

УДК: 612.826.33.015.22+577.3:612.273.2]:616-092.9

© Коллектив авторов

РОЛЬ НЕАДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ В РЕАКЦИИ ШИШКОВИДНОГО ТЕЛА КРЫС НА ОСТРУЮ ГИПОКСИЮ И ВВЕДЕНИЕ ЭПИТАЛАМИНА

И. И. ЗАМОРСКИЙ, В. П. ПИШАК

Буковинская государственная медицинская академия,
Театральная пл., 2, 274022 Черновцы, Украина. Факс (0372) 55-37-54

Исследовано влияние совместного введения ингибитора синтеза катехоламинов — α -метил-*l*-тирозина и α -, β -адреноблокаторов на фоне острой гипобарической гипоксии и введения эпителиамина на содержание цАМФ и цГМФ в шишковидном теле неполовозрелых самцов белых крыс. Установлено, что острая гипоксия повышает пинеальный уровень циклических нуклеотидов, а введение антиадренергических веществ уменьшает его. Острая гипоксия на фоне предварительного введения антиадренергических веществ увеличивает содержание циклических нуклеотидов в шишковидном теле. Это свидетельствует об участии неадренергических механизмов в активации пинеалоцитов при острой гипоксии. Введение эпителиамина увеличивает уровень пинеального цГМФ, что указывает на участие цГМФ в механизме воздействия пептидов эпителиамина на пинеалоциты. Эпителиамин на фоне предварительного введения антиадренергических веществ увеличивает пинеальный уровень цГМФ, а также цАМФ, но в меньшей мере, чем цГМФ. Это указывает на прямое, не опосредованное симпатической иннервацией влияние эпителиамина на пинеалоциты. Таким образом, неадренергическая иннервация и гуморальные механизмы регуляции, вероятно, принимают участие в активации шишковидного тела при острых стрессовых воздействиях.

Ключевые слова: шишковидное тело, α -метил-*l*-тирозин, α - и β -адреноблокаторы, эпителиамин, гипоксия, циклические нуклеотиды.

ВВЕДЕНИЕ. Известно, что основной контроль над образованием гормонов в шишковидном теле (пинеальной железе, эпифизе мозга) осуществляют адренергические симпатические нервы, поступающие от верхнего шейного ганглия [1]. У млекопитающих норадреналин, высвобождаясь из симпатических терминалей преимущественно в условиях темноты [2] и связываясь с β_1 -адренорецепторами на наружной мембране пинеалоцитов [3], активирует G_s -белок и стимулирует сопряженную с ним аденилатциклазу [4]. Это

повышает образование цАМФ, активирует протеинкиназу А и CREB-белок, инициирует транскрипцию специфической мРНК, кодирующей арилалкиламин (серотонин)-N-ацетилтрансферазу, индуцирует этот фермент и способствует образованию пинеальных гормонов индольной (в первую очередь мелатонина) и, возможно [5], пептидной (аргинин-вазотонин) природы.

Одновременно с увеличением образования цАМФ активация G_s -белка вызывает стимуляцию гуанилатциклазы, что увеличивает уровень пинеального цГМФ. Увеличение уровня цГМФ в шишковидном теле крыс независимо от цАМФ и при участии протеинкиназы С способствует образованию индольных гормонов [6], хотя и не вызывает непосредственной индукции серотонин-N-ацетилтрансферазы. Однако, некоторые авторы [7] допускают существование в шишковидном теле механизма, который усиливает синтез мелатонина без непосредственного повышения активности серотонин-N-ацетилтрансферазы. В целом, роль цГМФ в образовании гормонов шишковидного тела остается недостаточно понятной [4]. Синхронная с β -адренорецепторами активация норадреналином пинеальных α_1 -адренорецепторов способствует образованию индолов, стимулируя аденилат- и гуанилатциклазы и повышая уровень цАМФ и цГМФ.

Кроме адренергической иннервации, шишковидное тело получает сигналы от разнообразных неадренергических нервных волокон как периферического, так и центрального происхождения. Симпатические нервы, отходящие от верхнего шейного ганглия, кроме адренергических включают и нейропептид Y-содержащие волокна. Периферические парасимпатические волокна от крылонебного и ушного ганглиев тройничного нерва являются холинергическими и ВИП-ергическими, а также содержащими гистидин-изолейцин [8]. Центральные волокна поступают от гипоталамуса и лимбических структур переднего и среднего мозга [4, 8, 9], в частности от тех структур, что задействованы в реакции нервной системы на воздействия стрессоров: от паравентрикулярного и супрахиазматического ядер гипоталамуса — вазопрессинергические и окситоцинергические волокна; от ядер шва — серотонинергические волокна; от структур эпителиамуса и таламуса — разнообразные пептидергические, а также волокна, содержащие другие нейромедиаторы, в частности нейропептид Y и ацетилхолин. Центральной иннервацией могут быть опосредованы влияния со стороны других структур лимбической системы, непосредственно не связанных с шишковидным телом [10].

Роль неадренергической иннервации в функциональной регуляции пинеалоцитов значительно менее изучена. Имеются немногочисленные данные о сравнительном участии центральной и периферической иннервации в фоторегуляции шишковидного тела [11, 12]. Предполагается также участие центральной иннервации шишковидного тела от структур эпителиамуса (ядер уздечки) в реакции пинеалоцитов на стрессорные воздействия холодом [13]. Исследовано образование мелатонина в пинеалоцитах при остром иммобилизационном стрессе на фоне голодания и постоянного освещения [14]. В условиях уменьшенного выделения норадреналина из симпатических нервов [1] уровень синтеза мелатонина возрастает, что указывает на возможную роль неадренергической иннервации без непосредственного участия адренергических волокон в регуляции реакции шишковидного тела на воздействия стрессоров. В

связи с изложенным выше, целью данного исследования было изучение роли пинеальной неадренергической регуляции при совместном введении α - и β -адреноблокаторов (α -, β -АБ) и ингибитора синтеза катехоламинов — α -метил-*n*-тирозина (α -МТ) в реакции шишковидного тела на острую гипоксию. Степень функциональной активности пинеалоцитов оценивалась по уровню циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) в них.

Известно, что эпителин (пептидный экстракт из эпителино-эпифизарного участка мозга молодых бычков) активирует гормонопродуцирующую функцию пинеалоцитов [5] в старости — тогда, когда функциональная активность шишковидного тела снижена вследствие уменьшения адренергической иннервации и количества β -адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов [2]. Можно предположить, что применение эпителина будет эффективно противодействовать уменьшению пинеальной активности при блокировании их адренергической иннервации. Для проверки такого предположения часть экспериментов была проведена на фоне введения эпителина.

МЕТОДИКА. Исследования проведены на 94 неполовозрелых самцах белых беспородных крыс массой 65-75 г, которые достигали на момент определения уровня циклических нуклеотидов в шишковидном теле ювенильного возраста (5,5-6,0 недель). Крыс содержали при температуре 20-24°C на стандартном витаминизированном пищевом рационе со свободным доступом к воде. За две недели до начала исследований определяли чувствительность крыс к острой гипобарической гипоксии и в дальнейшем использовали только среднестойких к гипоксии животных [15]. Части из отобранных животных за четверо суток до моделирования острой гипоксии или до введения эпителина внутрибрюшинно ежедневно вводили ингибитор тирозингидроксилазы — α -МТ ("Koch-Light", Великобритания) в дозе 150 мг/кг. Препарат растворяли в 0,9% растворе хлорида натрия, причем в первый день осуществляли две инъекции, затем по одной в день. Последнюю шестую инъекцию делали за 1 час до моделирования острой гипоксии или до введения эпителина. Затем этим же животным за 30 минут до моделирования острой гипоксии (или введения эпителина) вводили совместно α -адреноблокатор — дроперидол ("Gedeon Richter", Венгрия) в дозе 0,4 мг/кг и β -адреноблокатор — обзидан (пропранолола гидрохлорид, "Arzneimittelwerk Dresden GmbH", Германия) в дозе 1 мг/кг. Комбинированное введение неселективных α - и β -адреноблокаторов было выбрано в связи с более сильным блокированием индукции серотонин-N-ацетилтрансферазы при совместном введении этих препаратов по сравнению с действием каждого блокатора отдельно [7]. Дозы адреноблокаторов были выбраны с учетом данных других авторов о блокировании такими дозами адренорецепторов как во всем головном мозге [16], так и в самом шишковидном теле крыс [17]. Применение больших доз адреноблокаторов было сочтено нежелательным в связи с ростом числа погибших экспериментальных животных при других видах стрессорных воздействий [18], возникающих при острой гипоксии. Кроме того, предварительное в течение пяти дней введение α -МТ, ингибирующего синтез катехоламинов в пресинаптических терминалах нервных волокон, обеспечивает дополнительное блокирование адренергической регуляции пинеалоцитов [19].

Эпиталамин ("Самсон", завод медицинских препаратов Санкт-Петербургского мясокомбината, Россия) в 0,9% растворе хлорида натрия вводили внутрибрюшинно в дозе 2,5 мг/кг [20]. Всем контрольным животным вводили эквивалентное количество растворителя. Эксперименты проводили в световой период суток при обычном освещении. Острую гипобарическую гипоксию моделировали в проточной барокамере путем "подъема" животных на высоту 12000 метров со скоростью 58 мм рт. ст. за 1 мин при 22°C. На "высотном плато" крыс выдерживали до момента второго агонального вдоха, после чего осуществляли "спуск" на нулевую высоту, восстанавливая нормальное атмосферное давление и жизнедеятельность животных.

Через 30 мин после прекращения действия острой гипоксии или через 1 ч после введения эпиталамина животных декапитировали. Удаленные шишковидные тела, по два на одно определение (1,5–2 мг), гомогенизировали в фосфатном буфере (9 мМ KH_2PO_4 , 30 мМ Na_2HPO_4 , pH 7,4). Предварительную экстракцию циклических нуклеотидов из гомогенатов шишковидных тел осуществляли, используя миниколонки "Amrep SAX" (Amersham, Великобритания). Экстрагированные нуклеотиды элюировали в соответствии с рекомендациями производителя 367 мМ трихлоруксусной кислотой. Определение цАМФ и цГМФ проводили радиоиммунным методом, используя наборы "сAMP" и "сGMP" ("Immunotech", Франция). Количество циклических нуклеотидов выражали в нмоль на г ткани. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы "STATISTICA 5.0" с использованием для оценки достоверности отличий отдельных групп данных одностороннего дисперсионного анализа "ANOVA".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. После воздействия острой гипоксией (таблица 1) в шишковидном теле крыс увеличивалось содержание как цАМФ (в среднем на 29%), так и цГМФ (в среднем на 37%) по сравнению с показателями у контрольных животных. При этом соотношение между содержанием различных циклических нуклеотидов оставалось таким же, как и у контрольных животных. Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов [21] о наличии морфологических признаков усиления функциональной активности пинеалócитов при острой гипоксии. Таким образом, под действием острой гипоксии, как и при действии других стрессоров [22], пинеалócиты активируются, что содействует увеличению образования пинеальных гормонов, в частности мелатонина. Функциональную активацию шишковидного тела при острой гипоксии можно отнести к защитным антистрессовым механизмам, поскольку мелатонин, как выраженный эндогенный антиоксидант [23], обладает разнообразными нейропротекторными свойствами и защищает нейроны от окислительного стресса [22, 24].

После одновременного введения α -МТ и α -, β -АБ, которое не сопровождалось воздействием острой гипоксии, выявлено статистически достоверное уменьшение (в среднем на 35% в сравнении с показателями у контрольных животных) содержания в шишковидном теле обоих циклических нуклеотидов с сохранением соотношения содержания между ними. Блокатор тирозингидроксилазы α -МТ, нарушает синтез катехоламинов, что способствует истощению запасов норадреналина в пресинаптических терминалях адренергических симпатических волокон [19]. При этом происходит снижение количества активированных α - и β -адренорецепторов на поверхности

пинеалокитов, и торможение активности пинеальных аденилат- и гуанилатциклаз [4]. Поэтому введение α -МТ экспериментальным животным и человеку приводит к уменьшению образования мелатонина [19, 25]. Наши результаты с применением блокады адренорецепторов после предварительного введения α -МТ показали снижение уровней циклических нуклеотидов в шишковидном теле, что свидетельствует об эффективности таких доз этих препаратов для блокады адренергической регуляции пинеалокитов и подтверждается данными других авторов [17, 19, 25].

Таблица 1. Влияние α -метил-*n*-тирозина (α -МТ) и α -, β -адреноблокаторов (α -, β -АБ) при острой гипобарической гипоксии на содержание циклических нуклеотидов в шишковидном теле крыс ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, $n=5$)

Условия опыта	Содержание цАМФ, нмоль на г ткани	Содержание цГМФ, нмоль на г ткани	Соотношение цАМФ/цГМФ
Контроль	5,9 \pm 0,41	0,30 \pm 0,027	19,8 \pm 1,96
Гипоксия	7,6 \pm 0,36*	0,41 \pm 0,039*	18,5 \pm 1,92
α -МТ+ α -, β -АБ	4,1 \pm 0,42*	0,18 \pm 0,018*	24,0 \pm 2,05
α -МТ+ α -, β -АБ и гипоксия	11,5 \pm 0,98***	0,52 \pm 0,050***	22,8 \pm 2,11

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями у контрольных животных; ** $p < 0,05$ в сравнении с показателями у животных после гипоксии без введения адренотропных веществ; *** $p < 0,05$ в сравнении с показателями у животных с введением адренотропных веществ

Определение содержания циклических нуклеотидов в шишковидном теле крыс при острой гипоксии на фоне предшествующего введения α -МТ с α -, β -АБ (таблица 1) привело к несколько неожиданным, на первый взгляд, результатам. Исходя из общепринятого положения об основной регуляции активности пинеалокитов симпатическими адренергическими волокнами [1], можно было бы предположить, что при нарушении адренергической регуляции будет регистрироваться уменьшение содержания циклических нуклеотидов в шишковидном теле, несмотря на острую гипоксию. Однако наши исследования показали противоположные изменения: содержание цАМФ при этих условиях увеличивалось по сравнению с показателями у контрольных животных в среднем на 95%, а содержание цГМФ — на 73%. При этом соотношение содержания цАМФ к цГМФ достоверно не изменялось. Такие результаты указывают на вероятное участие неадренергических механизмов в регуляции функциональной активации шишковидного тела при острой гипоксии. Эти неадренергические влияния могут быть связаны, с одной стороны, с глюкокортикоидами [22]. С другой стороны, шишковидное тело получает сигналы от разнообразных неадренергических нервных волокон, в том числе и от тех структур, что задействованы в реакции нервной системы на стрессорные влияния [8]. При этом доказано участие некоторых из этих неадренергических волокон в регуляции образования циклических нуклеотидов в шишковидном теле. Так, вазоактивный интестинальный пептид, высвобождающийся из ВИП-ергических волокон и действующий на клетки шишковидного тела через собственные ВИП-ергические

рецепторы [26], способен независимо от адренергических рецепторов стимулировать аденилатциклазу [4]. Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о вероятном содействии неадренергических механизмов регуляции шишковидного тела процессам вовлечения пинеалоцитов в антистрессовую защиту [22] нервной системы и всего организма при острой гипоксии.

Через час после однократного введения эпیتالамина (таблица 2) крысам, которым не вводили адренотропные вещества, содержание цГМФ в шишковидном теле увеличивалось почти в 17 раз по сравнению с показателями у контрольных животных, а содержание цАМФ не изменялось, вследствие чего соотношение цАМФ/цГМФ уменьшалось в среднем в 16,5 раз. Известно, что, несмотря на различие в химической структуре, эпیتالамин проявляет довольно схожие с мелатонином физиологические эффекты. [5]. При этом *in vitro* эпیتالамин, в отличие от мелатонина, не обнаруживает антиоксидантных свойств [27]. Приведенные факты привели к предположению о частичной реализации фармакологических эффектов пинеальных пептидов на уровне самого шишковидного тела [5]. Такое предположение было подтверждено результатами изучения у крыс влияния эпیتالамина на ночные уровни пинеальных индолов, синтез и секреция которых увеличивались после ежедневных утренних инъекций эпیتالамина в течение пяти дней [20]. Однако конкретные биохимические аспекты взаимодействия пинеальных пептидов и индолилалкиламинов продолжают оставаться невыясненными [5]. Обнаруженное нами увеличение содержания цГМФ указывает на гуанилат-зависимый путь стимуляции пептидами эпیتالамина образования эпифизарных индолов. При этом цГМФ, как отмечено выше, независимо от цАМФ может содействовать активации протеинкиназы С, принимающей участие в синтезе индольных гормонов [6].

Таблица 2. Влияние эпیتالамина на фоне введения α -метил-*n*-тирозина (α -МТ) и α -, β -адреноблокаторов (α -, β -АБ) на содержание циклических нуклеотидов в шишковидном теле крыс ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, n=5)

Условия опыта	Содержание цАМФ, нмоль на г ткани	Содержание цГМФ, нмоль на г ткани	Соотношение цАМФ/цГМФ
Контроль	5,9±0,41	0,30±0,027	19,8±1,96
Эпیتالамин	5,9±0,45	5,08±0,512*	1,2±0,15*
α -МТ+ α -, β -АБ	4,1±0,42*	0,18±0,018*	24,0±2,05
α -МТ+ α -, β -АБ и эпیتالамин	6,4±0,66***	7,08±0,699*****	0,9±0,10***

* $p < 0,05$ в сравнении с показателями у контрольных животных; ** $p < 0,05$ в сравнении с показателями у животных с введением одного эпیتالамина; *** $p < 0,05$ в сравнении с показателями у животных с введением только адренотропных веществ

Эпیتالамин является пептидным препаратом не только из шишковидного тела, но и из эпیتالамической области головного мозга, и, вероятно, содержит те нейропептиды, например нейропептид Y, которые находятся в центральных пинеалопетальных пептидергических волокнах и осуществляют непосредственную регуляцию пинеалоцитов. Это позволяет предположить, что

эпителин усиливает функциональную активность шишковидного тела, прямо воздействуя на пинеалоциты.

Введение эпителина (таблица 2) устраняло негативное влияние предварительно введенных антиадренергических веществ на содержание и цАМФ и цГМФ в шишковидном теле крыс. Содержание цАМФ при этом определялось на уровне показателей у контрольных животных и животных, которым вводили один эпителин, и становилось выше (в среднем на 56%) по сравнению с показателями у крыс, которым вводили только антиадренергические вещества. Содержание же цГМФ при введении эпителина и антиадренергических веществ регистрировалось на уровне значительно (в среднем почти в 40 раз) превосходящем показатели при введении только антиадренергических веществ и даже превышало (в среднем на 39%) повышенные (по сравнению с показателями у контрольных животных) уровни этого нуклеотида при введении одного эпителина. Эти данные указывают на то, что стимулирующее воздействие эпителина на пинеалоциты, очевидно, не опосредовано адренергической иннервацией шишковидного тела и адренорецепторами на поверхности пинеалоцитов и, по-видимому, может быть связано с активацией цГМФ-зависимого пути влияния на биосинтез пинеальных гормонов. Кроме того, учитывая возрастное снижение количества функционирующих адренорецепторов на поверхности пинеалоцитов [2], обнаруженные нами данные позволяют, в какой-то мере, объяснить заметную эффективность применения эпителина при старении [2, 20].

Таким образом, включение шишковидного тела в механизмы антистрессовой защиты организма при острой гипоксии, наряду с действием адренергических механизмов, вероятно, опосредовано дополнительным участием неадренергических компонентов регуляции. Стимулирующее пинеалоциты влияние эпителина не опосредовано, очевидно, адренергической иннервацией, а в воздействии эпителина на пинеалоциты явно задействован цГМФ-зависимый механизм.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В. Н., Рейтер Р. Д. (1990) *Вопр. онкологии*, **36**, 259–268.
2. Анисимов В. Н. (1997) *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **83** (8), 1–13.
3. Collin J.-P., Faure J.-P., Falcon J., Voisin P., Brisson P., Mirshahi M. (1988) *M/S: Med. Sci.*, **4**, 16–26.
4. Sugden D. (1989) *Experientia*, **45**, 922–932.
5. Бондаренко Л. А. (1997) *Нейрофизиология / Neurophysiology*, **29**, 212–237.
6. Ho A. K., Chik C. L. (1995) *Am. J. Physiol.-Endocrinol.*, **31**, E458–E466.
7. Ebadi M., Govitrapong P. (1986) *J. Neural. Transm. Suppl.*, **21**, 125–155.
8. Moller M. (1992) *Microsc. Res. and Techn.*, **21**, 188–204.
9. Mikkelsen J. D., Moller M. (1990) *Brain Res.*, **520**, 342–346.
10. Заморский И. И., Мыслицкий В. Ф., Пишак В. П. (1998) *Успехи физиол. наук.*, **29** (2), 68–87.
11. Иванов С. В. (1993) *Морфология*, **105** (9-10), 83.
12. Martin C., Meissl H. (1990) *J. Neural Transm.*, **79**, 81–91.
13. Tomalik T., Peschke D., Peschke E. (1988) *Gegenbaurs morphol. Jahrb.*, **134**, 131–141.

14. Lynch H. J., Deng M.-H. (1986) J. Neural Transm. **Suppl. 21**, 461–473.
15. Березовский В. А., Бойко К. А., Клименко К. С., Левченко М. Н., Назаренко А. И., Шумицкая Н. М. (1978) Гипоксия и индивидуальные особенности реактивности / Под общ. ред. В. А. Березовского. – Киев: Наук. думка. 216
16. Резников А. Г., Носенко Н. Д., Демкив Л. П. (1978) Пробл. эндокринол., **24** (2), 48–53.
17. Арушанян Э. Б., Бинатова Н. Ю., Попов А. В., Попова А. П. (1991) Фармакол. и токсикол., **54** (4), 8–11.
18. Аникин Г. Д., Воробьева Н. Д. (1997) Фармакол. вод.-солев. обмена и почек: 5 Всерос. науч. конф. – Чебоксары. 4–5.
19. Zimmermann R. C., Krahm L., Klee G. (1994) Clin. Endocrinol. **79**, 1110–1114.
20. Бондаренко Л. А., Анисимов В. И. (1992) Бюл. exper. биологии и медицины, **113**, 194–195.
21. Васильев Г. А., Медведев Ю. А., Хмельницкий О. К. (1974) Эндокринная система при кислородном голодании. – Л.: Наука. 7–16.
22. Арушанян Э. Б. (1996) Успехи физиол. наук, **27** (3), 31–50.
23. Reiter R. J. (1995) Front. Neuroendocrinol. **16**, 383–415.
24. Reiter R. J., Tan D. X., Kim S. J., El-Sokkary G., Qi W. (1998) Pathophysiology. **5** (Suppl. 1), 267.
25. Zimmermann R. C., Krahm L., Klee G. (1996) Psychoneuroendocrinology, **21**, 469–478.
26. Гомазков О. А. (1997) Мозг и нейропептиды. М. 35–45.
27. Анисимов В. Н., Прокопенко В. М., Хавинсон В. Х. (1995) Докл. РАН. **343**, 557–559.

Поступила 11.01.99.

ROLE OF NON-ADRENERGIC REGULATION IN THE REACTION OF PINEAL GLAND ON ACUTE HYPOXIA AND EPITHALAMIN ADMINISTRATION TO RAT.

I. I. ZAMORSKY, V. P. PISHAK,

Bucovinan State Medical Academy, Teatranlaya sq., 2, Chernovtsy, 274000 Ukraine

Fax: (0372) 55-37-54.

The influence of co-administration of α -methyl-*p*-tyrosine (inhibitor of catecholamine synthesis) and α -+ β -adrenergic antagonists under conditions of acute hypobaric hypoxia or pretreatment with epithalamin on cyclic nucleotide content in the pineal gland of juvenile male albino rats was investigated. Acute hypoxia was accompanied by increase of pineal level of cyclic nucleotides and administration of adrenoreceptor antagonists attenuated this effect. Pretreatment of animals with adrenoreceptor antagonists did not influence the effect of acute hypobaric hypoxia on pineal cyclic nucleotide content. This suggests involvement of non-adrenergic mechanisms into augmentation of pineal cyclic nucleotide level. Administration of epithalamin caused an increase of pineal cGMP. Administration of epithalamin to rats pretreated with adrenoreceptor antagonists increased pineal cGMP and to a lesser extent cAMP content. The latter suggests that epithalamin effect was not mediated via sympathetic innervation. It is concluded that non-adrenergic innervation and humoral regulatory mechanisms are obviously involved into activation of pineal gland under conditions of acute stress.

Key words: pineal gland, α -methyl-*p*-tyrosine, α -+ and β -adrenergic antagonists, epithalamin, hypoxia, cyclic nucleotides.