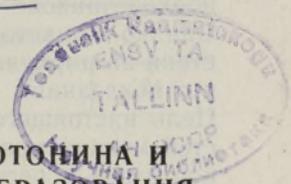


Ep. 5.18

1988, 37, 2

AR88  
113



УДК 591.415; 591.442; 612.423

Хейно АЙНСОН, Эва АЙНСОН

### КООПЕРАТИВНОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СЕРОТОНИНА И ГИДРОКОРТИЗОНА В РЕГУЛЯЦИИ ЛИМФООБРАЗОВАНИЯ

Постоянство состава внутренней среды достигается наличием в организме определенных регуляторных систем и механизмов. Среди последних важную роль играет эндокринная система, четко реагирующая на концентрацию веществ в организме выделением гормонов — химических сигналов, посылаемых в различные клетки тканей. В результате эволюционной адаптации клеток в них возникли механизмы восприятия или расшифровки этих сигналов, являющиеся основой адекватной реакции ткани на гормональное воздействие и ведущие к изменению обменных реакций и восстановлению нарушенного равновесия (Юдаев, Протасова, 1971). Поэтому гормональная регуляция в ее современном понимании является разделом биологической науки, без разработки которого трудно представить себе прогресс в представлении сущности лежащих в основе неинфекционной патологии нарушений в регуляции обмена веществ.

В настоящее время можно считать установленным существование связи между гормонами коры надпочечников и обменом серотонина. Показана корреляция между повышением уровня кортикостероидов в плазме и усилением обмена серотонина (Millard и др., 1972), а также зависимость между повышением уровня кортикостероидов и нарастанием содержания серотонина (Науменко, Попова, 1975). При этом процесс активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы состоит из трех основных этапов: 1) стрессор возбуждает соответствующие экстеро- и интерорецепторы, откуда поток нервных импульсов поступает в гипоталамус; 2) в области синаптических окончаний последнего выделяется медиатор, стимулирующий вырабатывающие кортиколиберин секреторные нейроны; 3) кортиколиберин, попадая по портальным сосудам в переднюю долю гипофиза, стимулирует выделение АКТГ, который обуславливает выброс в циркуляцию гормонов надпочечников (Юдаев и др., 1976). Можно предположить, что в адаптации организма к стрессорным ситуациям и ограничении стресс-синдрома немаловажную роль играет тормозной медиатор — серотонин (Меерсон, 1981).

Фундаментальные исследования механизма лимфообразования привели к существенным успехам в клинической лимфологии (Földi и др., 1974; Fufe и др., 1982; Левин, 1986; Панченков и др., 1986). Не вызывает, однако, сомнений, что лимфологические методы профилактики и лечения заболеваний находят эффективное использование в практической медицине и ветеринарии только в случае детального выявления наибольшего количества звеньев в сложной цепи нейрогормональной регуляции гомеостаза внутренней среды организма. Так, в частности, необходимость разработать физиологическую технологию содержания животных в различных условиях по промышленному типу (Голиков, 1985) обусловлена непосредственно сдвигами адаптации животных к экстремальным условиям и нарушением гомеостаза. Хотя значительность роли сосудистых капилляров, интерстициальной жидкости и

лимфы в обеспечении гомеостаза находит все большее признание (Чернух и др., 1984; Куприянов и др., 1983), данных о закономерностях гормональной регуляции циркуляторного и тканевого гомеостаза сравнительно мало или они противоречивы. Так известно, что гормоны коры надпочечников обладают широким спектром лечебного действия. Однако до настоящего времени нет единого мнения о механизме их действия на циркуляторно-тканевую гомеостаз белковых веществ, а поэтому и о показаниях и противопоказаниях к кортикостероидной терапии. Цель настоящего исследования — выявление характерных особенностей механизмов кооперативного взаимодействия серотонина и гидрокортизона в регуляции интенсивности транскапиллярного обмена белков и их лимфо-кровоной циркуляции.

### Материал и методика

В опытах использовали 11 клинически здоровых чистокровных баранов 1,5-годовалого возраста средней массой тела около 50 кг. Все подопытные имели хронический лимфо-венозный анастомоз между грудным лимфатическим протоком и яремной веной, а также закрывающуюся канюлю в поперечном шейном лимфатическом стволе. Животным вводили внутривенно 250 мкг/кг серотонин-креатинин-сульфата («Reanal», Венгрия) в виде 1%-ного раствора и внутримышечно 10 мл 2,5%-ного гидрокортизона из расчета 5 мг/кг массы тела. Пробы лимфы и крови брали как до введения препаратов, так и через 0,5; 2; 4; 6; 24 ч после него. В полученном материале спектрофотометрическим микро-биуретовым методом определяли общий белок (Itzhaki, Gill, 1964) и методом электрофореза на бумаге количество отдельных белковых фракций. Проводили флуориметрическое определение концентрации серотонина в крови и лимфе (Стабровский, 1971). Было определено количество лимфы ( $L$ ), поступающей из грудного протока и шейного ствола в венозную кровь (мл/мин). По полученным данным были рассчитаны белковый коэффициент крови и лимфы ( $A/\Gamma$ ), коэффициент проницаемости отдельных белковых фракций ( $R$ ), константа избирательной проницаемости кровеносных капилляров ( $S$ ), показатели площади функционирующих кровеносных капилляров ( $G$ ) и их диффузионно-фильтрационной транспортной мощности ( $KG$ ), соотношение содержания серотонина в лимфе и крови ( $C_L : C_P$ ), а также количество поступающих с лимфой в кровообращение белков ( $H$ ).

### Результаты исследования и обсуждение

Опыты показали, что при одновременном введении гидрокортизона и серотонина концентрация последнего в крови остается без существенных изменений, а в лимфе (особенно из поперечного шейного лимфатического ствола) первоначально снижается (табл. 1). При сравнении этих данных с изменениями содержания серотонина в результате введения только гидрокортизона следует, что в последнем случае уровень серотонина значительно снижается, а в крови временно увеличивается. Введение только серотонина вызывает уменьшение его содержания в крови и лимфе, которое в шейной лимфе меньше, чем при введении гидрокортизона, а в грудной лимфе и крови больше, чем при совместном введении гидрокортизона и серотонина. Таким образом, общим для всех трех вариантов опытов является снижение содержания активного серотонина в лимфе. Однако необходимо иметь в виду и изменения количества транспортируемого с лимфой в кровообращение серотонина, а

Динамика изменений концентрации эндогенного серотонина и его лимфо-кровного соотношения ( $C_L : C_P$ ) после совместного и раздельного введения гидрокортизона и серотонина (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препаратов, ч				
	0,5	2	4	6	24
<b>После совместного введения гидрокортизона и серотонина</b>					
серотонина:					
в крови	109	99	92	103	101
в грудной лимфе	98	89*	104	96	93
в шейной лимфе	80*	76*	111	104	107
$C_L : C_P$ :					
в органах пищеварения	91	91	115	94	94
в области шеи и головы	73*	76*	118	100	106
<b>После введения гидрокортизона</b>					
серотонина:					
в крови	115*	129*	70*	55*	112
в грудной лимфе	78*	65*	43*	43*	106
в шейной лимфе	83*	55*	55*	50*	114
$C_L : C_P$ :					
в органах пищеварения	69*	50*	34*	78*	94
в области шеи и головы	72*	40*	44*	92	100
<b>После введения серотонина</b>					
серотонина:					
в крови	105	62*	75*	81*	85*
в грудной лимфе	87	91	75*	75*	90
в шейной лимфе	100	92	85*	92	95
$C_L : C_P$ :					
в органах пищеварения	82	146*	93	100	104
в области шеи и головы	96	148*	106	128*	113

\* Уровень значимости  $P \leq 0,05$ .

тем самым, изменения в скорости лимфооттока. Опыты показали, что при одновременном введении гидрокортизона и серотонина количество оттекающей в кровообращение лимфы остается без существенных изменений (табл. 2). Из наших предыдущих исследований (Ainson, 1971; Ainson, Ainson, 1981) известно, что введение гидрокортизона вызывает определенное замедление лимфотока, а серотонина — его значительное ускорение из грудного протока и замедление из шейного ствола. Причинами неоднородности изменений в лимфооттоке являются особенности действия использованных факторов на транскапиллярный обмен жидкости, на которых мы в дальнейшем еще остановимся. В результате вышеописанных сдвигов лимфотока и содержания в лимфе серотонина, количество транспортируемого с лимфой в кровообращение серотонина уменьшается (за исключением грудной лимфы при введении серотонина). Сокращение транспорта последнего шейной лимфой наибольшее после одновременного введения гидрокортизона и серотонина. Следует обратить внимание на изменения  $C_L : C_P$  серотонина. Если для органов пищеварения они при одновременном введении гидрокортизона и серотонина не являлись существенными, то в области шеи и головы отмечалось в первые часы опытов довольно значительное снижение  $C_L : C_P$  серотонина. Обусловлено оно было уменьшением концентрации актив-

Динамика изменений белкового коэффициента (А/Г), скорости лимфотока (L) и количества поступающих с лимфой в кровообращение белков (H) после совместного введения гидрокортизона и серотонина (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препаратов, ч				
	0,5	2	4	6	24
А/Г:					
крови	107	102	104	102	107
грудной лимфы	97	97	102	103	107
шейной лимфы	113	111	128*	115	113
L:					
шейной лимфы	97	94	100	94	97
грудной лимфы	97	94	94	96	100
H:					
грудной лимфы	96	91	96	94	93
шейной лимфы	93	91	89	102	113

\* Уровень значимости  $P \leq 0,05$ .

ного серотонина в шейной лимфе. При введении только серотонина наступило увеличение  $C_L : C_P$ , которое в области шеи и головы продолжительнее, чем в органах пищеварения и имело двухфазовый характер (табл. 1). В данном случае основной причиной было значительное сокращение количества активного серотонина в крови. Существенные изменения в показателях  $C_L : C_P$  наблюдались и при введении только гидрокортизона. При этом снижение  $C_L : C_P$  было продолжительным и происходило как в органах пищеварения, так и в области шеи и головы. Обусловлено оно первоначальным увеличением концентрации серотонина в крови и продолжительным уменьшением его количества в лимфе. Таким образом повышение в организме фона гидрокортизона или серотонина в отдельности вызывает в лимфо-кровном распределении серотонина значительные отклонения от нормы, а при одновременном увеличении количества экзогенного серотонина и гидрокортизона подобные сдвиги менее значительны, относительно кратковременны и обнаруживаются главным образом в периферических регионах лимфообразования. Поэтому наступающая внезапно гиперфункция надпочечников и повышение продукции глюкокортикоидов (гидрокортизона) может при уменьшении в лимфоциркуляции серотонина привести к серьезному нарушению его лимфо-кровного равновесия. Тем самым ослабляется тормозное звено между гипофизом и надпочечниками, усиливается стимулирующее действие АКТГ на продукцию катехоламинов и кортизона надпочечниками. В результате ослабевают адаптивные способности организма в ответ на внешние стрессоры. Причиной снижения активного серотонина в циркуляции могут быть: 1) замедление образования и высвобождения эндогенного серотонина из базофильных лейкоцитов и тромбоцитов; 2) интенсификация его связывания с белками плазмы; 3) активация его разрушения моноаминоксидазой (МАО). Преобладание воздействия одного из них над другими зависит от характера изменений фона гидрокортизона и серотонина в организме. Немалое значение имеет функциональное состояние органов висцеральной системы. Так, например, между показателями обмена серотонина и функциональным состоянием печени установлена высокая корреляционная связь (Луговой, Шустваль, 1986). Она свидетельствует о важности роли печени в метаболизме серотонина и отражается на содержании серото-

нина в лимфе из органов пищеварения. Кроме того известно, что печень выполняет у овец задание обеспечения высокого уровня МАО не только в крови, но и в лимфе. Поэтому преобладающим в наших опытах мы считаем интенсификацию метаболических процессов в печени и активацию МАО. Явление имеет компенсаторный характер, приводя к замедлению биосинтеза катехоламинов и усилению их катаболизма. Не вызывает сомнений, что в этих процессах немаловажное значение должны иметь и изменения уровня интестинальных гормонов (Шелекетинна и др., 1986), оказывающие на метаболизм биогенных аминов в мозге более выраженное действие, чем в органах пищеварения. Не следует забывать и о тесной взаимосвязи между обменом серотонина и функциональным состоянием щитовидной железы и о том, что до определенной степени накопления серотонина в организме нормально функционирующая щитовидная железа способна участвовать в процессе снижения его циркулирующего количества (Айнсон, Айнсон, 1983). Таким образом, из результатов наших опытов следует, что: 1) экзогенное изменение количеств серотонина или гидрокортизона в циркуляции ведет в первом случае к увеличению, а во втором — к уменьшению  $C_L : C_P$  серотонина; 2) при одновременном экзогенном изменении количеств циркулирующих серотонина и гидрокортизона сдвиги  $C_L : C_P$  в целом значительно меньше и кратковременнее предыдущих; 3) между уровнем метаболизма эндогенного серотонина и активностью коры надпочечников существует тесная взаимосвязь.

Определенные сдвиги в показателях транскапиллярного обмена белков были установлены в крови и лимфе. Так, например, в органах пищеварения  $R$   $\beta$ -глобулинов существенно увеличивался, а  $\gamma$ -глобулинов — уменьшался (табл. 3). Хотя изменения  $R$  в области шеи и головы охватывали все белковые фракции, но закономерной однонаправленности в

Таблица 3

Динамика изменений показателей транскапиллярного обмена белков после совместного введения гидрокортизона и серотонина (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препаратов, ч				
	0,5	2	4	6	24
<b>В органах пищеварения</b>					
$R$ :					
общего белка	99	96	97	100	99
альбуминов	96	95	96	100	99
$\alpha$ -глобулинов	110	100	100	108	105
$\beta$ -глобулинов	110	145*	120*	118*	125*
$\gamma$ -глобулинов	86*	94	93	88*	83*
$S$	112	101	104	113*	119*
$KG$	96	85*	93	93	95
$G$	97	89*	95	93	97
<b>В области шеи и головы</b>					
$R$ :					
общего белка	95	97	103	94	121*
альбуминов	101	104	117*	101	124*
$\alpha$ -глобулинов	92	97	84*	108	134*
$\beta$ -глобулинов	98	94	94	127*	125*
$\gamma$ -глобулинов	93	92	98	78*	105
$S$	109	114*	119*	129*	118*
$KG$	86*	85*	110	80*	84
$G$	91	88*	106	86*	92

\* Уровень значимости  $P \leq 0,05$ .

них меньше, чем в первом случае. Сравнивая эти данные с результатами воздействия на  $R$  введенных в отдельности гидрокортизона и серотонина (Ainson, 1971; Айнсон, Айнсон, 1981), обращает на себя внимание факт, что в органах пищеварения при введении серотонина существенных изменений не происходит. Следует отметить, что изменения  $R$  при совместном введении серотонина и гидрокортизона обусловлены главным образом сдвигами в концентрации белков лимфы при относительно постоянстве их содержания в крови. Это свидетельствует о значительной роли лимфатической системы в обеспечении постоянства белкового состава крови и биотранспорта.

Существенным для объяснения механизма изменений транскапиллярного обмена белков являются сдвиги в  $S$  по отношению к белковым молекулам разной величины (Айнсон, 1972). Из полученных результатов следует, что селективность капиллярной стенки в области шеи и головы при одновременном введении серотонина и гидрокортизона увеличивается больше, чем в органах пищеварения (табл. 3). Необходимо отметить, что и в случае отдельного введения серотонина или гидрокортизона изменения  $S$  были здесь представлены рельефнее. При этом после введения серотонина  $S$  снижалась, а гидрокортизона — несколько увеличивалась. Из литературы известно (Науменко, Попова, 1975), что серотонин увеличивает секрецию гидрокортизона в 2,5 раза. Показано, что повышение фона гидрокортизона замедляет выход белков из кровеносного русла и поступление их в лимфатическую систему (Ainson, 1978). Следовательно можно полагать, что в наших опытах мы имели дело с воздействием экзогенного гидрокортизона на гемолимфоциркуляцию белков, с одной стороны, и со стимулирующим действием серотонина на продукцию глюкокортикоидов корковым слоем надпочечников, с другой. Учитывая результаты исследования влияния серотонина на  $S$  (Айнсон, Айнсон, 1981), можно двухфазность эффекта воздействия изменений в метаболизме серотонина на селективные свойства стенок кровеносных капилляров представить следующим образом: на первом этапе они значительно уменьшаются, а на втором включаются компенсаторные механизмы, резко возрастает выброс в циркуляцию глюкокортикоидов, в результате чего  $S$  увеличивается. То, что введение гидрокортизона или стимуляция его продукции устраняют вызванные серотонином нарушения в селективности кровеносных капилляров, имеет важное терапевтическое значение при лечении циркуляторных патологий.

Совместное введение гидрокортизона и серотонина вызывало в наших опытах довольно значительное уменьшение  $G$  и  $KG$  в области шеи и головы (табл. 3). При этом изменения  $KG$  имели прямую корреляцию со сдвигами  $G$ . Это свидетельствует прежде всего о том, что сокращение количества выходящих из кровеносных капилляров белков обусловлено количественными сдвигами в  $G$ . Также не вызывает сомнений существование взаимосвязи между описанными явлениями и увеличением селективности стенок кровеносных капилляров, являющимися таким образом взаимозависимыми компонентами единой компенсаторной системы. Эти данные имеют значение для характеристики функционального состояния венозного участка микроциркуляторного русла и процессов периферического лимфообразования. Следует отметить, что по своему направлению сдвиги в  $G$  и  $KG$  области шеи и головы были после совместного введения серотонина и гидрокортизона аналогичны сдвигам после их раздельного введения, но намного меньше после введения только серотонина (Айнсон, Айнсон, 1981). Возможно, что затормаживание процессов периферического лимфообразования в наших опытах обусловлено воздействием серотонина на сосудистый тонус, проницаемость гемо-лимфатического барьера и резорбтивную способ-

ность лимфатических капилляров области шеи. Однако не следует исключать и тормозящего эффекта гидрокортизона и серотонина на активность гиалуронидазы, в результате чего замедляется скорость внесосудистого транспорта белков. Последнее вызывает нарушение тканевого белкового гомеостаза, отрицательно влияющего на приспособительную функцию лимфатической системы и ведет к нарушениям циркуляторного гомеостаза белков. Поскольку гидрокортизон содействует распаду белков на аминокислоты, то повышение его фона после введения серотонина следует рассматривать в качестве компенсаторного явления, воспрепятствующего развитию нарушений в тканевом гомеостазе белков. Не исключена возможность дальнейшего ресинтеза части резорбированных из тканей аминокислот в стенках лимфатических капилляров в белки (Ainson, 1971). Это тем более вероятно, поскольку гидрокортизон вызывает существенное изменение  $C_L : C_P$  аминокислот, связанное с увеличением их концентрации в лимфе (Алликвере, 1976).

Ингибирующее воздействие кортикостероидов на лимфатические и кроветворные органы может объяснить причину явно выраженной противовоспалительной активности глюкокортикоидов и подавление ими иммунной системы организма. В результате их катаболического и антианаболического действия особенно в мышцах, увеличивается образование свободных аминокислот и их выход в циркуляторную систему (Юдаев и др., 1976). Кроме того, приспособительная роль действия глюкокортикоидов отводится созданию фонда свободных аминокислот, трансаминированию их в направлениях, обеспечивающих адаптивный синтез энзимных белков. Известен положительный эффект стресса, а также гидрокортизона на увеличение активности триптофанпирролазы и тирозинтрансаминазы, катализирующих первые этапы распада аминокислот триптофана и тирозина. При этом под влиянием стрессорных воздействий на первый план выступает действие гормонов на биосинтез белков, контролирующая роль которых осуществляется на разных уровнях процесса биосинтеза. В качестве «пусковых» механизмов предлагается (Юдаев, Протасова, 1971) связывание гормонов с репрессорами, активация РНК-полимеразы, индукция специфического «фактора трансляции» на матрице стабильной мРНК. При этом универсальным передаточным звеном в действии гормонов, по всей вероятности, является аденилциклаза. Действие на нее гормонов приводит к изменению количества цАМФ, увеличивающую активность многих ферментов, с одной стороны, и к изменениям проницаемости клеточных мембран, с другой.

В органах пищеварения изменения  $KG$  и  $G$  после совместного введения серотонина и гидрокортизона были относительно невелики (табл. 3) и существенного действия на динамику транскапиллярного обмена не оказывали. В отличие от последствий введения серотонина, когда наблюдалось достоверное увеличение  $KG$  и  $G$  (Айнсон, Айнсон, 1981), мы в данном случае имели дело с несколько менее выраженной тенденцией к снижению этих показателей, чем при введении гидрокортизона. Возможно, что причиной этого является кооперативный характер действия серотонина и гидрокортизона на ферментовыделительную функцию поджелудочной железы, а также их взаимодействие с интестинальными гормонами (Теэсалу, 1979), т.к. в физиологических и патологических условиях реализация действия последних происходит во взаимосвязи с изменениями метаболизма биогенных аминов.

В результате вышеописанных сдвигов в показателях транскапиллярного обмена, скорость лимфооттока после совместного введения гидрокортизона и серотонина осталась без существенных изменений. Это вполне закономерно, т.к. комбинирование биологически активных веществ друг с другом нередко оказывает тормозящее влияние на изменения капиллярной проницаемости в отличие от эффекта, производи-

мого отдельными веществами. Представленные материалы свидетельствуют о существовании кооперативных взаимоотношений в регуляции гранскапиллярного обмена между серотонином и гидрокортизоном. Можно полагать, что установленные периферические механизмы адаптации системы микроциркуляции способствуют формированию неспецифической резистентности к действию различных этиологических факторов.

В основе жизнедеятельности клеток и организма в целом лежит сложно организованная во времени и пространстве сопряженная деятельность многих биокаталитических систем. Выполняя в организме функцию синаптического и дистантного медиатора, а также модулятора внутриклеточного обмена веществ, серотонин имеет определенное отношение и к осуществлению трофической функции нервной системы. Он потенцирует действие катехоламинов и ацетилхолина и в больших количествах оказывает отрицательное влияние на трофику тканей. Предполагается (Егорова, Ажица, 1986), что в механизм негативного трофического действия серотонина на ткани при нарушении трофической функции нервной системы включаются и одновременно развивающиеся сдвиги в обмене цАМФ, опосредующего метаболические эффекты ряда гормонов и нейромедиаторов, в том числе и серотонина. В обеспечении биогенными аминами взаимосогласованности гормональной регуляции эндокринными железами лимфообразования немаловажную роль выполняют вызванные ими изменения в активности ферментных систем (Айнсон, 1986). Так в наших опытах уменьшение в циркуляции активного серотонина задерживало проникновение плазменных белков в интерстиций. Происходило затормаживание активности тканевых кининов, а также выхода в кровь и лимфу внутриклеточных и гидролитических ферментов, повышающих протеолитическую активность в жидкостях тела. Следовательно не происходило активации калликреин-кининовой системы, которая, совместно со сдвигами в функциональном состоянии надпочечников, могла бы вести к существенным изменениям в интенсивности лимфообразования. Это важно для понимания сущности и задач механизма кооперативного взаимодействия биогенных аминов и глюкокортикоидов, тем более, что общей закономерностью разных по этиологии изменений капиллярной проницаемости является повышение в плазме общей протеолитической и калликреинной активности, а также снижение уровня предшественников протеаз и их эндогенных ингибиторов. В исследованиях, проведенных на моделях физиологической и репаративной регенерации (Панин, 1986), показана важная роль кооперативного эффекта адаптивных гормонов и плазменных липопротеидов различной плотности, связанных с активацией системы мононуклеарных фагоцитов на обмен веществ. При этом липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) и низкой плотности (ЛПНП) потенцируют действие гидрокортизона и адреналина, повышая концентрацию цАМФ в печени. В связи с этим необходимо отметить, что липопротеиды содержатся не только в лимфе грудного протока, но и в лимфе конечностей и головы, и способны проникать через клеточные мембраны и участвовать в процессах лимфообразования (Yoffey, Courtice, 1970). Вполне допустимо, что ЛПНП играют определенную роль в регуляции поверхностной активности калликреин-кининовой системы плазмы и в транспорте ее отдельных компонентов в межклеточном пространстве, о чем свидетельствуют и полученные нами результаты исследования взаимовлияния гидрокортизона и серотонина (Айнсон, 1985). Обусловленная изменениями в обмене биогенных аминов гормонопродукция надпочечников воздействует на активность тканевых ферментов путем изменения количества ферментного белка, определяющих активность фермента условий и проницаемости клеточных структур для субстратов, кофакторов и

других компонентов ферментной реакции. Уменьшение нами в шейной лимфе концентрации серотонина способно снижать активность аденилциклазы, катализирующей превращение АТФ в циклический 3', 5'-АМФ и, через снижение активности киназных систем вызывать общую реакцию эндокринных адаптационных механизмов и нервной системы. Все это необходимо иметь в виду при анализе изменений в интенсивности лимфообразования при сильном стрессе, когда стимулируется включение молекулярных механизмов регуляции сосудистого тонуса, повышаются концентрация и функциональная активность кининов крови и лимфы.

Адаптация и гомеостаз регулируются на уровне здорового организма иммунно-эндокринно-гуморальными системами, корой больших полушарий, а также в значительной степени сосудистой системой, обеспечивающей обмен веществ и трофику всех органов и тканей. При этом немаловажную роль играют стенки сосудистых капилляров, интерстициальная жидкость и лимфа. Процесс лимфообразования сложен, многообразны механизмы его регуляции и действующие на него факторы эндо- и экзогенного происхождения (Olszewski, 1982; Караганов, Банин, 1984 и др.). Гормональная его регуляция осуществляется в тесной связи с нервной системой (Потапов, 1977; Murray и др., 1984; Булекбаева, 1985), и в основном, в виде опосредованного воздействия гормонов на интенсивность транскапиллярного обмена, интерстициальную проницаемость, характер тканевого обмена и функциональное состояние лимфатической системы (Dougherty, 1952; Hedman, 1980; Katz, 1981 и др.). Активное участие в ней принимают вне- и внутриклеточные энзимы (Bartoš, Brzek, 1981; Lindena, Trautschold, 1983; Айнсон, Айнсон, 1986 и др.), биологически активные моноамины (Кульбаев, 1981; Айнсон, 1986). Анализируя полученные нами данные по схеме включения транскапиллярного обмена и лимфодинамики (Földi, 1972), можно кооперативное воздействие серотонина и гидрокортизона на лимфообразование представить себе следующим образом. Уменьшение проницаемости кровеносных капилляров, а также их функционирующей площади и увеличение селективной способности стенок кровеносных капилляров снижают концентрацию белков в интерстиции и коллоидно-осмотическое давление в нем. Одновременно с интенсификацией распада белков в тканях на аминокислоты оптимизируется их резорбция в лимфатическую систему. В результате равновесие сил Старлинга остается без существенных изменений, обеспечиваются соответствующие требованиям нормального функционирования организма интенсивность фильтрации жидкости из кровеносных капилляров, интерстициальное давление и количество интерстициальной жидкости.

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о взаимосогласованности опосредованного кооперативного действия серотонина и гидрокортизона на процессы транскапиллярного обмена белков и жидкости. Из представленных данных следует, что пути обеспечения гомеостаза в транскапиллярном обмене белков и динамике лимфообразования обладают определенными регионарными особенностями. Изменения в обмене серотонина и в функциональном состоянии коры надпочечников тесно связаны со сдвигами в других звеньях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, в ферментных системах и в обмене веществ различных органов. Эти изменения несут преимущественно компенсаторный характер и способны, до определенной степени действия стрессора, обеспечивать сохранение нормального функционирования транспортной системы и циркуляторно-тканевого гомеостаза в организме.

## ЛИТЕРАТУРА

- Айнсон Х.* Физиологические особенности избирательной проницаемости капилляров к белковым молекулам и возможности воздействия на нее. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1972, 21, № 4, 295—299.
- Айнсон Х. Х., Айнсон Э. И.* Действие серотонина на транскапиллярный обмен и циркуляторный гомеостаз белков. — Физиол. ж. СССР, 1981, № 67, 148—152.
- Айнсон Х., Айнсон Э.* О механизмах взаимодействия щитовидной железы и серотонина в регуляции интенсивности транскапиллярного обмена белков. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1983, 32, № 3, 173—183.
- Айнсон Х. Х.* Гормональные механизмы действия на процессы лимфообразования. — В кн.: Физиология и патология венозной и лимфатической систем. Таллин, 1986, 7—17.
- Айнсон Х. Х., Айнсон Э. И.* Отражение изменений в синтезе серотонина на транскапиллярном обмене белков и лимфообразовании. — Физиол. ж. СССР, 1986, № 72, 1319—1323.
- Айнсон Э.* О взаимовлиянии гидрокортизона и серотонина в регуляции процессов липидного обмена. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1985, 34, № 3, 192—196.
- Аликверев Я.* Влияние гидрокортизона на содержание свободных аминокислот в лимфе и крови. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1976, 25, № 1, 8—12.
- Булекбаева Л. Э.* Сравнительная физиология лимфатической системы. Алма-Ата, 1985.
- Голиков А. Н.* Адаптация сельскохозяйственных животных. М., 1985.
- 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 Всес. биохим. съезд. 2. М., 1986, 86—87.
- Караганов Я. Л., Банин В. В.* Структурные основы механизма лимфообразования. — Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1984, № 86, 5—21.
- Кульбаев И. С.* Отличия действия гистамина и серотонина на регионарную лимфо- и гемодинамику. — Физиол. ж. СССР, 1981, № 67, 142—147.
- Куприянов В. В., Бородин Ю. И., Караганов Я. Л., Выренков Ю. Е.* Микролимфология. М., 1983.
- Левин Ю. М.* Основы лечебной лимфологии. М., 1986.
- Луговой В. И., Шустваль Н. Ф.* Обмен гистамина, серотонина и функциональное состояние печени у больных инфарктом миокарда. — В кн.: V Всес. биохим. съезд. 2. М., 1986, 281—282.
- Меерсон Ф. З.* Адаптация, стресс и профилактика. М., 1981.
- Науменко Е. В., Попова Н. К.* Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, 1975.
- Панин Л. Е.* О кооперативном эффекте гидрокортизона, адреналина и липопротеидов высокой плотности в регуляции биосинтеза белка в печени. — В кн.: V Всес. биохим. съезд. 2. М., 1986, 111—112.
- Панченков Р. Т., Ярема И. В., Сильманович Н. Н.* Лимфостимуляция. М., 1986.
- Потапов И. А.* Очерки физиологии лимфообращения. Алма-Ата, 1977.
- Стабровский Е. М.* 5-окситриптамин (серотонин). — Науч. тр. Ленингр. гос. ин-та усоверш. врачей, 1971, № 105, 78—98.
- Теззалу С.* Серотонин и деятельность поджелудочной железы. Таллин, 1979.
- Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. М., 1984.
- Шелкетина И. И., Аверьянова Л. П., Невельштейн Б. А., Домашнева Н. А., Рябенко Е. В., Ельчанинова В. Я.* Влияние интестинальных гормонов на метаболизм биогенных аминов. — В кн.: V Всес. биохим. съезд. 2. М., 1986, 137—138.
- Юдаев Н. А., Протасова Т. Н.* Механизмы действия гормонов у животных. — Успехи сов. биол., 1971, № 72, 118—142.
- Юдаев Н. А., Афиногенова С. А., Булатов А. А.* и др. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. М., 1976.
- Ainson, H.* Hüdrokortisooni toime lammaste lümfli ja vere valgusisaldusele. — ENSV TA Toim. Biol., 1971, 20, № 2, 108—112.
- Ainson, H.* Hormonal effect on extravascular protein circulation in lymph and blood. — In: Lymphology. Proc. VIth Int. Cong. Stuttgart, 1978, 222—223.
- Bartoš, V., Brzek, V.* Pancreatic enzymes in thoracic duct lymph after ethanol administration. — Lymphology, 1981, 14, 29—31.
- Dougherty, T. F.* Effects of hormones on lymphatic tissue. — Physiol. Rev., 1952, 32, 379—401.
- Hzhaki, R. F., Gill, D. M.* A micro-biuret method for estimating proteins. — Analyt. Biochem., 1964, 9, 401—410.
- Földi, M.* Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems. — In: Handbuch der allgemeinen Pathologie. Berlin—Heidelberg—New York, 1972, 239—310.
- Földi, M., Klüken, N., Collard, M.* Praxis der Lymphgefäß- und Venenerkrankungen. Jena, 1974.
- Fyfe, N. C. M., Rutt, D. L., Edwards, J. M., Kinmonth, J. B.* Intralymphatic steroid therapy for lymphoedema: preliminary studies. — Lymphology, 1982, 15, 23—28.
- Hedman, L. A.* The effect of steroids on the circulating lymphocyte population. — Lymphology, 1980, 13, 34—39.

- Katz, M. A. Changes in transcapillary protein flux by permeative and connective mechanisms as functions of increasing transcapillary water flux. — *Microvasc. Res.*, 1981, 22, 271—295.
- Lindena, J., Trautschold, I. Enzymes in lymph: a review. — *J. clin. chem. clin. biochem.*, 1983, 21, 327—346.
- Millard, S. A., Costa, E., Gal, E. M. On the control of brain serotonin turnover rate by end product inhibition. — *Brain Res.*, 1972, 40, 545—551.
- Murray, A., Katz, M. A., Starr, J. Effect of acetylcholine on peripheral vascular protein permeability. — *Lymphology*, 1984, 17, 28—33.
- Olszewski, W. L. What is lymphology — prospects in human studies. — *Lymphology*, 1982, 15, 80—87.
- 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  
5/II 1987

Heino AINSON, Eva AINSON

## SEROTONIINI JA HÜDROKORTISOONI KOOPERATIIVNE TOIME LÜMFITEKKE REGULATSIOONIS

Katsetulemused veenavad serotoniini ja hüdrokortisooni kooskõlastatud kooperatiivses toimes valkude ning vedelike transkapillaarsele vahetusele. Seejuures on niihästi valkude transkapillaarse vahetuse homöostaasi tagamise teedel kui ka lümfitekke dünaamil kal regionaarseid iseärasusi. Muutused serotoniini ainevahetuses ning neerupealiste koore funktsionaalses seisundis on tihedasti seotud nihetega teistes hüpotaalamo-hüpopüsaar-adrenaalsüsteemi lülides, fermendisüsteemides ja elundite ainevahetuses. Neile muutustele on omane kompensatoorne iseloom ja nad on võimalised stressori toime teatud tugevustastmeni tagama organismi transpordisüsteemi normaalset funktsioneerimist ning koelistsirkulatoorse homöostaasi säilimist.

Heino AINSON, Eva AINSON

## COOPERATIVE MUTUAL EFFECT OF SEROTONIN AND HYDROCORTISONE UPON THE REGULATION OF LYMPH FORMATION

The results of experiments revealed that 1) an exogenous change in the amount of serotonin and hydrocortisone in circulation leads in the first case to an increase and in the second case to a decrease of the lymph-blood correlation ( $C_L:C_p$ ) of serotonin; 2) at a simultaneous exogenous change in the amount of serotonin and hydrocortisone in circulation, the shifts of  $C_L:C_p$  are less significant and shorter than the previous ones; a close mutual connection between the level of the endogenous serotonin metabolism and the activity of the adrenal cortex exists. A decrease of the permeability of blood capillaries and their functional area because of the cooperative activity of serotonin and hydrocortisone on lymph formation as well as an increase of a selective ability of the walls of blood capillaries reduce the concentration of proteins and the colloid-osmotic pressure in the interstitium. Simultaneously with the intensification of the shifts in tissue proteins and aminoacids their resorption in the roots of the lymphatic system is optimized. As a result, no significant changes can be observed in Starling's equilibrium; the requirements corresponding to the normal functioning of the organism (the filtration intensity of the blood capillaries, the interstitial pressure and the amount of interstitial fluid) are provided. The results obtained testify to the mutual coordination of the intermediate cooperative activity of serotonin and hydrocortisone on the process of transcapillary exchange of proteins and fluid. Changes in the exchange of serotonin and in the functional condition of the adrenal cortexes are closely connected with the shifts in other vertebrae of the hypothalamus-hypophysal-adrenal system, in ferment systems and in the exchange of substances of different organs. Those changes are mostly of compensational nature and they can provide up to a predetermined extent of a stressor activity a normal functioning of a transporting system and a circulatory tissue homeostasis in the organism. We are of the opinion that the peripheral mechanisms of adapting the system of microcirculation fixed by us contribute to the formation of a nonspecific resistance against the action of different etiologic factors. A decrease of the concentration of serotonin in the cervical lymph established by us can reduce the activity of adenylyl cyclase that catalyzes the transfer of ATP to a cyclic 3',5'-ADP and, through the reduction of the activity of the kinase systems, give rise to a total reaction of endocrine adaptive mechanisms and the nervous system. It is necessary to take that fact into account at analyzing the changes in the intensification of the lymph formation at a strong stress when the inclusion of molecular mechanisms into the regulation of vascular tonus is being stimulated and the concentration and the functional activity of the kinases of blood and lymph rise.