

ВЛИЯНИЕ ОКСИТОЦИНА НА ПОТРЕБЛЕНИЕ ВОДЫ И СОЛЕВЫХ РАСТВОРОВ КРЫСАМИ

А. П. Салей, М. Ю. Мещерякова

Воронежский государственный университет

Поступила в редакцию: 01.11.2014 г.

Аннотация. В работе представлены материалы потребления крысами воды после водной депривации и интраперитонеального введения окситоцина; экспериментальные данные о содержании общей воды в организме недегидратированных и дегидратированных крыс после интраперитонеального введения окситоцина; материалы о потреблении крысами воды и солевых растворов (NaCl, KCl) после разрушения паравентрикулярного ядра гипоталамуса и введения окситоцина в боковой желудочек мозга. Установлено, что интраперитонеальное и интрацеребровентрикулярное введение окситоцина увеличивает содержание общей воды в организме и снижает уровень питьевой мотивации у крыс.

Ключевые слова: водная депривация, солевые растворы, паравентрикулярное ядро гипоталамуса, желудочек мозга, окситоцин, крыса.

Abstract. In work presents the material about consumption of water rats after water deprivation and intraperitoneal administration of oxytocin; experimental data on the institute of total body water in the body nedegirativovannyh and degirativovannyh rats after intraperitoneal administration of oxytocin; materials water about consumption by rats and salt choice (NaCl, KCl) after coagulation of the paraventriculares hypothalamic nuclei and introduction oxytocin in lateral ventriculus a brain. It is established that intraperitoneal administration and intracerebroventricular oxytocin content increases the total body water and reduces the level motivation drinking in rats.

Keywords: water deprived, salt space, paraventriculares hypothalamic nuclei, lateral ventriculus a brain, oxytocin, a rat.

Регуляция водно-солевого равновесия в организме обеспечивается сложной функциональной системой и рядом подсистем и направлена на поддержание постоянства осмотического давления крови. Оно обеспечивается через гормональную регуляцию, активацию или ингибирование осморцепторов, соотношение ионов, в основном натрия, в межклеточном и внутриклеточном пространствах, интегративные центры жажды и др. [1-7]. Водный баланс организма регулируется нейрогипофизарными гормонами вазопрессин и окситоцином. Главным регулятором реабсорбции воды в почечных канальцах является аргинин-вазопрессин [8].

Влияние окситоцина на различные функции организма изложены в обзорных статьях [9-11]. Известно, что окситоцин (ОТ) и вазопрессин (ВП) экспрессируются в различных крупноклеточных нейронах гипоталамуса. Вместе с тем в условиях 2-3 суточной водной депривации эти нейроны способны к коэкспрессии двух этих пептидов [12]. Кроме того, синтез ОТ происходит в матке, плаценте, желтом теле яичников, тимусе, надпочечниках, поджелудочной железе, сердце, в крупных сосудах и др. органах [9, 10]. В литературе имеются сведения о роли ОТ в регуляции сокращений матки и других физиологических функций организма [10, 11]. Однако, эффекты ОТ на водно-солевой обмен в организме изучены не полностью.

Целью работы являлось изучение влияния ОТ на потребление воды и водно-солевой выбор у крыс (самцы).

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проводились на 35 нелинейных крысах-самцах с массой 200-250 г, которые содержались в виварии при температуре 20 °С. Все манипуляции в экспериментах проводились в соответствии с Правилами гуманного обращения с лабораторными животными и методическими указаниями МЗ РФ.

Было сформировано 7 групп животных по 5 особей: 1-ая - контрольная (интактная), 2-ая - после водной депривации, 3-ья - после интраперитонеального введения окситоцина в дозе 10 мкг/кг в условиях свободного доступа к воде, 4-ая - после водной депривации и интраперитонеального введения окситоцина (10 мкг/кг), 5-ая - введение окситоцина (800 нг, в объеме 2 мкл) в правый боковой желудочек мозга (АР+2 мм, LD 3,0 мм, V 3 мм) через вживленную канюлю, 6-ая - после разрушения (ток 2 мА) паравентрикулярного ядра (PVN) гипоталамуса, 7-ая - введение окситоцина в правый боковой желудочек мозга после разрушения PVN. ОТ разводился раствором, изотоничным ликвору. Локализация канюль определялась по фронтальным срезам (100 мкм) мозга крыс.

Определение общей воды (ОВ) в организме проводилось по антипирину, концентрации натрия в плазме крови и эритроцитах методом пламенной фотометрии. Для регистрации потребления крысами воды и солевых растворов использовались специальные поилки.

Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате экспериментов выявлено, что при свободном доступе к воде животные контрольной

группы за сутки потребляли в среднем 12-14 мл воды на 100 г массы тела. В следующей серии экспериментов анализ питьевой мотивации у крыс проводился после их предварительной водной депривации (ВД) в течение 24 и 48 часов. После прекращения ВД животные обеих групп в течение суток потребляли 11.7 ± 0.79 мл воды на 100 г массы тела, т.е. тот же объем жидкости, который пили интактные крысы. С целью выявления удовлетворения питьевой мотивации регистрировалось потребление крысами воды через 30, 60 и 90 минут после прекращения ВД (табл. 1).

После 24-х часовой ВД животные за 90 минут потребляли 6 мл воды на 100 г массы тела, а после 48-ми часовой - на 25 % больше. Следует отметить, что крысы после двухсуточной ВД за первые 30 минут также потребляли больше воды, чем на фоне суточной. Данный факт свидетельствует о том, что доминирующая питьевая мотивация у животных увеличивается в зависимости от продолжительности дегидратации (обезвоживания) организма.

Было установлено, что воднодепривированные крысы в течение 90 минут после прекращения ВД и введения ОТ потребляли меньше воды по сравнению с животными, которым инфузия пептида не производилась. Следовательно, ОТ снижал у животных уровень питьевой мотивации. При двухсуточной водной депривации объем ОВ снижался на 14,5 %, а интраперитонеальное введение животным гормона вызывало его увеличение на 26,6 % по сравнению с контролем (табл. 2).

Концентрация натрия в плазме крови и эритроцитах интактных крыс составляла 139 ± 2.3 и 17.0 ± 1.07 ммоль/л, соответственно. С целью выявления баланса натрия между вне- и внутриклеточным пространствами вычислялось отношение (коэффициент) данного иона в системе эритроцит - плазма. У контрольной группы крыс он был 0.122. После введения животным ОТ концентрация натрия в плазме крови крыс снижалась на 17 %, а коэффициент $\text{Na-эритроцит/Na-плазма}$ увеличивался на 36 % по сравнению с контролем. Вместе с тем, у

Таблица 1

Потребление крысами воды (мл) после прекращения водной депривации и интраперитонеального введения окситоцина

Варианты экспериментов	Свободный доступ к воде, минуты			Всего, мл/100 г массы тела
	0 - 30	31 - 60	61 - 90	
После 24 часов ВД	2.7 ± 0.24	1.7 ± 0.18	1.6 ± 0.16	6.0 ± 0.34
24 часа ВД + введение ОТ	$1.6 \pm 0.17^*$	$0.5 \pm 0.17^*$	$0.4 \pm 0.15^*$	$2.5 \pm 0.28^*$
После 48 часов ВД	4.6 ± 0.30	2.2 ± 0.15	0.7 ± 0.09	7.5 ± 0.35
48 часов ВД + введение ОТ	$2.0 \pm 0.22^\wedge$	$0.8 \pm 0.16^\wedge$	0.5 ± 0.13	$3.3 \pm 0.30^\wedge$

* $P < 0.05$ по сравнению с 24 часовой ВД, $^\wedge P < 0.05$ по сравнению с 48 часовой ВД,

воднодепривированных (48 часов) крыс ОТ снижал концентрацию натрия в плазме крови только на 6 % по сравнению с уровнем содержания натрия в плазме после двухсуточной водной депривации (157 ± 0.9 ммоль/л). У воднодепривированных (48 часов) животных коэффициент Na-эритроцит/Na-плазма составлял 0.124, а при введении им ОТ увеличивался до 0.14.

Таблица 2

Объем общей воды у крыс после двухсуточной водной депривации и интраперитонеального введения окситоцина

Условия экспериментов	n	ОВ, мл/100 г массы
Интактные крысы	8	59.2 ± 2.74
Водная депривация	6	$50.6 \pm 2.78^*$
После окситоцина	8	$75.0 \pm 2.60^*$
Водная депривация + окситоцин	5	57.7 ± 5.17

В 5-ой, 6-ой и 7-ой группах животных определялось потребление крысами воды и растворов хлорида натрия (171 ммоль) и хлорида калия (134 ммоль) после интрацеребровентрикулярного введения окситоцина.

За 24 часа при свободном доступе к воде и растворам NaCl и KCl крысы потребляли 10,4 мл всего жидкости на 100 г массы тела, из них 60 % воды, 33 % раствора хлорида натрия и 7 % раствора хлорида калия. После введения крысам ОТ в правый боковой желудочек мозга животные потребляли на 24 % меньше общего количества жидкости, чем интактные крысы. При этом потребление солевых растворов снизилось на 14 % по сравнению с контролем. Разрушение паравентрикулярного ядра гипоталамуса (PVN) вызывало полидипсию. Вместе с тем, после коагуляции PVN и введения ОТ в боковой желудочек мозга потребление крысами воды снижалось на 29 %, а солевых растворов - не изменялось (табл. 3).

Следует отметить, что при свободном выборе воды и солевых растворов крысами потребление раствора хлорида калия было минимальным во всех вариантах экспериментов по сравнению с раствором хлорида натрия.

В экспериментальных исследованиях, выполненных на собаках, было выявлено, что питуитрин не изменяет диурез и степень питьевой мотивации при водной депривации, но значительно снижает диурез и натрийурез при избытке воды в организме [1]. Питуитрин - вытяжка из задней доли гипофиза крупного рогатого скота и свиней. Основными действующими его веществами являются окситоцин и вазопрессин.

Нами установлено, что ОТ в течение 30 минут после интраперитонеального введения снижает уровень питьевой мотивации у воднодепривированных крыс и через 45-60 минут увеличивает содержание общей воды в организме животных (табл. 1, 2).

Известно, что ОТ снижает концентрацию ренина, ангиотензина II, альдостерона в плазме крови, количество мочи в 3-5 раз и в 2-3 раза экскрецию натрия и калия в почках [13]. Окситоцин снижает артериальное давление, уровень кортизола и увеличивает содержание инсулина в крови [8]. Было показано, что ОТ вызывает развитие натрийуреза [13, 14].

Одним из катионов, который обеспечивает постоянство осмолярности жидкостных компарментов организма, является натрий. Обмен иона Na^+ и воды между внеклеточными и внутриклеточными пространствами взаимосвязаны. Периферическая регуляция водно-солевого баланса осуществляется за счет перераспределения воды и ионов между внутриклеточными, внеклеточными и сосудистыми пространствами [4]. Вместе с тем наличие различного рода рецепторов в тканях дало основание считать, что их раздражение может вызвать специализированную пищевую активность, в том числе солевую. Очевидно, что у человека и многих животных имеется адаптивный

Таблица 3

Потребление крысами воды и солевых растворов после интрацеребровентрикулярного введения окситоцина

Варианты экспериментов	Потребление жидкостей, мл/100 г массы тела			
	Вода	Раствор NaCl	Раствор KCl	Всего жидкости
Контроль (интактные крысы)	6.2 ± 0.51	3.5 ± 0.21	0.7 ± 0.08	10.4 ± 0.46
После введения ОТ	$4.3 \pm 0.21^*$	3.1 ± 0.18	0.5 ± 0.09	$7.9 \pm 0.37^*$
После разрушения PVN	$7.8 \pm 0.35^*$	4.2 ± 0.24	0.6 ± 0.05	$12.6 \pm 0.78^*$
После разрушения PVN+введение ОТ	$4.4 \pm 0.10^*$	3.2 ± 0.31	0.7 ± 0.04	$8.3 \pm 0.33^*$

* $P < 0.05$ по сравнению с контролем.

специализированный натриевый аппетит [6]. Доказательством этого факта является увеличение потребления крысами растворов хлорида натрия и хлорида калия (выбор между водой и соевыми растворами) после водной депривации (ВД) животных [7, 15, 16]. В тоже время известно, что животные потребляют больше воды при ограничении их в натрии [6].

По данным А.В. Гребенюк крысы после двухсуточной водной депривации потребляли за 60 минут после прекращения ВД в 2 раза больше общего количества жидкости (растворы хлорида натрия, калия, кальция и 10 % раствора глюкозы), чем интактные животные. При этом потребление количества растворов хлорида натрия и калия было одинаковым [17].

Нами было показано, что при выборе из двух растворов (37 ммоль хлорида натрия или хлорида калия, приготовленных на 10 % растворе глюкозы) крысы в течение 6 часов стабильно больше потребляли раствора хлорида натрия, чем раствора хлорида калия. В условиях введения крысам хлорида натрия (150 мг/кг) «натриевый аппетит» снижался, а «калиевый аппетит» повышался [18]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить о врожденном адаптивном «натриевом аппетите» у крыс.

По данным литературы крысы оказывают предпочтение раствору NaCl в диапазоне 30-150 ммоль/л [19]. Однако величина «натриевого аппетита» зависит от питьевой возбудимости животных, фильтрационной функции почек, осмолярности плазмы крови и других факторов.

Вместе с тем воднопревированные крысы всегда потребляют больше раствора NaCl по сравнению с другими соевыми растворами [15]. Ингибирующий эффект ОТ на солевой аппетит у крыс был показан Е.М. Stricker и J.G. Verbalis [20].

По данным литературы нагрузка организма изотоническими и гипертоническими растворами хлорида натрия изменяет окситоцинергические функции гипофиза. При этом содержание ОТ в нейрогипофизе снижается, а в плазме крови увеличивается [21, 22]. При морфологических исследованиях гипоталамо-нейросекреторной системы крыс было показано: окситоцин (0,02 МЕ/кг) стимулирует выведение нейrogормонов, а признаки, характеризующие накопление нейросекретов, встречаются редко [23].

Таким образом, результаты исследований и анализ данных литературы показали, что экзогенный ОТ принимает участие в регуляции водно-со-

левого обмена как через периферические, так и центральные окситоциновые рецепторы, степень активации которых зависит от содержания воды и натрия в организме.

ВЫВОДЫ

1. Окситоцин снижает потребление воды и солевых растворов у крыс.
2. Окситоцин увеличивает содержание общей воды в организме и снижает концентрацию натрия в плазме крови крыс.
3. Разрушение паравентрикулярного ядра гипоталамуса вызывает полидипсию у крыс.
4. После разрушения паравентрикулярного ядра гипоталамуса и введения окситоцина в желудочек мозга потребление крысами воды снижается, а солевых растворов - не изменяется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лакомкин А.И. Голод и жажда (в физиологическом аспекте) / А.И. Лакомкин, И.Ф. Мягков. — М.: Медицина, 1975. — 216 с.
2. Anderson B. Regulation of water intake / B. Anderson // *Physiol. Rev.* — 1978. — Vol. 58. — P. 582—603.
3. Финкинштейн Я.Д. Осморегулирующая система организма высших животных / Я.Д. Финкинштейн. — Новосибирск: Наука, 1983. — 124 с.
4. Ролс Б.Дж. Жажда / Б.Дж. Ролс, Э.Т. Ролс. — М.: Медицина, 1984. — 192 с.
5. Mckinley M.J. Osmoreceptors for thirst / M.J. Mckinley // In: *Thirst: Physiological and Psychological Aspects*, edited by D.J. Ramsay and D.A. Booth. London: Springer-Verlag. — 1991. — P. 77-90.
6. Fitzsimons J.T. Angiotensin, Thirst, and Sodium Appetite / J.T. Fitzsimons // *Physiol. Rev.* — 1998. — Vol. 78. — P. 583-686.
7. De Luca L.A. Jr. Water deprivation and the double-depletion hypothesis: common neural mechanisms underlie thirst and salt appetite / L.A. De Luca Jr. [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2007. — Vol. 40 (5). — P. 707—712.
8. Иванова Л.Н. Вазопрессин: молекулярные основы антидиуретического эффекта / Л.Н. Иванова // *Российский физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* — 2011. — Т. 97. — № 3. — С. 235-262.
9. Gimpl G. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation / G. Gimpl, F. Fahrenholz // *Physiol. Rev.* — 2001. — Vol. 81. — № 2. — P. 629-683.
10. Мельников А.П. Окситоцин: современные представления о механизме действия и клини-

- ческом использовании / А.П. Мельников [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — Т. 9. — № 4. — С. 19-26.
11. Григорьева М.Е. Окситоцин: строение, синтез, рецепторы и основные эффекты / М.Е. Григорьева, М.Г. Голубева // Нейрохимия. — 2010. — Т. 27. — № 2. — С. 93-101.
12. Telleria-Diaz A. Colocalization of vasopressin and oxytocin in hypothalamic magnocellular neurons in water-deprived rats / A. Telleria-Diaz, V.V. Grinevich, G.F. Jirikowski // *Neuropeptides*. — 2001. — Vol. 3-4. — P. 162-167.
13. Rasmussen M.S. Effects of oxytocin in normal man during low and high sodium diets / M.S. Rasmussen [et al.] // *Acta physiol. scand.* — 2004. № 2. — P. 247-258.
14. Joseph G. Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations / G. Joseph [et al.] // *Endocrinology*. — 1991. — Vol. 128. — P. 1317-1322.
15. Weisinger R.S. Dehydration-induced sodium appetite in rats / R.S. Weisinger [et al.] // *Physiol. Behav.* — 1985. — Vol. 34. — P. 45-50.
16. Pereira D.T. Episodes of water deprivation enhance daily hypertonic NaCl intake in rats / D.T. Pereira [et al.] // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2002. — Vol. 35. — P. 465-468.
17. Гребенюк А.В. Солевой выбор у крыс при изменении функционального состояния организма и временном выключении вкусовой рецепции / А.В. Гребенюк, С.В. Сидельникова // Физиологические и физико-химические механизмы регуляции обменных процессов организма. — Воронеж, 1972. — С. 49-53.
18. Салей А.П. Влияние одновалентных катионов на солевые аппетиты у крыс / А.П. Салей // Всесоюзная конф.: Физиология вегетативной нервной системы. Тез. конф. — Куйбышев. — 1979. — Т.2. — С. 129-130.
19. Rowland N.E. Matching salt intake to physiological need in rats using foraging protocols / N.E. Rowland // *Braz. J. Med. Biol. Res.* — 2007. — Vol. 40 (5) — P. 713-720.
20. Stricker E.M. Central inhibition of salt appetite by oxytocin in rats / E.M. Stricker, J.G. Verbalis // *Regul. Pept.* — 1996. — Vol. 66. — P. 83-85.
21. Lukic D. Isotonic and hypertonic saline act as stressful stimuli for oxytocinergic system of the pituitary, hypothalamus and spinal cord / D. Lukic, J. Haldar // *Life Sci.* — 1993. — Vol. 53. — P. 579-584.
22. Cisowska-Maciejewska A. Galanin influences vasopressin and oxytocin release from the hypothalamo-neurohypophysial system of salt-loaded rats / A. Cisowska-Maciejewska, J. Ciosek // *J. of Physiol. and Pharmacol.* — 2005. — Vol. 56. — № 4. — P. 673-688.
23. Полякова-Семенова Н.Д. Гипоталамо-гипофизарная нейроэндокринная система крыс при алкогольной интоксикации на фоне введения окситоцина / Н.Д. Полякова-Семенова [и др.] // Организация и регуляция физиолого-биохимических процессов. — Воронеж, 2014. — Вып. 16. — С. 119-124.

Салей Анатолий Петрович — доцент кафедры физиологии человека и животных ВГУ; тел.: (473) 22-08-450; e-mail: saley64@yandex.ru

Мещерякова Марина Юрьевна — асс. кафедры физиологии человека и животных ВГУ; тел.: (473) 22-08-450; e-mail: mescherykova@bio.vsu.ru

Saley Anatoly P. — docent of the Department of the Human and Animal Physiology VSU; tel.: (473) 22-08-450; e-mail: saley64@yandex.ru

Mescheryakova Marina U. — assistant of the Department of the Human and Animal Physiology VSU; tel.: (473) 22-08-450; e-mail: mescherykova@bio.vsu.ru