

9. Distefano J.J., Sapin V. // Endocrinology. — 1987. — Vol. 121, N 5. — P. 1742—1750.
10. Kamilaris T.C., De Bold C.R., Johnson E.O. et al. // Ibid. — 1991. — Vol. 128, N 3. — P. 2567—2576.
11. Nagataki S., Yokoyama N. // Acta med. austr. — 1990. — Vol. 17, N 1. — P. 4—8.
12. Nagataki S., Morita S. // Asian med. J. — 1991. — Vol. 34, N 2. — P. 77—82.
13. Rutgers M., Heusdens F.A., Bonthuis F. et al. // Endocrinology. — 1989. — Vol. 125, N 6. — P. 2822—2830.
14. Sherer T.T., Thrall K.D., Bull R.J. // J. Toxicol. environm. Hlth. — 1991. — Vol. 32, N 1. — P. 89—101.
15. Wang X., Jan J., Li J. // New Era Global Harmony an Nutrition: Proceedings of the 14-th International Congress Nutrition. — Seoul, 1989. — Vol. 1. — P. 822—825.

Поступила 27.12.93

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 616.831.41-008.6-02:615.844]-092.9-07:616.154

В. И. Николаев, Е. Ю. Горнушкина, А. А. Николаева

О ВЛИЯНИИ МЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМУСА НА ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ КРОЛИКОВ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ ЭМОЦИОГЕННЫХ ЗОН ГИПОТАЛАМУСА

Кафедра патологической физиологии (зав. — доц. В.И.Николаев) Санкт-Петербургского государственного санитарно-гигиенического медицинского института

Интегративная функция гипоталамических ядер реализуется при формировании биологической мотивации для целенаправленного адаптивного поведения животных и человека. В настоящее время важное значение в процессе сохранения полезной роли адаптации придается системам, контролирующим активность стрессреализующих систем [8]. Однако нет однозначного ответа на вопрос о влиянии стресс-лимитирующих систем на нейроэндокринную регуляцию и развитие процессов дизадаптации, в патогенезе которых эндокринные изменения играют решающую роль.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния активности ГАМК- и серотонинергических систем гипоталамуса в процессе длительной электростимуляции дорсомедиального отдела гипоталамуса на изменение гормонального спектра крови кроликов.

Материалы и методы

Работа выполнена на 36 кроликах породы шиншилла обоего пола с оперативно вживленными биполярными электродами (нихром, диаметр 100 мкм, расстояние между кончиками электродов 0,5 см) в область дорсомедиального ядра (ДМЯ) гипоталамуса. Расчет координат ДМЯ осуществляли по стереотаксическому атласу И.П.Цветковой [12]. Электростимуляцию области ДМЯ проводили двухнедельными циклами, чередующимися с периодами отдыха той же продолжительности. Всего было проведено 5 циклов опытов. Для подачи импульсов использовали оригинальный автономный стимулятор, подающий круглосуточно пакки прямоугольных импульсов каждые 4-5 мин со следующими параметрами: продолжительность 1 стимула 0,05 мс, продолжительность пакки 0,1 с, частота 100 Гц, сила тока 10 мА. В процессе опыта сила тока стимуляции поддерживалась на постоянном уровне.

В конце каждого периода электростимуляции у животного брали кровь для определения содержания гормонов биохимическими (катехоламины [6], общие 11-оксикортикостерониды (11-

V.G.Selyatitskaya, N.A.Palchikova, S.V. Odintsov — THYROID FUNCTION OF RATS KEPT ON INCREASED IODINE DIET FED WITH DRINKING WATER

S u m m a r y. Thyroid and adrenocortical function was examined in rats fed increasing quantities of iodine with drinking water. No noticeable deviations in thyroid hormone levels were found in the blood of experimental animals. Thyroid hormone levels in thyroid tissue were changing in the same direction in the animals kept on various iodine diets, these changes depending on experiment duration: an increase of thyroxine and more so, of triiodothyronine was observed in 50 days, and reduction thereof in 90 days. In rats fed the maximal iodine dose, 8000 µg daily, the level of thyroglobulin in thyroid tissue decreased. Increased iodine consumption reduced the glucocorticoid function of the adrenals in experimental animals, this manifesting by reduction of corticosterone level in the adrenals, blood plasma, and reduction of nonmetabolized hormone excretion with the urine.

ОКС) [11]) и радиоиммуноизотопными методами. Радиоиммуноизотопные измерения гормонов проводили стандартными наборами: АКТГ, тиреокальцитонин (ТКЦ), паратгормон (ПГ), ренин (ангиотензин I), альдостерон — “CiS biointernational” (Франция), вазопрессин — “Buhlmann Laboratories” (Швейцария), кортизол, тироксин (T₄), трийодтиронин (T₃) — ИБОХ АН Беларуси.

Во все периоды опыта (кроме первого) изучали содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (5-ОТ), 5-оксининдолуксусной кислоты (5-ОИУК), γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), глутаматдекарбоксилазы (ГДК) в ткани гипоталамуса кроликов. После забоя животных воздушной эмболией в одно и то же время (11-13 ч) брали навеску ткани гипоталамуса и определяли: 1) ДА и НА по методу [5] с помощью триоксининдольной реакции при построении калибровочной кривой с использованием кристаллического ДА и L-Noradrenaline bitartrate фирмы “Koch-Light Laboratories” (Англия); 2) 5-ОТ и 5-ОИУК с расчетом по калибровочной кривой растворов креатинин-сульфата серотонина (“Reanal”, Венгрия) и 5-ОИУК (“Serva”, Германия); 3) ГАМК по методу [15]; 4) ГДК по методу Lowe в модификации [14]; 5) ГАМК-Т по экспресс-методу [2] с применением для калибровочной кривой инaktivированного препарата параальдегида янтарной кислоты (ЯПА) фирмы “Sigma” (США).

Расчет коэффициента возбудимости гипоталамуса кроликов производили с помощью полуэмпирического уравнения [16]:

$$K_{\text{ГАМК}} = 100 + \frac{\Delta \text{ГДК} + 0,4(\Delta \sqrt{\text{ГАМК}})}{1,4},$$

где ΔГДК — изменение активности фермента; (Δ√ГАМК — изменение содержания ГАМК в гипоталамусе.

Уменьшение K_{ГАМК} менее 100%, принятое за нормальную возбудимость, свидетельствует о повышении возбудимости, увеличение же более 100% — о снижении возбудимости гипоталамуса.

Статистической обработке с использованием параметрического критерия Стьюдента подвергались результаты, полученные от животных только с точной локализацией электродов в области ДМЯ.

Изменение количества гормонов в периферической крови кроликов в процессе электростимуляции области ДМЯ гипоталамуса ($M \pm m$)

Показатель	Число животных	Исходное состояние	Периоды стимуляции				
			1-й цикл	2-й цикл	3-й цикл	4-й цикл	5-й цикл
А, нмоль/л	13	1,42±0,09	2,45±0,24*	1,63±0,14	2,56±0,26*	1,53±0,13	1,3±0,15
НА, нмоль/л	13	1,63±0,11	2,34±0,42	2,43±0,12*	2,51±0,23*	1,77±0,15	1,42±0,13
А/НА	13	0,88±0,03	1,15±0,11*	0,67±0,05*	1,01±0,13	0,95±0,08	0,91±0,07
Общие 11-ОКС, нмоль/100 мл	12	5,36±0,39	8,33±0,51*	7,34±0,41*	35,11±1,57*	5,21±0,46	10,87±0,97*
Кортизол, нмоль/л	10	823±22,7	1257,3±48,5*	1122,5±34,0*	1275±94,8*	1390±61,0*	635±43,8*
Альдостерон, пг/мл	10	552±40,0	940±37,9*	627±70,0	548,8±41,1	497,5±54,2	183,8±46,0*
АКТГ, пг/мл	10	449±34,6	1017,5±51,4*	662,5±35,2*	1020±47,4*	1107,5±40,6*	690±54,2*
Вазопрессин, пг/мл	10	6,06±0,27	11,1±0,6*	5,85±0,35	11,05±0,78*	8,05±0,78*	1,75±0,29*
T ₃ , нмоль/л	8	4,54±0,18	5,45±0,13*	8,83±1,01*	6,15±0,59*	5,73±0,20*	3,28±0,38*
T ₄ , нмоль/л	8	83±5,4	57,5±26*	52,8±2,7*	39,2±4,2*	49,0±4,3*	36,0±3,0*
ТКЦ, пг/мл	8	35,4±1,9	22,0±2,0*	87,3±4,9*	69,0±6,1*	57,0±3,5*	74,0±8,6*
ПГ, пг/мл	8	2,88±0,8	68,5±3,9*	88,5±5,1*	153,7±6,8*	110±7,0*	164,2±5,4*
Ангиотензин I, пг/мл/л	10	7,38±0,36	10,2±0,88*	13,4±1,1*	21,6±1,82*	16,1±1,5*	28,55±2,0*

Примечание. Здесь и в табл. 2 звездочками обозначены различия, статистически достоверные по сравнению с исходным состоянием.

Результаты и их обсуждение

После 1-го цикла электростимуляции ДМЯ в крови кроликов достоверно увеличилось количество всех изучаемых гормонов, за исключением гормонов щитовидной железы (табл. 1). Обращает внимание значительное увеличение активности симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем: увеличение уровня АКТГ в 2,2 раза по сравнению с контролем сопровождается повышением содержания 11-ОКС на 53-55%, а катехоламинов на 43-72% по сравнению с исходным уровнем. Увеличивается коэффициент А (адреналин) /НА.

Возрастают гипертензивные влияния, связанные с вазоконстрикторным эффектом увеличивающегося в периферической крови уровня вазопрессина (на 83%), активного ренина плазмы (на 38%) и гиперводемическим и мембраногенным эффектами альдостерона, возрастающего на 70% по сравнению с исходным уровнем.

Физиологическое равновесие кальцийрегулирующих гормонов изменяется в сторону ПГ, концентрация которого возрастает в 2,6 раза, а уровень ТКЦ, наоборот, снижается ($p < 0,001$).

Наблюдавшиеся гормональные изменения в крови кроликов в этот начальный период стимуляции ДМЯ отражают развитие срочных адаптивных реакций организма на изменение активности эмоциональных структур гипоталамуса, расцениваемые как фаза резистентности по Г.Селье, и служат мобилизационным задачам реакции эмоционального стресса.

После 2-го периода электростимуляции ДМЯ содержание большинства гормонов в крови уменьшается по сравнению с предыдущим периодом опыта, за исключением уровня НА, T₃, ПГ и ренина. Специфичным для этого периода электростимуляции

ДМЯ является резкое (в 4 раза) увеличение содержания ТКЦ в крови на фоне продолжающегося увеличения уровня ПГ, что способствует экономному расходованию кальция в организме [7] и, возможно, предупреждает механизмы повреждения, вызванные гиперкальциемией.

Изучение медиаторных систем гипоталамуса показало достоверное увеличение содержания ДА и снижение содержания НА при возрастании коэффициента ДА/НА. Подобные изменения катехоламинергической системы гипоталамуса в нашей лаборатории наблюдали при периферическом электроболевым стрессе у крыс [10].

Анализ ГАМК-ергической системы гипоталамуса после 2-го цикла показал снижение возбудимости гипоталамуса на 20,3% по сравнению с исходным уровнем при высокой активности ферментов синтеза и метаболизма ГАМК, что рядом авторов [4, 8] считается проявлением сохраненных адаптивных возможностей организма. Увеличение содержания 5-ОТ в гипоталамусе при достоверном снижении уровня его метаболита 5-ОИУК также свидетельствует о реакции этой центральной стресслимитирующей системы на длительную электростимуляцию ДМЯ.

Таким образом, взаимодействие стрессреализующей катехоламинергической и стресслимитирующих ГАМК- и 5-ОТ-ергических систем гипоталамуса позволяет поддерживать адаптивный характер реакции. Активация стресслимитирующих систем может рассматриваться как защитная реакция, направленная на ограничение избыточной продукции гормонов и предупреждение истощения адаптивных резервов как в мозге, так и в эндокринных органах.

После 3-го цикла электростимуляции ДМЯ возбудимость гипоталамуса начинает возрастать на фоне снижения количества ГАМК. Резко снижается активность ГАМК-Т (в 5,5 раза) и ГДК (в 2 раза) по

Изменение медиаторных систем гипоталамуса кроликов в процессе электростимуляции в области ДМЯ ($M \pm m$)

Показатель	Исходное состояние	Периоды электростимуляции			
		2-й цикл (n=5)	3-й цикл (n=6)	4-й цикл (n=6)	5-й цикл (n=6)
ДА, нмоль/г	8,87±0,54	12,80±0,55*	10,87±0,36*	12,04±0,37*	9,6±0,42
НА, нмоль/г	7,14±0,47	4,73±0,26*	8,82±0,36*	7,38±0,43	7,96±0,40
ДА/НА	1,24±0,05	2,71±0,10*	1,23±0,05	1,63±0,11*	1,20±0,08
ГАМК, мкмоль/г	3,69±0,11	2,96±0,17*	1,76±0,13*	4,21±0,28	4,42±0,36
ГАМК-Т, мкмоль ЯПА/60 мин/г	5,67±0,47	12,83±0,99*	2,36±0,14*	3,37±0,36*	3,34±0,32*
ГДК, мкмоль ГАМК/60 мин/г	36,07±2,32	63,73±2,13*	32,02±2,13	22,66±2,5*	27,74±2,44*
К возбудимости гипоталамуса, %	100	120,3±2,1*	98,2±0,4*	86,3±0,8*	91,3±0,7*
5-ОТ, нмоль/г	7,20±0,48	8,28±0,35*	10,04±0,28*	12,64±0,56*	6,8±0,33
5-ОИУК, нмоль/г	5,28±0,39	3,11±0,29*	3,67±0,34*	4,72±0,25	4,16±0,35*
ОИУК/ОТ	0,73±0,03	0,37±0,03*	0,42±0,03*	0,38±0,02*	0,60±0,03*

сравнению с предыдущим периодом опыта (табл. 2). Возрастает количество НА и 5-ОТ в гипоталамусе, что меняет гормональную активность гипофиза.

В периферической крови наблюдается повторное увеличение содержания АКТГ (на 12%) с одновременным увеличением уровня 11-ОКС (в 6,5 раза) и А (в 1,8 раза) по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 1). Вновь возрастает количество вазоконстрикторных гормонов в крови — вазопрессина (на 82%) и активного ренина (на 81%) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$).

Увеличивается количественная диссоциация кальцийрегулирующих гормонов: уровень ПГ прогрессивно увеличивается, а содержание ТКЦ снижается ($p < 0,01$). Взаимоотношения между количеством T_3 и T_4 сохраняются, как и в предшествующие периоды опыта, с тенденцией к снижению изучаемых показателей (см. табл. 1).

Характер изменения медиаторных систем гипоталамуса и гормональные изменения в крови после 3-го цикла электростимуляции позволяют предположить начало формирования патологических реакций длительного эмоционального стресса. Увеличение количества НА в гипоталамусе при нарастании общей его возбудимости создает предпосылки для повышения уровня катехоламинов в крови. С 4-го цикла электростимуляции начинается прогрессивное снижение количества катехоламинов и 11-ОКС в крови, хотя содержание АКТГ продолжает оставаться высоким по сравнению с исходным уровнем (см. табл. 1).

Известно, что при длительном и интенсивном стрессе активирующее влияние на гормональные системы обеспечивается не только НА, но и ДА [3, 13]. В нашем опыте концентрация ДА в гипоталамусе снижается после 4-го цикла к концу опыта ($p < 0,02$). Однако возбудимость гипоталамуса, оцениваемая по $K_{\text{ГАМК}}$ во время 4-го и 5-го циклов опыта остается высокой (на 9-13% выше исходного состояния), что может быть связано с нарушением метаболизма ГАМК, так как активность ферментов синтеза и распада ГАМК в эти периоды снижается (см. табл. 2).

Увеличенное содержание 5-ОТ в гипоталамусе после 2-го цикла резко снижается к концу опыта.

Содержание 5-ОИУК в этот период также снижено относительно исходного уровня ($p < 0,05$).

Количество гормонов в крови, концентрация которых зависит от функции гипоталамо-гипофизарной системы, снижается к концу опыта, а для T_3 , T_4 , альдостерона, кортизола, вазопрессина — даже ниже исходного уровня. При этом только уровень основных кальцийрегулирующих гормонов (ПГ, ТКЦ) и активного ренина плазмы крови, в механизмах выделения которых большое значение имеют принципы обратной связи, резко увеличивается по сравнению с исходным уровнем и предыдущими циклами электростимуляции (см. табл. 1). Наиболее интенсивным является увеличение содержания ПГ — почти в 8 раз по сравнению с исходным уровнем. Учитывая основные функциональные эффекты ПГ, следует предположить, что повреждающий эффект длительной электростимуляции эмоциональных зон гипоталамуса (ДМЯ) реализуется посредством гиперкальциемии, которая является постоянным проявлением эмоционального стресса. Известно, что увеличение содержания внутриклеточного кальция является общим механизмом повреждения многих клеток организма [9].

Таким образом, при длительной электростимуляции ДМЯ гипоталамуса центральные стресслимитирующие системы его теряют свою защитную функцию и застойное возбуждение в эмоциональных структурах реализует свое повреждающее действие на периферические системы.

Выводы

1. Увеличение содержания 5-ОТ при снижении количества ГАМК в гипоталамусе на начальных этапах электростимуляции ДМЯ сопровождается увеличением уровня гормонов в периферической крови кроликов.

2. Истощение стресслимитирующих систем гипоталамуса к концу опыта приводит к снижению содержания гипофизотропных гормонов и увеличению содержания кальцийрегулирующих гормонов в крови животных.

3. Дисгормональные проявления в течение опыта являются следствием изменения активности ги-

поталамуса, которая зависит от функции ГАМК- и 5-ОТ- эргических систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальдман А.В., Александровский Ю.А. // Психофармакология неврогенных расстройств. — М., 1987. — С. 111—129.
2. Васильев В.Ю., Еремин В.П. // Бюл. exper. биол. — 1968. — № 9. — С. 123.
3. Еремина С.А., Белякова Е.И. // Изв. Сев.- Кавказ. науч. центра высш. школы. Естеств. науки. — 1988. — № 4. — С.109—118.
4. Игнатов Ю.Д., Андреев Б.В. // Нейрохимия. — 1987. — Т. 6, № 4. — С. 503—509.
5. Коган Б.М., Нечаев Н.В. // Лаб. дело. — 1979. — № 5. — С. 301—303.
6. Маслова А.Ф. // Биохимия. — 1959. — Т. 24, № 1. — С. 181—186.
7. Меерсон Ф.З. // Пат. физиол. — 1986. — № 3. — С. 9—18.
8. Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. — М., 1993.
9. Меерсон Ф.З., Малышев И.Ю. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца. — М., 1993.
10. Смородина И.П. Моноаминоэргические системы гипоталамуса и функции надпочечников у крыс в условиях хронического опыта: Автореф. дис... канд. биол. наук. — Л., 1987.
11. Усватова И.Я., Панков Ю.А. // Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. — М., 1968. — С. 38—43.
12. Цветкова И.П. Гипоталамус кролика: стереотаксический и цитоархитектонический атлас. — Л., 1978.
13. Fehm H.I., Voigt K.H., Lang R.E. et al. // Exp. Brain Res. — 1980. — Vol. 39, N 2. — P. 229—234.
14. Graham I.T., Aprisson M.H. // J. Neurochem. — 1969. — Vol. 16. — P. 559—562.
15. Sutton I., Simonds M.A. // Biochem. Pharmacol. — 1974. — Vol. 25, N 3. — P. 1801—1808.
16. Wood J.D., Peesker S.J. // J. Neurochem. — 1974. — Vol. 22, N 4. — P. 705—712.

Поступила 25.05.94

V.I.Nikolayev, Ye.Yu.Gornushkina, A.A.Nikolayeva — EFFECTS OF HYPOTHALAMIC MEDIATOR SYSTEMS ON THE HORMONAL CHANGES IN RABBIT BLOOD DURING PROLONGED ELECTRIC STIMULATION OF EMOTIOGENIC ZONES OF THE HYPOTHALAMUS

S u m m a r y. Changes in the blood hormonal levels were studied in 36 rabbits with electrodes implanted to the area of the dorso-medial nuclei of the hypothalamus in the course of a 5-cycle electrostimulation experiment. After each period blood hormonal levels were correlated to the activities of the hypothalamic catecholamino-, GABA-, and serotonergic systems. The first two cycles of the experiment were associated with a high activity of the hypothalamic mediator systems and with increased levels of all hormones in the blood. The functional activity of the hypothalamus was reduced due to the predominance of stress-limiting systems. The initial reduction of GABA, and then of serotonin in the hypothalamus caused by the end of experiment a reduction of the blood levels of the tested hormones, except the Ca-regulating ones and active renin. Disturbances in the regulatory mechanisms of hypothalamic mediator systems leads to an increase in its excitability and to transformation of the adaptive pattern of hormonal changes into pathological mechanisms of prolonged emotional stress.