторов, как наркоз и операция [1], которые в совокупности могли нивелировать специфический эффект действия каината на бульбарные нейроны.

Для проверки последнего предположения были проведены две серии исследований на 7-е сутки после инъекции каината или физиологического раствора в каудальную часть ВОПМ. Предыдущими исследованиями по определению уровня глюкокортикоидов в плазме периферической крови после оперативного хирургического вмешательства нами показано, что к 6—7-м суткам проявления операционного стресса становятся минимальными [5]. Кроме того, к этому сроку начинает нормализоваться уровень артериального давления, который в первые 2—4 дня после разрушения нейронов каудальной части ВОПМ был достаточно высоким [3]. На 7-й день после подобной манипуляции выявлено достоверно значимое повышение уровня T_3 и ТСГ-М в сыворотке крови и сохранение тенденции к снижению содержания T_4 и ТГ (рис. 1, б), обнаруживаемое уже через 30 мин. На основании этих результатов можно считать, что специфическое действие нейротоксина на бульбарные нейроны и опосредованно на функцию щитовидной железы проявляется уже через 30 мин после введения каината и закрепляется к 7-м суткам, когда компенсируются эффекты операционного стресса. При гистологическом исследовании продолговатого мозга разрушенные каинатом нервные клетки выявлены нами в вентральных отделах латерального ретикулярного ядра на расстоянии 14—14,5 мм каудальнее брегмы. Согласно данным литературы [3, 10], в этом участке продолговатого мозга у крыс расположена группа А1-норадренергических нейронов, отростки которых

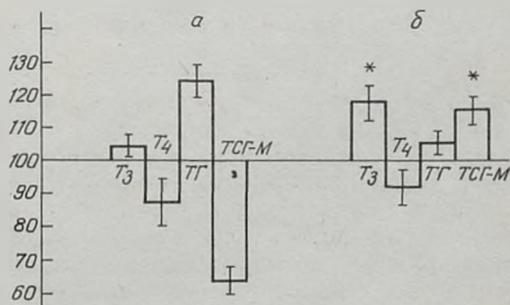


Рис. 1. Функция щитовидной железы через 30 мин (а) и на 7-е сутки (б) после введения каината в каудальную часть ВОПМ (в % к введению физиологического раствора).

Звездочкой отмечены достоверные изменения при $p < 0,001$.

моносинаптически проецируются к нейросекреторным клеткам гипоталамуса. Возможно, разрушение указанных бульбогипоталамических связей и стало одной из причин выявленного нами изменения уровня гормонов щитовидной железы.

На рис. 2 представлены данные об изменении функционального состояния серотонин-, дофамин-, холин-, глицин- и ГАМК-ергических нейрональных систем медиобазальной зоны гипоталамуса к 7-м суткам после введения каината в ВОПМ, свидетельствующие о том, что воздействия на бульбарном уровне затрагивают и уровень функциональной активности гипоталамуса. Примечательно выраженное возрастание серотонинергической активности, поскольку известна модулирующая роль этого биогенного амина в гипоталамо-аденогипофизарных взаимодействиях. Кроме того, высокий уровень холинергической активности и специфического рецепторного связывания ^3H -кортикостерона, обнаруженный в гипоталамусе, свидетельствует об активном функциональном состоянии гипоталамо-гипофиз-адренкортикальной системы и не противоречит имеющимся данным литературы [3, 7, 10] о влиянии А1-норадренергической группы нейронов каудальной части ВОПМ на секрецию адренкортикотропного гормона. Повышение функциональной активности щитовидной железы после разрушения нейронов каудальной части ВОПМ указывает и на активацию при этом системы гипоталамус—щитовидная железа.

Таким образом, унилатеральное разрушение нейронов каудальной части ВОПМ сопровождается закономерными изменениями функционального состояния глюкокортикоидзависимых серотонин-, дофамин-, холин-, глицин- и ГАМК-ергических нейрональных систем медиобазального гипоталамуса, свидетельствующими о повышении его функциональной активности. Выявленное нами при этом возрастание содержания T_3 в сыворотке крови свидетельствует об активации системы гипоталамус—щитовидная железа и о вовлечении

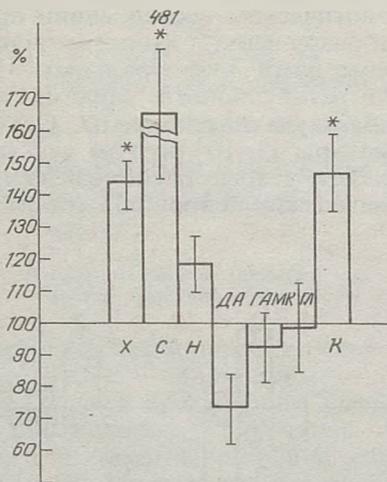


Рис. 2. Интенсивность нейронального захвата холина (X), серотонина (C), норадреналина (H), дофамина (ДА), ГАМК, глицина (Гл) и рецепторное связывание ^3H -кортикостерона в медиобазальном гипоталамусе (K) на 7-е сутки после разрушения каинатом каудальной части ВОПМ (в % к введению физиологического раствора; $n = 10-12$).

Звездочкой отмечены достоверные изменения при $p \leq 0,05$.

нейронов каудальной части ВОПМ в рефлекторный контроль не только адренкортикотропного [10], но и тиреотропного гормонов.

Можно предположить, что разрушение нейронов каудальной части ВОПМ сопровождается растормаживанием центральных структур, обеспечивающих включение системных адаптивных механизмов посредством модуляции процессов нейромедиаторной и нейрогуморальной регуляции. Этот факт может явиться предпосылкой дальнейшего широкого изучения функциональных связей нейронов ВОПМ с центральными системами, регулирующими функции эндокринных желез, с целью анализа возможностей фармакологической коррекции этих процессов при гормональных дисфункциях.

Выводы

1. Унилатеральное разрушение нейронов каудальной части ВОПМ сопровождается изменением функционального состояния серотонин-, дофамин-, холин-, глицин- и ГАМК-ергических нейрональных систем медиобазального гипоталамуса.

2. Возрастание уровня T_3 и ТСГ-М в сыворотке крови после разрушения нейронов каудальной части ВОПМ свидетельствует о наличии функциональных связей между структурами вентральных отделов продолговатого мозга и системой гипоталамус—щитовидная железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Юденич О. Н., Герасимов Г. А. и др. // Пробл. эндокринол.— 1992.— Т. 38, № 3.— С. 6—15.
2. Жуков Д. А. // Физиол. журн. СССР.— 1983.— Т. 69, № 11.— С. 1463—1465.
3. Кульчицкий В. А. // Успехи физиол. наук.— 1991.— Т. 22, № 3.— С. 77—94.
4. Тайц М. Ю., Дудина Т. В., Кандыбо Т. С. и др. // Вестн. АН БССР. Сер. биол. наук.— 1984.— № 5.— С. 69—72.
5. Тайц М. Ю., Дмитриев А. С., Дудина Т. В. и др. // Центральные механизмы нейрогуморальной регуляции функций и нормы и патологии.— Минск, 1985.— С. 126—136.
6. Тайц М. Ю., Дудина Т. В. // Радиобиология.— 1992.— Т. 32, вып. 3.— С. 445—450.
7. Blessing W. W. // NIPS.— 1986.— Vol. 1.— P. 90—91.
8. Iversen L. L. // Biochem. Pharmacol.— 1974.— Vol. 23, № 14.— P. 1927—1935.
9. Moisset B. // Brain Res.— 1977.— Vol. 121.— P. 113—120.
10. Gieroba Z. Y., Fullerton M. Y., Funder Y. W. et al. // Amer. J. Physiol.— 1992.— Vol. 262, № 6.— P. R1047—R1056.

Поступила 14.12.93

T. V. Dudina, A. I. Yeolkina, T. S. Kandybo, O. A. Azev, V. A. Kulchitsky—THE FUNCTION OF THE HYPOTHALAMOTHYROID SYSTEM AFTER KAINATE INJECTION TO THE VENTROLATERAL PORTION OF MEDULLA OBLONGATA

Summary. Contribution of the bulbar structures to mechanisms of realization of the hypothalamothyroid system feedback was studied in experiments on 73 adult male Wistar rats. Histologically confirmed unilateral destruction of neurones in the caudal part of medulla oblongata ventral portions after injection of 0.65 μg of kainate as soon as 30 min after injection was paralleled by a trend to increase of the blood serum levels of triiodothyronine and thyroxin-binding globulin, this increase attaining reliable values by day 7 after destruction, when the effects of operation stress levelled. During the same period we observed activation of glucocorticoid-dependent choline-, serotonin-, and noradrenergic-processes in the mediobasal zone of the hypothalamus, this indicating the presence of functional relationships of medulla oblongata ventral portions with the hypothalamothyroid system realized by disinhibition of this system during destruction of neurones in the caudal part of the ventral portion of medulla oblongata.