

## ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА И АДРЕНАЛЭКТОМИИ НА УРОВЕНЬ ЛИПИДНОЙ ПЕРОКСИДАЦИИ В МОЗГЕ И СЕРДЦЕ БЕЛЫХ КРЫС

Э. А. АРАРАТЯН, В. Г. МХИТАРЯН

Изучалось влияние гидрокортизона на перекисное окисление липидов (ПОЛ) мозга и сердца в ближние и более отдаленные сроки после его введения интактным и стрессированным крысам.

Показано, что в отсутствие гормонов надпочечников реакция ПОЛ на внешние воздействия сильно ослаблена, в то время как гидрокортизон значительно усиливает ее.

*Ключевые слова:* перекисное окисление липидов, стресс, гидрокортизон, липидный обмен.

Усиление процесса перекисления мембранных липидов является непременным фактором, сопутствующим стрессовым реакциям. В результате усиления перекисаации тканевых липидов и появления электрофильных частиц в мембранах происходят структурные перестройки, вызывающие изменения биохимических и кинетических характеристик деятельности клетки. Было показано, что усиление ПОЛ приводит к изменению активности встроенных в мембрану ферментов, модифицирует проницаемость мембран, увеличивает число митозов и т. п. В целом происходящие изменения вызывают перестройку метаболических процессов.

Усиление перекисного окисления липидов и связанная с ним перестройка метаболических процессов, по всей вероятности, соответствуют первой и второй, по Селье, физиологическим стадиям стресса—фазе тревоги и фазе резистентности. Однако длительная интенсификация обмена веществ приводит к истощению внутренних ресурсов, и наступает третья и последняя стадия стресса—фаза истощения.

Таким образом, чрезмерное необратимое усиление процесса ПОЛ, видимо, играет соответствующую роль в переходе из фазы резистентности в фазу истощения. В связи с этим ослабление ПОЛ является одним из возможных путей продления фазы резистентности и тем самым увеличения адаптационных возможностей организма, а вещества, ослабляющие развитие реакции ПОЛ, по всей вероятности, можно считать адаптогенами.

В свете вышеизложенного весьма перспективным представляется изучение влияния на ПОЛ веществ эндогенного происхождения, кото-

рые в отличие от экзогенных обладают меньшей токсичностью и у которых пределы допустимых физиологических концентраций достаточно хорошо изучены.

В настоящее время показано, что свойством ослаблять реакцию ПОЛ обладают различные классы веществ: витамины (Е, А, С, РР и др.), ферменты и ферментативные системы (супероксиддисмутаза, глутатионредуктаза и пероксидаза), а также гормоны. Можно отметить, что в большинстве изученных случаев антиоксиданты являются хорошими адаптогенами.

Особый интерес представляют гормоны, синтез которых резко активируется при стрессе. Было показано, что в определенных условиях опыта они проявляют либо антиокислительные, либо прооксидантные свойства. Несомненно, что детальное изучение взаимосвязи этих гормонов с пероксидацией будет способствовать лучшему пониманию процесса адаптации и позволит ближе подойти к вопросу контролирования этого процесса.

В этой связи в настоящей работе была изучена динамика действия надпочечникового гормона—гидрокортизона—на ПОЛ как непосредственно после его введения, так и в более отдаленные сроки, а также на фоне избыточной липидной пероксидации, вызванной иммобилизационным стрессом. Наряду с высоким уровнем гормонов в крови, мы исследовали содержание липидных перекисей и при низких концентрациях у адреналэктомированных животных, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

*Материал и методика.* Опыты ставили на беспородных белых крысах-самцах массой 90—130 г, разбитых на 6 групп по 7—10 крыс в каждой. Липидные перекиси определяли по ТБҚ-тесту. Иммобилизационный стресс вызывали обездвижением в течение 2,5 ч ежедневно. Гидрокортизон вводили внутривентриально в дозе 5 мг/100 г массы животного (0,5 мл).

I группу составляли контрольные крысы. II группа, состоящая из трех подгрупп, получала гидрокортизон за 3, 5 и 60 мин до декапитации. В III—входили животные, подвергнутые двукратному иммобилизационному стрессу, причем вторая иммобилизация сочеталась с введением гидрокортизона. IV—вводили гидрокортизон в течение пяти дней, а последние два дня животных подвергали еще и иммобилизации. Последние 2 группы—V и VI—составляли двусторонне адреналэктомированные животные, причем в VI группе этих крыс подвергали еще и стрессу. Контролем служили ложноэктомированные крысы. Опыты в этих группах ставили через 14 дней после адреналэктомии для снижения уровня ПОЛ, вызванного операционным стрессом.

*Результаты и обсуждение.* На рис. 1 показано влияние гидрокортизона на ПОЛ в мозге и сердце через 3, 5 и 60 мин после его воздействия. Как явствует из данных рисунка, низкий уровень липидных перекисей на пятой минуте сменяется резким повышением их количества в мозге и особенно в сердце через 60 мин после воздействия. Любопытно, что однотипности в направленности сдвигов не наблюдалось на третьей минуте, когда содержание липидных перекисей в мозге понижено, а в сердце, наоборот, повышено. Аналогичную картину мы наблюдали в предыдущей работе при исследовании влияния адреналина на ПОЛ через 3 мин

после его введения [1]. Повышение уровня липидных перекисей в сердце на третьей минуте, предшествующее его снижению к пятой, свидетельствует о различиях в системах, осуществляющих перекисное окисление мозга и сердца.

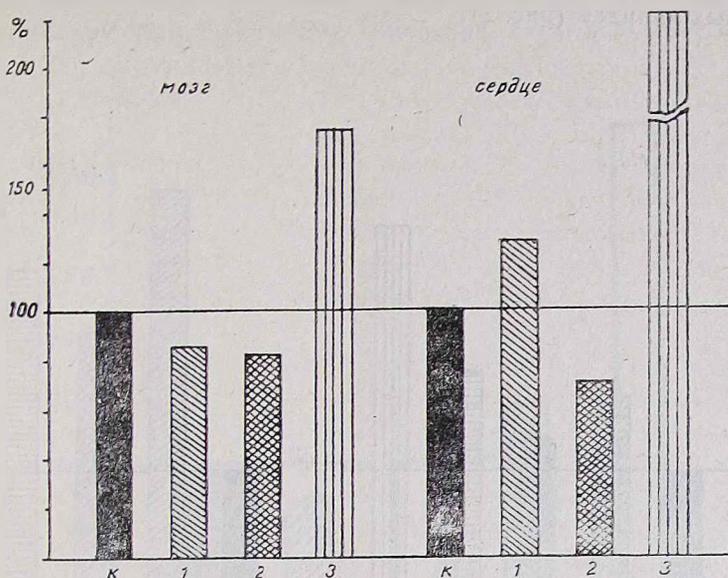


Рис. 1. Влияние гидрокортизона на перекисное окисление липидов мозга и сердца intactных крыс через 3, 5 и 60 мин после его введения. К—контроль; 1—3 мин действия гидрокортизона; 2—5 мин; 3—60 мин.

Обращает на себя внимание способность гидрокортизона потенцировать рост липидных перекисей. Имеющиеся в литературе данные [3, 5, 7, 10, 11] в основном относятся к способности гидрокортизона подавлять ПОЛ, стабилизируя биомембраны. Возможно, это связано с тем, что эксперименты в этих случаях проводились в модельных системах, и не было изучено его пролонгированное действие.

Существование собственных ритмических колебаний концентраций гидрокортизона в крови intactных животных, а также резкое рефлекторное снижение его количества вследствие угнетения адренокортикальной системы, непременно следующее за повышением концентрации гидрокортизона в крови [2], не может не повлиять на процесс перекисного окисления. Не исключено, что наблюдаемое нами повышение ПОЛ и является следствием подобного резкого уменьшения содержания гидрокортизона.

При введении крысам, предварительно подвергнутым иммобилизационному стрессу, гидрокортизона, последний ингибировал вызванный стрессом прирост липидной пероксидации (рис. 2), что также наиболее отчетливо проявлялось в сердце.

Более длительное введение гидрокортизона (в течение 5 дней) приводит к возрастанию уровня липидных перекисей, который еще более

возрастает после двукратной иммобилизации (рис. 2). На основании этих данных можно считать, что гидрокортизон при длительном его употреблении приводит к большей стрессуемости организма. Однако разовое его введение на фоне уже имеющегося стрессового состояния оказывает некоторое подавляющее действие, снижая уровень перекисированных липидов (рис. 2).

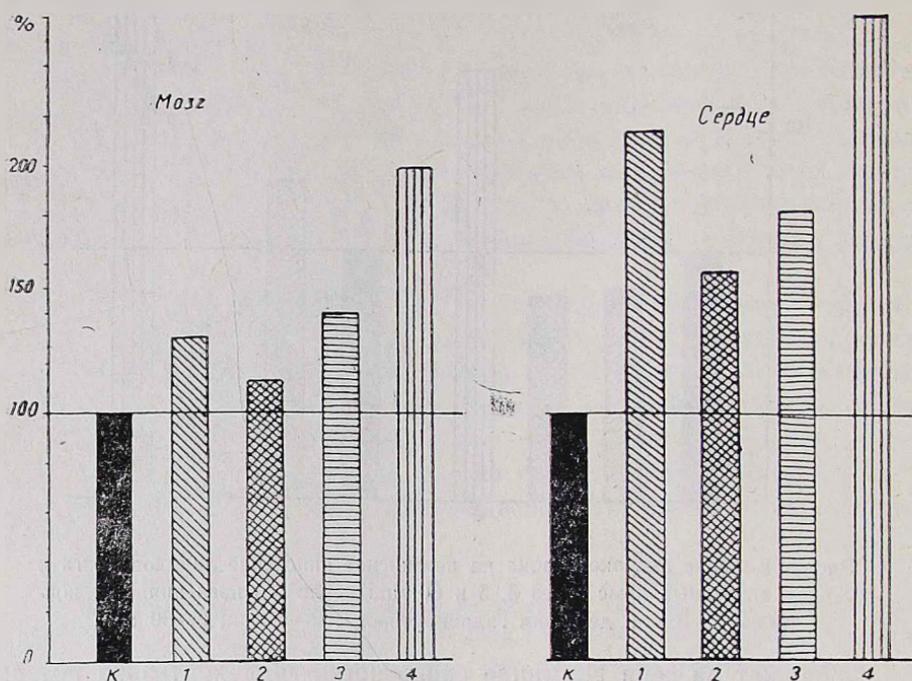


Рис. 2. Совместное влияние гидрокортизона и иммобилизационного стресса. К—контроль; 1—двукратная иммобилизация; 2—двукратная иммобилизация+гидрокортизон; 3—пятикратное введение гидрокортизона; 4—пятикратное введение гидрокортизона+двукратная иммобилизация.

Если введение гидрокортизона приводило к увеличению лабильности реакции ПОЛ, то у адреналэктомированных животных с пониженным содержанием гидрокортизона реакция ПОЛ на внешнее воздействие была ослаблена (рис. 3).

Так, в мозге под воздействием иммобилизационного стресса достоверных изменений уровня липидной перекисидации не происходило. В сердце же стресс вызывает повышение содержания липидных перекисей примерно на 80%, что значительно меньше, чем у интактных крыс, где прирост составляет 220% (рис. 2). Ослабление ПОЛ при удалении надпочечников показано и Гукасовым с соавт. [3] хемолуминесцентным методом.

Эксперименты на адреналэктомированных крысах еще раз подтвердили, что механизмы, контролирующие уровень липидной перекисидации в мозге и сердце, неодинаковы. Реакции перекисления липидов в

мозге находятся, видимо, под большим контролем надпочечниковых гормонов, нежели в сердце.

Некоторое повышение уровня липидной пероксидации в сердце адrenaлэктомированных животных может быть либо последствием послеоперационного стресса, либо обусловлено некоторым дисбалансом систем, контролирующих ПОЛ. Эти изменения, возможно, связаны с на-

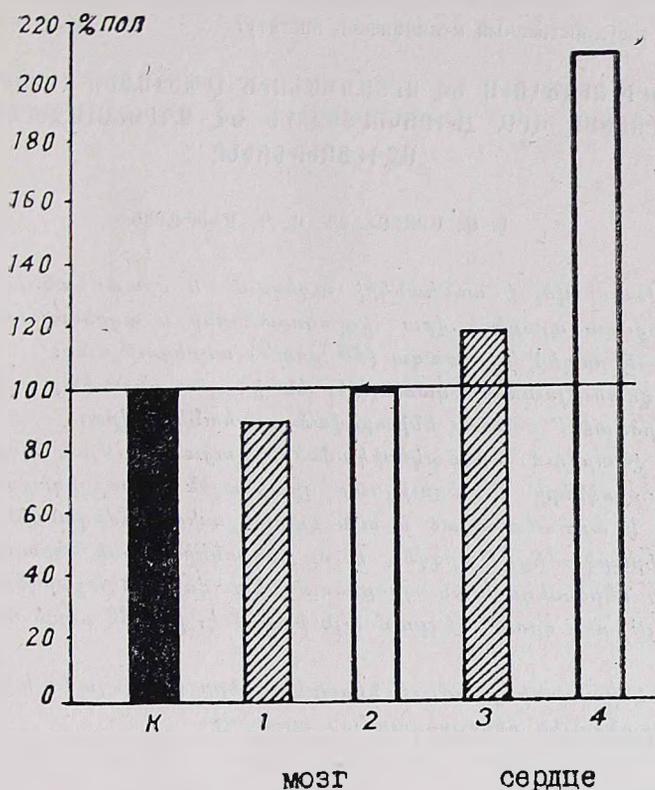


Рис. 3. Уровень липидных перекисей в мозге и сердце адrenaлэктомированных и стрессированных крыс. 1, 3—адrenaлэктомия; 2, 4—адrenaлэктомия+стресс.

рушением кислородного баланса в организме при удалении надпочечников, приводящим к развитию гипоксии [4], а также низкой активностью микросомальной цитохром-с-редуктазы [12]. Возможно, что релаксация пероксидации у адrenaлэктомированных животных при стрессе обусловлена и модификацией липолитических процессов организма в отсутствие гормонов, вырабатываемых надпочечниками и контролирующими липолиз. Известно, что адrenaлин обладает свойством резко повышать количество НЭЖК [8] и фосфолипидов [9]. Гидрокортизон *in vivo* вызывает умеренную гиперлипидемию с повышением в крови фосфолипидов и триглицеридов, в ранние же сроки введения он ингибирует синтез жирных кислот [6]. Эти данные не противоречат

наблюдаемому нами снижению уровня ПОЛ в ранние сроки введения гидрокортизона и повышению его в более отдаленные (через 1 час).

На основании приведенных данных, можно полагать, что, несмотря на хорошо известное антистрессорное действие гидрокортизона, употребление его в больших дозах может привести к обратному эффекту. Последнее, видимо, имеет место при длительном или сильном действии стрессора.

Ереванский государственный медицинский институт

Поступило 20.II 1981 г.

ԱՌՆԵՏՆԵՐԻ ՌԻՂԵՂՈՒՄ ԵՎ ՍՐՏԱՄԿԱՆՈՒՄ ԼԻՊԻԴԱՅԻՆ ԳԵՐՕՔՍԻԴԱՑՄԱՆ ՊՐՈՑԵՍԻ ՎՐԱ ՀԻԳՐՈԿՈՐՏԻՉՈՆԻ ԵՎ ԱԴՐԵՆԱԼԱԶԵԿՏՐՈՄԱՆ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ

Է. Ա. ԱՐԱՐԱՏՅԱՆ, Վ. Գ. ՄԽԻԹԱՐՅԱՆ

Ուսումնասիրվել է առնետների ուղեղում և սրտամկանում լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսի վրա հիգրոկորտիզոնի և ադրենալազեկրծման մոտակա (3—5 րոպե) և հետագա (60 րոպե) ազդեցությունը:

Հետազոտությունները կատարվել են ինչպես ինտակտ, այնպես էլ ադրենալազեկրծված և ստրեսի ենթարկված առնետների վրա:

Ցույց է տրվում, որ մակերիկամների բացակայության պայմանում արտաքին ազդակների ազդեցությունը լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսի վրա թույլ է արտահայտված և այն զգալի չափով ուժեղանում է հիգրոկորտիզոնի ներարկումից: Պարզվել է, որ հիգրոկորտիզոնի ներարկումից հետո լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսում նկատվող տեղաշարժերն ունեն երկփուլ բնույթ, ընդ որում, սկզբում այն իջնում է, իսկ 60 րոպե հետո բարձրանում:

Հիգրոկորտիզոնի բազմիցս ներարկումները (5 անգամ) խիստ ուժեղացնում են լիպիդային գերօքսիդացման պրոցեսը:

THE INFLUENCE OF HYDROCORTISONE AND ADRENALECTOMY ON THE PROCESS OF LIPID PEROXIDATION IN RAT HEART AND BRAIN

E. A. ARARATIAN, V. G. MKHITARIAN

The hydrocortisone effect on lipid oxidation of intact rat brain and heart at different periods after its injection has been studied. It has been shown that under the absence of adrenal hormones the LP reaction to the external stresses is strongly weakened whereas the hydrocortisone significantly intensifies it.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Араратян Э. А., Мхитарян В. Г. Биолог. ж. Армении (в печати).
2. Виру А. Успехи соврем. биологии, 87, 2, 271, 1979.
3. Гукасов В. М., Сергеев Т. В. и др. Бюлл. эксп. биол. и мед., 78, 11, 54—57, 1974.

4. Маркова О. О., Давидов О. и др. Физиол. ж. СССР, 20, 6, 818—820, 1974.
5. Саксонов Н. П. Радиобиология, 18, 12, 262—265, 1978.
6. Титов В. Н., Пицин Д. Г., Федорова М. П. Биохимия, 43, 11, 1092—2010, 1978.
9. Don H. N., Ruhmann-Wennhold A. J. Clin Endocrin. metab., 46 (1), 702—705, 1978.
8. Aenill V., Lader M. H. and al. Clin. Sci. and Mol. Med., 53, 3, 227—232, 1977.
9. Hadjivanova N. B. Докл. Болг. АН, 31, 5, 613—622, 1978.
10. Moose M. N. Cell and Tissue Res., 175, 5, 279—287, 1976.
11. Rana R. S., Munkres K. D. Mech. Ageing dev. 7 (4), 241—272, 1978.
12. Ruhmann-Wennhold A., Don N. H. Metabolism, 27, 9, 1013—1022, 1978.