

УДК 577.115.4:615.36

Э. А. АРАРАТЯН

ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ У ИНТАКТНЫХ КРЫС

Изучено влияние различных доз адреналина на изменение процесса липидной перекисидации в мозге и сердце в различные сроки после его введения. Показана быстрая нормализация уровня липидной перекисидации при действии малых доз (5 мкг на 100 г веса) адреналина, в отличие от многофазных, длительно развивающихся ответных реакций на действие сильных стрессоров. Выявлено, что ингибирующее действие адреналина на процесс перекисного окисления липидов проявляется в сердце при более высоких дозах, чем в мозге.

Перекисное окисление липидов все более привлекает внимание ученых. Появившееся в последнее время огромное число работ, касающихся участия перекисного окисления липидов (ПОЛ) в самых различных областях биологии и медицины, указывает на то, что этот процесс является не побочным, как полагали ранее, а имеет определенное функциональное значение, в том числе и регуляторное. Если ранее считалось, что ПОЛ является свободно-радикальным цепным нерегулируемым процессом, сопровождающим такие сильные воздействия, как УФ- и рентгенооблучение [13], отравление промышленными ядами, такими, как хлоропрен [8], четыреххлористый углерод [23], органическими перекисями [1] и др., то теперь показано, что липидная перекисидация является очень чувствительной реакцией практически на любые воздействия внешней и внутренней среды, в том числе и на такие мягкие воздействия, как физические упражнения [15], иммобилизационный стресс [9] и т. д. Всеобщность процесса перекисного окисления липидов позволила отнести его к неспецифическим реакциям, участвующим в адаптации и поддержании гомеостаза организма. Многие факты свидетельствуют о весьма значительной роли ПОЛ в поддержании организма на стационарном уровне и участии его в универсальных реакциях. Так, было доказано, что липидные перекиси запускают синтез простагландинов [16, 17], модифицируют зависимую от перекисного окисления фосфолипидов аденилатциклазу [11, 19], влияют на проницаемость мембран [21] и т. д. Однако место ПОЛ в общей картине адаптационного синдрома не вполне выяснено.

Активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы приводит к сильному увеличению концентрации адаптивных гормонов в кро-

ви и в отдельных органах. Kvetnansky P. и сотр. [20] показали, что после 150-минутного иммобилизационного стресса концентрация адреналина в крови увеличивается в 50 раз, а в мозге (эпифиз)—в 5 раз. Исследование взаимоотношения липидных перекисей и адаптивных гормонов выявило весьма разноречивые факты. Показана как прооксидантная роль адреналина [4, 24], так и ингибирование ПОЛ адреналином [2, 3, 18].

В настоящей статье рассматриваются результаты исследования влияния различных концентраций адреналина на липидную перекисидацию и динамика изменений липидных перекисей под его воздействием.

Материал и методика

Опыты ставили на беспородных белых крысах-самцах массой 90—120 г. Адреналин (Sigma) растворяли в бидистиллированной воде и вводили внутривенно в дозах 2, 5, 30, 50 и 70 мкг на 100 г веса животного. Крыс забивали через 3, 5 и 10 минут. Липидные перекиси определяли по ТБК-тесту.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 и 2 представлены данные об изменении уровня липидных перекисей, происходящих в мозге и в сердце через 3 и 5 минут после внутривенного введения различных доз адреналина.

Согласно данным литературы, концентрация адреналина в среднем в норме равна 0,052 мкг/г в мозге [12] и 0,051 мкг/г в миокарде [10]. Вводимые нами дозы адреналина—от 2 до 70 мкг на 100 г веса крысы—полностью охватывали интервал как нормальных, так и стрессовых концентраций. При этом мы полагали, что распад адреналина и проницаемость его через гематоэнцефалический барьер при экзогенно введенном адреналине были аналогичны тем, которые наблюдаются при стрессе и в норме.

Как видно из рис. 1 и 2, введение адреналина в низких дозах вызывает вначале (3 мин.) повышение, которое сменяется подавлением (5 мин.) липидной перекисидации. Более высокие дозы ингибировали ПОЛ в исследованные сроки. Однако надо отметить, что ингибирующий эффект в мозге наступал при значительно более низких концентрациях (5 мкг—нижний предел), чем в сердце (50 мкг).

При исследовании ПОЛ через 10 минут после введения адреналина (5 мкг/100 г веса) наблюдаемые концентрации были близки к контрольным значениям и в сердце, и в мозге.

Интересно отметить, что в мозге ингибирующий эффект адреналина проявляется при более низких концентрациях адреналина, чем в сердце. Учитывая малую проницаемость гематоэнцефалического барьера для адреналина, можно считать, что концентрация адреналина в мозге была еще ниже. Различный эффект одинаковых концент-

раций адреналина в сердце и мозге дает основание считать, что механизм действия адреналина в этих органах отличен.

Анализируя возможные механизмы действия адреналина, надо отметить, что он обладает как прооксидантными свойствами, связанными

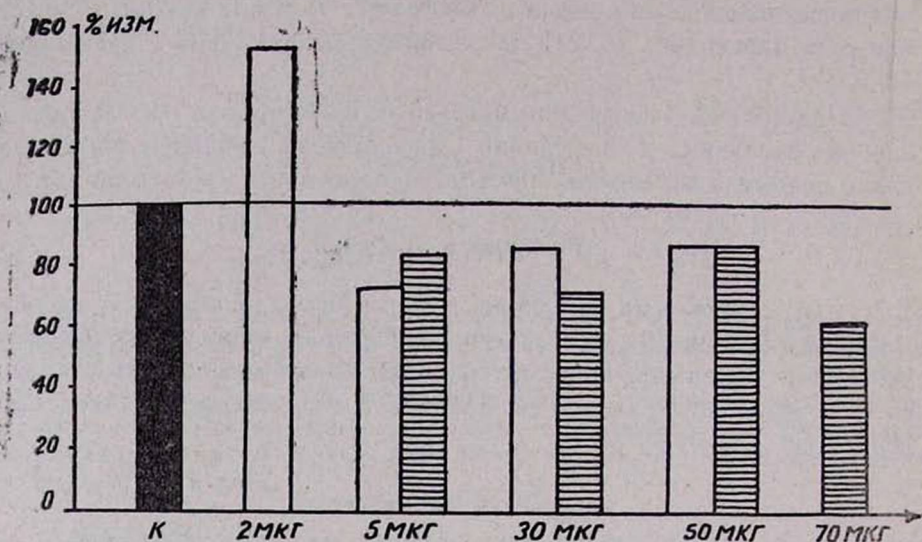


Рис. 1. Влияние адреналина на уровень ПОЛ в мозге. Заштрихованные столбики—5 мин., незаштрихованные—3 мин. действия адреналина.

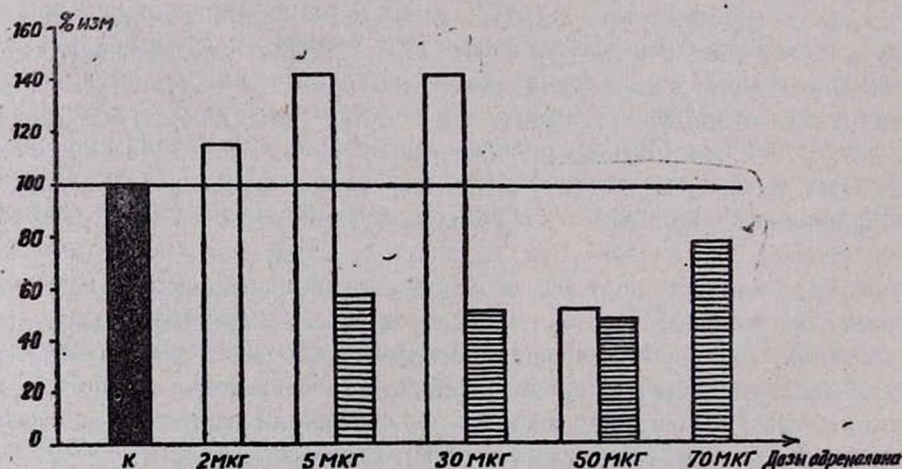


Рис. 2. Влияние адреналина на уровень ПОЛ в сердце. Заштрихованные столбики—5 мин., незаштрихованные—3 мин. действия адреналина.

с его жиромобилизующей функцией, с продукцией супероксидного аниона—инициатора ПОЛ, образуемого при хиноидном окислении адреналина, так и с антиоксидантными свойствами—за счет наличия свободных фенольных групп, способности повышать количество SH-групп, об-

ладающих защитными антиоксидантными свойствами [6] и т. д. Таким образом, возможно как прямое, так и опосредованное действие адреналина. Не исключено, что адреналин может реализовать свой эффект и через систему аденилатциклаза—циклический АМФ. Как указывалось выше, пероксидация мембранных фосфолипидов может модифицировать [16] и, в частности, подавлять [11] активность гормончувствительной аденилатциклазы. В таком случае наблюдаемое нами подавление липидной пероксидации, вызванное адреналином, возможно, будет способствовать увеличению активности этого фермента и возрастанию уровня циклического АМФ.

Birnbaum и др. [14] наблюдали динамику изменения концентраций цАМФ под влиянием адреналина, которая хорошо согласуется с полученной нами динамикой изменения липидной пероксидации. В этой работе, так же как у нас, получен максимум возрастания цАМФ на третьей минуте с возвращением его к контрольным значениям к 9-й минуте. Синхронность изменений перекисей липидов и цАМФ под воздействием одного и того же индуктора—адреналина подтверждает определенную взаимосвязь этих процессов. С другой стороны, нами было установлено

(неопубликованные данные), что при длительном (7-кратном) внутрибрюшинном введении крысам физиологических доз цАМФ наблюдается угнетение ПОЛ. Во всех случаях конечная эффективность гормона, видимо, и определяется соотношением вышеназванных факторов. Однако, исходя из времени действия гормона в наших опытах и учитывая, что полупериод распада адреналина равен 0,5—2,3 мин [7], надо считать, что наиболее вероятными были прямое действие и быстро-текущие опосредованные реакции.

В норме низкому содержанию адреналина в мозге соответствует более высокий уровень перекисления и, наоборот, высокие концентрации адреналина сочетаются с низким уровнем липидных перекисей в сердце. На этом основании и, принимая к сведению, что ингибирование проявляется в мозге при более низких концентрациях, можно полагать, что соотношение факторов антиоксидантного действия адреналина в мозге выше, чем в сердце. Это может быть одной из причин высокой ранимости сердца при стрессе.

В наших опытах в ответ на разовое действие малых доз адреналина получена однофазная кривая изменений содержания липидных пе-

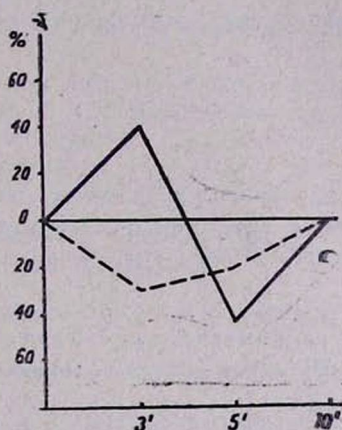


Рис. 3. Динамика изменения уровня ПОЛ в мозге и в сердце под влиянием адреналина (5 мкг/100 г массы)

— сердце, — — — — — мозг.

рекисей, которая отличается от многофазных изменений, типичных для стрессовых воздействий вообще. При многократных или сильных воздействиях индуктора развивается более длительная реакция ПОЛ с характерной многофазностью, то есть при увеличении дозы и длительности действия стрессора происходит переход от быстро компенсируемой реакции к компенсируемой в отдаленные сроки или некомпенсируемой. Кривые изменения ПОЛ, полученные при действии различных стрессоров, носили характер, типичный для стрессовых реакций, а именно—за фазой активации следует фаза субнормальной активности и далее—вторичная активация. Эти факты свидетельствуют о том что ПОЛ, видимо, может явиться биохимическим критерием физиологических переходов из состояния покоя в стресс или дистресс.

Кафедра биохимии Ереванского медицинского института

Поступила 19/II 1981 г.

Է. Ա. ԱՐԱՐԱՏՅԱՆ

ԱԴՐԵՆԱԼԻՆԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՆԱՐԱՏ ԱՌՆՏՆԵՐԻ ԼԻՊԻԴՆԵՐԻ ՊԵՐՕԻԴԱԿՍԻՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ

Ուսումնասիրվել է տարբեր ժամկետներում (3,5 և 10 րոպ) ադրենալինի մի քանի դեղաչափերի ազդեցությունը ուղեղում և սրտամկանում տեղի ունեցող լիպիդային պերօքսիդացման պրոցեսի տեղաշարժերի վրա: Ցույց է տրված, որ ադրենալինի փոքր քանակներից (5 մկգ/100 գ քաշին) լիպիդային պերօքսիդացման պրոցեսում փոփոխությունները արագությամբ կարգավորվում են այն դեպքում, երբ ուժեղ ստրեսորից պատասխան ռեակցիան զարգանում է աստիճանաբար և բազմափուլ է:

Ցույց է տրված, որ լիպիդային պերօքսիդացման պրոցեսի վրա, ադրենալինի արգելակիչ ազդեցությունը, ի տարբերություն ուղեղից, զրոստրվում է սրտում նրա ավելի մեծ դեղաչափերից:

A. E. ARARATIAN

THE EFFECT OF ADRENALINE OF THE LIPID PEROXIDATION IN INTACT RATS

The influence of different doses of adrenaline on the lipid peroxidation changes is studied in the brain and heart in different terms after its injection (3,5 and 10 min.). The quick normalization of lipid level peroxidation is shown (in 10 minutes time) in small doses (5 mkg on 100 g weight) of adrenaline; unlike the multiphased ones, the prolonged responding reactions developed on the effect of strong stress factor. It is revealed that the inhibiting effect of adrenaline on the process of POL is present in the heart in case of big doses.

1. Агаджанов М. И., Мелик-Агаева Е. А., Мхитарян В. Г. Биол. ж. Армении, 1973, XXVI, 4, стр. 28.
2. Гукасов В. М., Федоров В. К. Биофизика, XXII, вып. 11, стр. 8.
3. Гукасов В. М., Федоров В. К. Тр. Моск. 2-го мединститута, в. 1. М., 1977, стр. 72.
4. Куликов Ю. В., Казначеев В. П. и др. Бюлл. эксп. мед. и биологии, 1978, 85, 11, стр. 531.
5. Макеева В. Ф., Комолова Г. С., Троицкая Е. Н., Егоров И. А. ДАН СССР, 1978, 242, 6, стр. 1436.
6. Маркелова Э. Т. Мат. симп.: Механизм действия гормонов. Ташкент, 1976, стр. 73.
7. Матлина Э. Ш., Меньшиков В. В. Биохимия катехоламинов. М., 1967.
8. Мхитарян В. Г. Автореферат докт. дисс. Ереван, 1964.
9. Мхитарян В. Г., Арапатьян Э. А., Микаелян Э. М. Ж. эксп. и клинич. мед. АН Арм. ССР, 1977, XVII, 5, стр. 13.
10. Секоян Э. С. Докт. дисс. Ереван, 1979.
11. Соболев А. С., Казаров А. Р., Розенкранц А. А. Сб.: Цикл. нуклеотиды. Тезисы докл. III Всесоюзного симпозиума. Киев, 1980, стр. 76.
12. Степанян Л. А. Автореферат канд. дисс. Ереван, 1972.
13. Тарусов Б. Н. Основы биологического действия радиоактивных излучений. М., 1954.
14. Birnbaum R. S., Goodman H. H. "Biochem. Biophys. Acta." 1977, 496, 2, 292—301.
15. Dillard C. J., Litov R. E., Sawin N. M. "J. Appl. Physiol. Respir. Environ. and Exercise Physiol." 1978, 45, 6, 927—932.
16. Hemler M. E., Graff A., Lands E. M. "Biochem. Biophys. Res. Commun." 1978, 85, 4, 1325—1331.
17. Hemler M. E., Cook H. W., Lands E. M. "Arch. Biochem. Biophys." 1979, 193, 2, 340—345.
18. Kappus H., Kleczko H., Scheulen M., Remmer H. "Naunynshmedieberg's Arch. pharmacol." 1977, 300, 2, 179—188.
19. Kitabchi A., Nathaus A. and al. 1978, N.Y. "Tocopherol, Oxygen and Biomembrane" Proc. Int. symp. Lake Yamanaka. 1979.
20. Kvetnansky P., Kopin I. J., Klein D. C. "Commun. Psychopharm." 1979, 3, 3, 69—72.
21. Moore M. N. "Cell and Tissue Res." 1976, 175, 3, 279—287.
22. Ono K., Topel D. G., Christian L. L., Althem T. G. "J. Food Sci." 42, (1), 108—110, 1977.
23. Popov Ch. S., Yantchev J., Georgiev G., Geneva L. "Brit. J. Exp. Pathol." 1976, 57, 5, 593—603.
24. Uemura T., Chiesora F., Cova D. "Mol. Pharmacol." 1977, 13, 2, 196—215.