

Эва АЙНСОН

О ВЗАИМОВЛИЯНИИ ГИДРОКОРТИЗОНА И СЕРТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЦЕССОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

В опытах с перфузией кровью гипофизэктомированного донора изолированного надпочечника собаки показано, что серотонин в 2,5 раза увеличивает секрецию гидрокортизона (Науменко, Попова, 1975). Однако имеются авторы (Joan, 1967; Müller, Huber, 1969), утверждающие, что в случае добавления серотонина в инкубационную среду эффект стимулирования секреции глюкокортикоидов отсутствует. Для выявления взаимозависимости между содержанием в организме глюкокортикоидов и обменом серотонина мы поставили цель изучить влияние совместного введения серотонина и гидрокортизона на содержание серотонина в крови и лимфе, а также на обмен липидов и скорость тока лимфы у интактных животных.

Материал и методика

Опыты проведены на 11 чистопородных баранах 1,5-годовалого возраста, средней массой тела около 50 кг. За сутки до начала опытов был наложен экстракорпоральный лимфо-венозный анастомоз между грудным лимфатическим протоком и яремной веной животных, а в поперечный лимфатический ствол введена закрывающаяся канюля. Во время опытов животных содержали без корма в индивидуальных боксах. Лимфу и кровь брали перед внутривенным введением 250 мкг/кг серотонин-креатинин-сульфата фирмы «Reanal» в виде 1%-ного раствора серотонина в физиологическом растворе и перед внутримышечным введением по 10 мл 2,5%-ного раствора гидрокортизона из расчета 5 мг/кг живого веса, а также через 0,5, 2, 4, 6 и 24 ч после введения. Были определены количество лимфы, вытекающей из грудного протока и шейного ствола (мл/мин), концентрация в крови и лимфе эфирсвязанных жирных кислот, β -липопротеидов, фосфолипидов и общего холестерина.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты показали, что совместное введение серотонина и гидрокортизона не вызывает существенных изменений в скорости лимфотока. Что касается концентрации липидов в крови и лимфе, то в ходе опытов отмечены ее отклонения от первоначального уровня. В частности, было установлено увеличение концентрации β -липопротеидов и фосфолипидов как в крови, так и в грудной и шейной лимфах. При этом в крови оно наступало раньше, чем в лимфе. Например, если в лимфе увеличение содержания β -липопротеидов начиналось через 4 ч после введения серотонина и гидрокортизона, то в крови на 2 ч раньше (таблица). Кроме того, в лимфе грудного протока концентрация β -липопротеидов стала больше первоначальной на 60, в лимфе шейного ствола даже на 69, а в крови лишь на 28%. Увеличение содержания фосфолипидов в крови и лимфе начиналось одновременно, т. е. через 0,5 ч после введения пре-

**Динамика изменений состава крови и лимфы
при совместном введении серотонина и гидрокортизона
(от первоначального уровня), %**

Фракция липидов	До введения препарата, мг %	После введения препарата				
		через 0,5 ч	через 2 ч	через 4 ч	через 6 ч	через 24 ч
В грудной лимфе:						
эфирсвязанные жирные кислоты	300±27	89	99	102	110	105
β-липопротеиды	225±23	101	113	120*	160*	152*
фосфолипиды	98±15	121*	127*	128,9*	119,8	100
общий холестерин	83±9	75,3*	95,3	108,2	88,2	112,8
В шейной лимфе:						
эфирсвязанные жирные кислоты	103±12	102,6	96,2	73,9*	107,9	92,8
β-липопротеиды	45±11	83,3	93,2	129*	169,7*	140,2*
фосфолипиды	51±6	190*	127,3*	127*	121,2*	124*
общий холестерин	48±7	81,8	109,2	119,2	90,9	98
В крови:						
эфирсвязанные жирные кислоты	216±19	101,9	115,8	142,3	99,7	100,9
β-липопротеиды	75±12	98,0	120*	124*	124*	128*
фосфолипиды	98±7	123,3*	109,7	106,8	93,2	101,9
общий холестерин	89±10	81,8*	77,3*	58,3*	89,4	66,7*

* $P \leq 0,05$.

паратов, но в крови оно было кратковременным, а в грудной лимфе вернулось к исходному уровню только на 6-й час опытов.

В отличие от предыдущих показателей концентрация общего холестерина в крови и лимфе уменьшалась. Это уменьшение начиналось через 0,5 ч после начала опытов. Исходный уровень восстанавливался в лимфе на 2-й час опытов, а в крови он оставался ниже первоначального до конца периода наблюдений и само снижение было значительнее, чем в лимфе.

Сдвиги содержания эфирсвязанных жирных кислот были обнаружены только в шейной лимфе, где их концентрация снижалась на 4-й, а восстанавливалась на 6-й час опытов. То же можно сказать и о концентрации серотонина: ее снижение было обнаружено только в шейной лимфе (через 0,5 ч после начала опытов) с восстановлением исходного уровня через 4 ч после введения препаратов.

Жировой ткани свойственна чрезвычайно высокая чувствительность почти ко всем известным в настоящее время гормонам. Она обусловлена оснащением мембран жировых клеток высокочувствительными рецепторами, обеспечивающими специфичность воздействия гормонов на эти клетки. По-видимому, это имеет немаловажное значение и в возникновении установленных нами изменений показателей жирового обмена в крови и лимфе. Результаты опытов говорят об относительной незначительности изменений концентрации серотонина в крови и грудной лимфе. Хотя об одновременных сдвигах содержания гидрокортизона у нас нет собственных экспериментальных данных, но на основании имеющихся в литературе сообщений можно предположить, что в условиях наших опытов происходит увеличение содержания гидрокортизона в крови и лимфе, а в результате этого — переход энергетического метаболизма от

углеводного типа к липидному. Гормоны содействуют целесообразному использованию различных энергетических субстратов (углеводов, липидов) в процессе развития адаптационных изменений в организме. Они способствуют более гибкой реализации энергетического обмена в различных органах с учетом функциональной специализации последних (Панин, 1980). При этом важную роль в регуляции энергетического обмена выполняют липопроотеиды. В настоящее время считают, что липопроотеиды не только выполняют транспортную функцию, но и участвуют в регуляции активности ферментов и их регулирующая способность обусловлена белковым компонентом. Например, на фибропластах человека показано, что липопроотеиды низкой плотности, т. е. β -липопроотеиды (ЛПНП), и очень низкой плотности, т. е. пере- β -липопроотеиды (ЛПОНП), ингибируют активность β -окси- β -метилглутарил-КоА-редуктазы (Balasubramanian и др., 1977).

При напряжении организма синтез липопроотеидов в печени и их выделение в крови увеличиваются. В этом процессе важную роль играют глюкокортикоиды (Панин, Поляков, 1976). Известно, что основной функцией ЛПОНП является транспорт эндогенных жиров. Однако под влиянием липопроотеидной липазы ЛПОНП превращаются в ЛПНП и ЛПВП (липопроотеиды более высокой плотности). Об этом свидетельствуют и результаты наших опытов, в которых происходит увеличение концентрации ЛПНП в крови и лимфе, что говорит о более значительном фоне ЛПНП в грудной лимфе, чем в крови, и о дальнейшем их росте именно в грудной лимфе. Кроме того, известно, что ЛПНП являются субстратом для холестерина, используемого в процессе стероидогенеза в надпочечниках. Оценка суммарной радиоактивности гомогената в расчете на 1 кг ткани печени и надпочечников показала, что липопроотеидпоглощающая (связывающая) способность надпочечников в отличие от способности печени, у крыс больше: в 8,2 раза для ЛПОНП, в 6,5 раза для ЛПНП и в 11,7 раза для ЛПВП (Панин, 1983). Более того, показано (Andersen, Dishy, 1976), что холестерин липопроотеидов сыворотки крови играет важную роль в регуляции синтеза стероидов не только в надпочечниках, но и во многих других тканях.

Установлены также и видовые различия в этом процессе. Так, имеются данные (Gwупne и др., 1976), что у крыс для синтеза стероидных гормонов используется холестерин ЛПВП. В то же время у мышей и крупного рогатого скота для этого употребляется холестерин ЛПНП (Faust и др., 1977).

Обратная связь функционирует на уровне целостного организма, а особенно в сфере его нейроэндокринной регуляции. По имеющимся в литературе сообщениям (Панин, 1980), гидрокортизон действует повышающе на содержание ЛПОНП в крови, превращающихся, как мы уже указали, под воздействием липопроотеидной липазы в ЛПНП. Последние же, в свою очередь, через механизмы отрицательной связи ингибируют стероидогенез в надпочечниках, что приводит к снижению продукции глюкокортикоидов.

Необходимо отметить, что переключение от углеводного типа обмена к липидному характеризуется не только количественными изменениями соотношения окисления углеводных и липидных субстратов, но и качественными сдвигами. Они представляют собой в первую очередь перестройку дыхательной цепи в митохондриях, где важную роль начинает играть сопряженное с фосфорилированием перекисное окисление жирных кислот.

Из наших опытов следует, что увеличение количества фосфолипидов в крови и лимфе предшествует изменениям содержания β -липопроотеидов. Возможно, что это является результатом мобилизации организмом фосфолипидов для обеспечения обменных процессов. Это тем более вероятно,

что имеются сообщения о роли фосфолипидов, обеспечивающей взаимодействие между липопротеидной липазой и субстратами (Алимова и др., 1975).

Что касается особенно заметного снижения количества холестерина в крови, то оно, как мы уже указали при рассмотрении изменений в количестве β -липопротеидов, обусловлено в первую очередь активацией процессов стероидогенеза. Таким образом, изменения, установленные нами при совместном введении гидрокортизона и серотонина, свидетельствуют о значительных сдвигах в гормональном фоне организма, при которых апопротеины, внедряясь в клетки, изменяют активность многих ключевых ферментов в энергетическом обмене. Целью этих изменений является более целесообразное использование различных энергетических субстратов (углеводов, липидов) для гибкой регуляции процессов энергетического обмена в организме. Поскольку изменения показателей липидного обмена в лимфе в большинстве случаев были глубже и продолжительнее их сдвигов в крови, то это указывает на ведущую роль лимфатической системы в обеспечении процессов липидного обмена, ее особую чувствительность к изменениям гормонального фона организма. Учитывая значение серотонина в регуляции функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы можно полагать, что в процесс перестройки липидного обмена, кроме надпочечников, в большей или меньшей степени включены и остальные звенья этой системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Алимова Е. К., Аставацатурьян А. Т., Жаров Л. В. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний. М., 1975.
- Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, 1975.
- Панин Л. Е., Поляков Л. М. Изучение взаимоотношений между глюкокортикоидной функцией коры надпочечников и липопротеидами сыворотки крови. — Бюл. эксперим. биол. и мед., 1976, 88, 1202—1204.
- Панин Л. Е. Энергетический гомеостаз как функциональная система. — В кн.: Механизмы адаптации гомеостатических систем при действии на организм субэкстремальных факторов (энергетический гомеостаз). Новосибирск, 1980, 83—87.
- Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса. Новосибирск, 1983.
- Andersen, S. M., Dishy, S. M. Regulation of sterol synthesis in adrenal gland of the rat by both high and low density human plasma lipoproteins. — Biochem. and Biophys. Res. Commun., 1976, 72, 880—885.
- Balasubramaniam, S., Goldstein, S. R., Brown, M. S. Regulation of cholesterol synthesis in rat adrenal gland through coordinate control of 3-hydroxy-3-methylglutaxyl coenzyme A syntheses and reductase activities. — Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1977, 74, 1421—1425.
- Faust, J. R., Goldstein, J. L., Brown, M. S. Receptor mediated uptake of low density lipoprotein and utilization of its cholesterol for steroid synthesis in cultured mouse adrenal cells. — J. Biol. Chem., 1977, 252, 4861—4871.
- Gwynne, G. T., Mahajjes, D., Brewer, H. Gr., Ney, R. S. Adrenal cholesterol uptake from plasma lipoproteins: regulation by corticotropin. — Proc. Nat. Acad. Sci. (USA), 1976, 73, 4329—4333.
- Jouan, P. Propriétés adrenoglomerulotrophiques de la 5-hydroxytryptamine (sérotонine). — Pathol. Biol., 1967, 15, 1145—1153.
- Müller, J., Huber, R. Effects of sodium deficiency, potassium deficiency and uremia upon the steroidogenic response of rat adrenal tissue to serotonin potassium and adrenocorticotropin. — Endocrinology, 1969, 85, 43—49.

HÜDROKORTISOONI JA SEROTONIINI KOOSMÖJUST LIPIIDIDE AINEVAHETUSPROTSESSIDE REGULEERIMISELE

Serotoniini ja hüdrokortisooni üheaegsel manustamisel ei täheldatud katseloomade lümfivoolu kiiruses ning vere ja rinnalümfis serotoniinisalduses olulisi muutusi. Tõsis aga vere ja lümfis β -lipoproteiidide ja fosfolipiidide ning langes üldkolesteriini tase. Lipiidide ainevahetuse näitajate ulatuslikum muutumine lümfis viitab lümfisüsteemi olulisele osatähtsusele lipiidide ainevahetusprotsesside tagamisel. Katseandmed lubavad väita, et täheldatud nihked lipiidide ainevahetuses olid suurel määral tingitud manustatud preparaatide mõjust süsteemi hüpotalamus—hüpopfüüs—neerupealsed funktsionaalse aktiivsuse muutustele.

Eva AINSON

ÜBER DEN GEGENSEITIGEN EINFLUSS DES HYDROKORTISONS UND DES SEROTONINS AUF DIE REGULATION DES LIPIDSTOFFWECHSELS

Durch die gleichzeitige Zuführung des Hydrokortisons und Serotonins verändern sich bei den Schafen die Bewegungsgeschwindigkeit der Lymphe und die Konzentration des Serotonins in dem venösen Blut und der thorakalen Lymphe in statistisch unbedeutendem Maße. Die Konzentration der β -Lipoproteine und Phospholipide im Blut und in der Lymphe wurde höher, dagegen verringerte sich die Menge des Gesamtcholesterins. Es wird bemerkt, daß die Konzentration der Lipide in der Lymphe eine besonders starke Veränderung aufwies; es zeigt, daß dem Lymphsystem eine große Bedeutung im Lipidstoffwechsel zuteil wird. Die Verschiebungen im Lipidstoffwechsel waren bedeutendermaßen durch die Einwirkung des Präparates auf das System Hypothalamus—Hypophyse—Nebenniere bedingt.