

Эва АЙНСОН

## ДЕЙСТВИЕ СОВМЕСТНОГО ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА И СЕРТОНИНА НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В КРОВИ И ЛИМФЕ

Значительность роли серотонина в гормональной регуляции перераспределения липидов, и инсулина — их метаболита, известна (Айнсон, 1975; 1986a), но данные о механизмах их кооперативного взаимодействия в регуляции липидного обмена и в степени отражения изменений последнего на показателях циркуляторного гомеостаза липидов отсутствуют. Между тем эти данные необходимы не только для более детального анализа сущности процессов нейроэндокринной регуляции энергетического обмена организма, но и для разработки дифференциальных методов диагностики и терапии заболеваний инсулярного аппарата и связанных с ними отклонений в метаболизме липидов. Принимающие за последние годы все больший размах исследования процессов гормональной регуляции лимфообразования (Айнсон, Айнсон, 1977; 1986) вносят свой вклад в восполнение наших знаний об интимных механизмах обмена и циркуляторно-тканевого гомеостаза липидов в организме.

### Материал и методика

Опыты проводили на баранах эстонской темноголовой породы с массой тела 45—60 кг, имеющих искусственный лимфо-венозный хронический анастомоз между грудным лимфатическим протоком и яремной веной. После взятия контрольных проб крови и лимфы животным вводили подкожно по 0,75 ед./кг инсулина и внутривенно по 250 мкг/кг серотонин-креатинин-сульфата («Reanal», Венгрия) в виде 1%-ного раствора. Повторные пробы брали через 0,5; 2; 4; 6 и 24 ч после введения препаратов. Измеряли количество вытекающей из грудного протока за 10 мин лимфы и транспортируемых ею в кровообращение липидов (мг/мин). В крови и лимфе определяли концентрацию эфирсвязанных жирных кислот (метод Хоржейши и сотрудников), общего холестерина (модифицированный метод Мрскоса и Товарека),  $\beta$ -липопротеидов (турбидиметрический метод по Бурштейну в модификации Климова и сотрудников), фосфолипидов (метод Зильверсмита и Дейвиса), серотонина (метод Стабровского). Вычисляли лимфо-кровное соотношение ( $C_L : C_P$ ) определяемых липидов и серотонина.

### Результаты исследования и обсуждение

Совместное введение инсулина и серотонина слабо отражается на скорости тока лимфы в грудном протоке (табл. 1). При этом количество транспортируемых с лимфой липидов и серотонина уменьшается. Уменьшение является наибольшим для  $\beta$ -липопротеидов и общего холестерина (соответственно на 37 и 34%) и обусловлено, в основном, изменениями в концентрации липидов. Из результатов опытов видно (табл. 2), что снижение концентрации липидов (за исключением фосфолипидов) наступает в лимфе уже через 0,5 ч после введения препаратов. Вто-

Динамика изменений количества липидов и серотонина, поступающих с грудной лимфой в кровообращение под воздействием серотонина и инсулина по сравнению с первоначальным уровнем, %

Показатель	Время после введения, ч				
	0,5	2	4	6	24
Эфирсвязанные жирные кислоты	70*	97	90	94	88
$\beta$ -липопротеиды	63*	106	92	102	97
Фосфолипиды	77*	119	85	98	87
Общий холестерин	66*	98	81*	94	95
Серотонин	42*	50*	50*	50*	95
Количество лимфы	84	112	106	97	91

\*  $P \leq 0,05$ .

Таблица 2

Динамика изменений липидного и серотонинового состава крови и грудной лимфы при совместном введении серотонина и инсулина по сравнению с первоначальным уровнем, %

Фракция липидов и серотонин	До введения препарата	Время после введения, ч				
		0,5	2	4	6	24
В грудной лимфе:						
эфирсвязанные жирные кислоты	314 ± 27	84*	86*	85*	97	97
$\beta$ -липопротеиды	230 ± 21	75*	95	87	105	107
фосфолипиды	101 ± 13	91	105	80*	101	95
общий холестерин	79 ± 10	77*	87	76*	96	104
серотонин	0,48 мкг/мл	65	60	52	52	65
В крови:						
эфирсвязанные жирные кислоты	211 ± 17	90	112	96	93	97
$\beta$ -липопротеиды	74 ± 11	89	91	94	95	94
фосфолипиды	89 ± 9	97	105	106	96	98
общий холестерин	81 ± 14	90	96	98	96	105
серотонин	1,46 мкг/мл	103	88	88	84	96

\*  $P \leq 0,05$ .

рая фаза снижения наступает на 4-й ч опытов. К 6-у ч концентрация липидов в лимфе возвращается к исходному уровню. Что касается серотонина, то его концентрация в лимфе остается сильно заниженной до конца опытов. За время опытов не отмечалось существенных изменений в концентрации липидов крови, а снижение концентрации серотонина не является достоверным. Соотношение липидов и серотонина, за исключением  $\beta$ -липопротеидов, в органах пищеварения снижается (табл. 3). Наибольшим и наиболее продолжительным является снижение  $C_L : C_P$  серотонина. При этом характерно, что низкий уровень этого соотношения сохраняется без существенных изменений до конца опытов, а в остальных случаях нормализуется к 6-у ч.

Динамика изменений лимфо-кровного равновесия ( $C_L : C_P$ ) липидов после введения серотонина и инсулина по сравнению с первоначальным уровнем, %

Фракция липидов и серотонин	Время после введения препарата, ч				
	0,5	2	4	6	24
Эфирсвязанные жирные кислоты	89	77*	88	104	100
$\beta$ -липопротеиды	84	102	92	110	113
Фосфолипиды	93	100	75*	105	90
Общий холестерин	86	91	77*	100	106
Серотонин	64*	65*	61*	61*	67*

\*  $P \leq 0,05$ .

При анализе полученных результатов обращают на себя внимание нарушения в лимфо-кровном равновесии содержания липидов, обусловленные снижением их концентрации в лимфе. Это вполне закономерно, так как именно лимфатическая система является основным путем для поступления липидов из пищеварительного тракта в сердечно-сосудистую систему. Так, например, жирные кислоты с длинной цепью достигают кровообращения исключительно по лимфатическим путям, а в постабсорбционный период в лимфе из органов пищеварения содержится много хиломикрон, образующихся в клетках слизистого кишечника и попадающих в млечный синус кишечных ворсинок через межэндотелиальные соединения или посредством везикул. Доставленные с лимфой грудного протока в кровообращение, они быстро схватываются тканями и используются для покрытия метаболических нужд последних. Кроме того известно (Yoffey, Courtice, 1970), что липопротеиды способны проникать через клеточные мембраны кровеносных капилляров и участвовать в процессах лимфообразования. В результате этого изменения интенсивности их всасывания из кишечника оказывают на лимфо-кровное равновесие липопротеидов меньшее влияние, чем на другие липиды.

Известно, что активируя перистальтику кишечника серотонин ускоряет продвижение их содержимого. В результате этого нарушается всасывание липидов из пищеварительного тракта. Установлено (Егорова, Ажица, 1986), что серотонин потенцирует действие ацетилхолина и катехоламинов, воздействуя через них на метаболизм липидов. При этом ацетилхолин ускоряет перистальтику кишечника и влияет на обмен макроэргических фосфорных соединений (Путинцева, Турпаев, 1969), которые являются связывающим звеном между процессами, освобождающими и потребляющими энергию. Исключать нельзя и факт, что сам ацетилхолин может участвовать в механизмах, контролирующих использование свободных жирных кислот тканями. Что касается катехоламинов, то адреналин увеличивает содержание сАМР, включающего в жировых клетках липолитические процессы и ускоряющего метаболизм липидов. В отличие от серотонина, инсулин замедляет мобилизацию липидов из жировых депо и ингибирует процессы липолиза. Возможно, что именно антагонистическим действием серотонина и инсулина на метаболизм липидов и обусловлено то, что изменения при сочетании введения серотонина и инсулина отражаются в первую очередь в лимфе. Особое внимание заслуживает обнаруженная нами двухфазность изменений концентрации липидов в лимфе. Анализ полученных

результатов позволяет считать, что на первой фазе преобладающим действующим на липидный обмен фактором является серотонин, а на второй — инсулин. В результате этого изменяется характер процессов липидного обмена и преобладающие среди них в начале процессы липолиза заменяются их ингибированием. Конечно, для обмена липидов важное значение имеет и функциональное состояние печени. Так, например, более половины введенного меченого инсулина обнаруживается в печени (Романчук, Корнеева, 1982). Известно (Дачинский, Лященко, 1977), что серотонин, влияя на внешнесекреторную функцию печени, стимулирует желчеотделение, а вместе с желчью — выделение холестерина, ведущего в свою очередь к уменьшению его количества в крови и лимфе. При этом избыток холестерина, имеющий место при гиперхолестеринемии, оказывает влияние на образование желчных кислот, а также, по принципу обратной связи, на продукцию инсулина. Чрезвычайно важное значение для липидного обмена имеет и состояние моноаминоксидазной системы печени, так как под воздействием моноаминоксидазы в организме происходит окислительное дезаминирование серотонина. Она оказывает влияние и на другие амины (адреналин, норадреналин), затормаживая таким образом их липолитическое действие.

Из вышеприведенного выявляется компенсаторный характер установленных нами изменений: вызванные сдвигами в циркуляции количества активного серотонина изменения в метаболизме липидов и в лимфообразовании могут быть нейтрализованы повышением функциональной активности поджелудочной железы и печени и увеличенным выбросом в циркуляцию инсулина и моноаминоксидазы. Кооперативное взаимодействие серотонина и инсулина выражается тормозящим воздействием на обмен липидов и замедлением их лимфо-кровного перераспределения. Причинами этого могут быть как интенсификация образования сАМР, так и сдвиги во внешнесекреторной функции печени, а также замедление процессов всасывания из кишечника липидов и их мобилизация из жировых депо. Преобладание изменений в показателях липидного обмена в лимфе над соответствующими сдвигами в крови при сочетанном введении инсулина и серотонина указывает на первоочередную важность лимфатической системы органов пищеварения в обеспечении циркуляторно-тканевого гомеостаза липидов в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

- Айнсон Э. И. Влияние разных доз инсулина на обмен липидов. — В кн.: Структура, биосинтез и превращение липидов в организме животного и человека. М., 1975, 122—123.
- Айнсон Х., Айнсон Э. О влиянии трийодтиронина на процессы лимфообразования. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1977, 26, № 4, 269—273.
- Айнсон Э. И. Отражение изменений в метаболизме серотонина на показателях обмена липидов в крови и лимфе. — В кн.: Физиология и патология венозной и лимфатической систем. Таллин, 1986а, 18—30.
- Айнсон Х. Х. Гормональные механизмы действия на процессы лимфообразования. — В кн.: Физиология и патология венозной и лимфатической систем. Таллин, 1986б, 7—18.
- Айнсон Х., Айнсон Э. Действие блокады моноаминоксидазной системы на интенсивность лимфообразования. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1986, 35, № 4, 270—278.
- Дачинский А. С., Лященко П. С. Влияние серотонина на внешнесекреторную функцию печени у овец. — Науч. тр. Укр. с.-х. акад., 1977, № 197, 111—115.
- Егорова Л. К., Ажипа Я. И. О состоянии обмена серотонина и некоторых механизмах его действия в тканях крыс при нарушении трофической функции нервной системы. — В кн.: V Всесоюз. биохим. съезд. 2. М., 1986, 86—87.
- Путинцева Г. Г., Турпаев Т. М. Саморегуляция адренергического и холинергического медиаторных процессов. — В кн.: Физиология и биохимия биогенных аминов. М. 1969, 40—44.

Романчук М. Н., Корнеева И. Л. Содержание инсулина и желчных кислот в плазматических мембранах печени и плазме крови при экспериментальной гиперхолестеринемии. — В кн.: Вопросы эндокринологии (Acta Endocrinologia). 9. Вильнюс—Каунас, 1982, 123—124.

Yoffey, J. M., Courtice, F. C. Lymphatics, Lymph and Lymphomyeloid Complex. London—New York, 1970.

Институт экспериментальной биологии  
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию  
28/IV 1987

Eva AINSON

### INSULIINI JA SEROTONIINI ÜHEAEGSE MANUSTAMISE MÕJU LIPIIDIDE AINEVAHETUSE NÄITAJATELE VERES NING LÜMFIS

Töös on jälgitud insuliini ja serotoniini kooperatiivset mõju lipiidide ainevahetuse näitajatele veres ja lümfis. Andmete analüüsist selgub, et toime esimeses faasis on ülekaalus serotoniinist, teises insuliinist tingitud faktorid. Serotoniini ja insuliini koosmõju väljendub lipiidide ainevahetuse pidurdumises ning lipiidide vere- ja lümfivahelise ümberjaotumise aeglustumises. Muutused lipiidide ainevahetuse näitajates viitavad seedeelundite lümfi esmajärgulisele tähtsusele lipiidide koelis-tsirkulatoorse homöostaasi tagamisel organismis.

Eva AINSON

### DER EFFEKT DER GLEICHZEITIGEN INJEKTION VON SEROTONIN UND INSULIN AUF DEN LIPIDSTOFFWECHSEL IN DER LYMPHE UND IM BLUT

In der vorliegenden Arbeit wird das Hauptaugenmerk auf den durch die kooperative Einwirkung des Serotonins und Insulins beeinflussten Lipidstoffwechsel in der Lymphe und im Blut gelenkt. Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß in der ersten Phase der Effekt des Serotonins dominiert und in der zweiten der des Insulins. Die Zusammenwirkung des Serotonins und Insulins verursacht einen gehemmten Lipidstoffwechsel sowie eine Verringerung der Umverteilung der Lipide zwischen dem Blut und der Lymphe. Die Verschiebungen in Gradmessern des Lipidstoffwechsels durch die Einwirkung der Präparate zeigen, daß die Lymphe der Verdauungsorgane bei der Erhaltung der Zirkulations- und geweblichen Homöostase der Lipide vorrangige Bedeutung hat.