

О ЗНАЧИМОСТИ АКТИВНОСТИ β -АДРЕНОРЕАКТИВНЫХ СИСТЕМ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ МОЗГА В РЕГУЛЯЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИПИДОВ КРОВИ ПРИ ГИПЕРТЕРМИИ

*Висмонт Ф. И., Жадан С. А., Абакумова Т. В., Яковлев Ф. Д., Шуляк Е. В.,
Шестель И. В.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. Известно, что адренореактивные системы гипоталамической области мозга в условиях действия на организм чрезвычайных раздражителей оказывают выраженное влияние на все процессы жизнедеятельности [1, 2]. Однако их роль в регуляции содержания холестерина (ХС) липопротеидов (ЛП) и уровня свободных жирных кислот (СЖК) крови в условиях гипертермии до сих пор остается не выясненной. Установлено, что развитие гипертермии, вызванной перегревом животных, сопровождается снижением уровня СЖК, содержания ХС ЛПВП и ХС суммарной фракции ЛПОНП и ЛПНП в плазме крови, концентрации норадреналина (НА) в гипоталамусе и увеличением скорости его оборота. Центральное действие α -адреномиметиков клофелина (10 мкг) и мезатона (40 мкг) сопровождается повышением содержания ХС ЛПВП, уровня СЖК плазмы крови и снижением ректальной температуры. Напротив, введение в желудочки мозга β -адреномиметика изопротеренола в дозе 10 мкг приводит к снижению в крови содержания ХС ЛПВП, уровня СЖК и к повышению температуры тела. Перегревание крыс в условиях блокады центральных α -адренорецепторов феноксibenзамином (50 мкг на крысу) в дозе, которая существенно не отражалась на изучаемых показателях у контрольных животных, сопровождалось более выраженным снижением уровня СЖК и концентрации ХС ЛПВП. Однако скорость нарастания ректальной температуры в этих условиях не изменялась. Центральное действие β -адреноблокатора пропранолола (50 мкг) устраняло влияние перегрева на содержание ХС ЛП и уровень СЖК в плазме крови и способствовало развитию гипертермии. Результаты выполненных исследований дают основание полагать, что активность β -адренореактивных систем гипоталамической области мозга имеет значимость в развитии изменений содержания липидов крови при гипертермии и приспособлении организма к воздействию высокой внешней температуры.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов, свободные жирные кислоты, адренореактивные системы гипоталамической области мозга, гипертермия.

Введение. Всестороннее изучение процессов поддержания жизнедеятельности при гипертермии – важная задача современной биологии и медицины.

Ее решению несомненно должно способствовать исследование особенностей обмена сложных липидов крови и механизмов их регуляции в этих условиях.

Многими исследователями показано, что адренореактивные системы гипоталамуса в условиях действия на организм чрезвычайных раздражителей оказывают выраженное влияние на все процессы жизнедеятельности [1, 2]. Однако их роль в регуляции содержания холестерина (ХС) липопротеидов (ЛП) и уровня свободных жирных кислот (СЖК) крови в условиях повышения

температуры тела и возможности регуляции обмена сложных липидов и уровня СЖК в крови путем воздействия фармакологическими средствами на функциональное состояние адренореактивных систем слабо изучены.

Цель работы – выяснение значимости активности адренореактивных систем гипоталамической области мозга в регуляции содержания ХС ЛП и уровня СЖК в крови у крыс при гипертермии.

Материалы и методы. Опыты выполнены на ненаркотизированных беспородных белых крысах обоего пола массой 160–180 г. Для создания известной экспериментальной модели гипертермии животных подвергали воздействию внешнего тепла в суховоздушной термокамере при температуре воздуха 40–42 °С. Через 15, 30 и 60 минут воздействия высокой внешней температуры животных декапитировали.

Митохондрии печени выделяли методом дифференциального центрифугирования при охлаждении в трис-сахарозной среде. Уровень СЖК в крови определяли по методу K. Falholf et al. [3]. ЛПВП получали после выделения из плазмы крови ЛПОНП + ЛПНП. Из полученных фракций липопротеидов экстрагировали липиды и определяли суммарный холестерин (ХС), используя реакцию Либермана–Бурхардта.

Гипоталамус извлекали при температуре 0–4 °С. Скорость оборота норадреналина (НА) в нем исследовали с применением ингибитора синтеза катехоламинов α -метил-п-тирозина (250 мг/кг, внутривенно, время действия – 12 ч) и ингибитора распада НА паргиллина (75 мг/кг, внутривенно, время действия – 30 минут). На фоне действия ингибиторов изучали влияние кратковременного перегрева организма на содержание НА в гипоталамусе. Содержание НА определяли флуориметрическим методом, описанным R. Laverty, K. Taylor [4]. Потребление животными кислорода определяли камерным способом (методом Мирапольского, описанным О. Н. Елизаровой) [5].

Для решения поставленных задач использовали методы возбуждения и блокады центральных адренореактивных систем фармакологическими средствами. С этой целью были использованы: α -адреномиметики (битартрат моногидрат l-норадреналина, клофелин и мезатон), β -адреномиметик (битартрат дигидрат изопротеренола), α -адреноблокатор (феноксibenзамин), β -адреноблокатор (пропранол). Все вещества вводили в виде растворов в апиогенной дистиллированной воде в правый боковой желудочек мозга в объеме, не превышающем 20 мкл. Инъекции блокаторов

проводили за 15 мин до начала перегрева. Глубокую температуру тела (ректальную) измеряли электротермометром ТПЭМ-1.

Все полученные данные обработаны методами вариационной биологической статистики с помощью критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что развитие гипертермии, вызванной кратковременным перегревом крыс в термокамере, сопровождалось повышением ректальной температуры (на 2,6 °С через 15 минут и на 2,8 °С через 30 минут) и значительными изменениями содержания ХС ЛП плазмы крови, которым сопутствуют сдвиги уровня СЖК (рисунок 1).

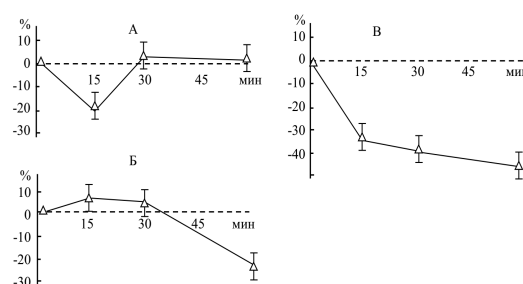


Рисунок 1 – Изменение содержания СЖК и холестерина в липопротеидах плазмы крови крыс в условиях гипертермии (% к исходному): А – холестерина в ЛПО + ЛПП; Б – холестерина в ЛПО + ЛПП; В – СЖК в плазме. По абсциссе – время воздействия внешней температуры (мин)

Уровень СЖК в крови животных через 15 минут температурного воздействия, снижался на 31,6 % и оставался низким в течение всего периода исследования (1 ч). Содержание ХС ЛПВП в условиях гипертермии также снижалось (на 21,6 % через 15 минут), однако этот показатель очень скоро (к 30-й минуте) возвращался к исходному значению.

Концентрация ХС суммарной фракции ЛПО + ЛПП уменьшалась (на 22,7 %), если перегревание длилось 60 минут.

Наряду со сдвигами в содержании липидов крови в течение первых 30 минут теплового воздействия понижается концентрация НА в гипоталамусе, возвращаясь затем (60-я минута) к исходному значению. Что касается конкретных причин, приводящих к уменьшению содержания НА в гипоталамической области мозга при гипертермии, то опыты показали, что данное уменьшение происходит значительно быстрее, если этот фактор действует в условиях угнетения синтеза катехоламинов α -метил-п-тирозином. Предположение о повышении скорости оборота НА при

гипертермии подтвердилось результатами экспериментов с использованием ингибитора распада НА паргилина.

При этом развитие гипертермии сопровождалось более значительным нарастанием концентрации НА. Так, в результате острого перегревания животных в течение 15 минут скорость синтеза НА в гипоталамусе увеличивалась на 24 %, а скорость высвобождения – на 23 %.

Введение в боковые желудочки мозга водного раствора НА в дозе 10 мкг приводило к повышению концентрации ХС ЛПВП и уровня

СЖК в крови. Так, содержание ХС ЛПВП увеличивалось уже через 15 и 30 минут после инъекции соответственно на 14,1 и 15,6 %, а уровень СЖК – на 53,3 и 42,0 %.

Центральное действие НА в дозе 20 мкг через 30 минут после инъекции приводило к увеличению содержания ХС ЛПВП на 22,9 %, снижению концентрации ХС ЛПОНП + ЛПНП на 20,5 %, уровня СЖК на 45,1 % и потребления животными кислорода на 49,0 %. Температура тела снижалась на 1,0 °С через 15 минут.

Таблица 1 – Изменение содержания ХС ЛПВП, суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП, уровня СЖК плазмы крови и температуры тела после введения в желудочки мозга крыс клофелина (10 мкг)

Группа животных	Статистический показатель	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	СЖК, мкэкв/л	Температура тела, °С
1. Контроль (интактные животные)	$M \pm m$	$0,96 \pm 0,21$	$0,42 \pm 0,011$	$312 \pm 18,6$	$36,6 \pm 0,05$
2. Контроль (введение бидистиллированной воды) 15 минут	$M \pm m$ P_{2-1}	$0,95 \pm 0,038$ $>0,05$	$0,41 \pm 0,014$ $>0,05$	$374 \pm 33,2$ $>0,05$	$36,4 \pm 0,10$ $>0,05$
3. Контроль (введение бидистиллированной воды) 30 минут	$M \pm m$ P_{3-1}	$0,96 \pm 0,031$ $>0,05$	$0,43 \pm 0,017$ $>0,05$	$446 \pm 19,9$ $<0,001$	$36,7 \pm 0,08$ $>0,05$
4. Введение клофелина 15 минут	$M \pm m$ P_{4-2}	$1,10 \pm 0,036$ $<0,05$	$0,41 \pm 0,015$ $>0,05$	$531 \pm 33,3$ $<0,001$	$34,7 \pm 0,16$ $<0,001$
5. Введение клофелина 30 минут	$M \pm m$ P_{5-3}	$1,12 \pm 0,034$ $<0,05$	$0,43 \pm 0,016$ $>0,05$	$760 \pm 26,0$ $<0,001$	$33,8 \pm 0,06$ $<0,001$

Примечание: n = 8

Таблица 2 – Изменение содержания ХС ЛПВП, суммарной фракции ЛПОНП + ЛПНП, уровня СЖК плазмы крови и температуры тела после введения в желудочки мозга крыс изопротеренола (10 мкг)

Группа животных	Статистический показатель	Холестерин ЛПВП, ммоль/л	Холестерин ЛПОНП + ЛПНП, ммоль/л	СЖК, мкэкв/л	Температура тела, °С
1. Контроль (интактные животные)	$M \pm t$	$0,94 \pm 0,035$	$0,41 \pm 0,016$	$358 \pm 14,6$	$36,4 \pm 0,10$
2. Контроль (введение бидистиллированной воды) 15 минут	$M \pm t$ P_{2-1}	$0,93 \pm 0,031$ $>0,05$	$0,42 \pm 0,015$ $>0,05$	$422 \pm 19,3$ $<0,01$	$36,5 \pm 0,10$ $>0,05$
3. Контроль (введение бидистиллированной воды) 30 минут	$M \pm t$ P_{3-1}	$0,95 \pm 0,024$ $>0,05$	$0,41 \pm 0,012$ $>0,05$	$466 \pm 16,7$ $<0,001$	$36,6 \pm 0,15$ $>0,05$
4. Введение изопротеренола 15 минут	$M \pm t$ P_{4-2}	$0,80 \pm 0,041$ $<0,05$	$0,38 \pm 0,018$ $>0,05$	$308 \pm 15,3$ $<0,001$	$37,0 \pm 0,08$ $<0,01$
5. Введение изопротеренола 30 минут	$M \pm t$ P_{5-3}	$0,75 \pm 0,029$ $<0,001$	$0,38 \pm 0,017$ $>0,05$	$233 \pm 14,5$ $<0,001$	$37,3 \pm 0,10$ $<0,02$

Примечание: n = 8

Исходя из современных представлений о гетерогенности синапсов [6], были основания полагать, что НА в разных дозах неодинаково действует на α - и β -адренорецепторы, функциональное назначение которых в регуляции обмена ЛП в плазме крови различно.

Выявлено, что введение в желудочки мозга α -адреномиметиков клофелина (10 мкг), мезатона (40 мкг) приводят к повышению содержания ХС ЛПВП, уровня СЖК плазмы крови и снижению ректальной температуры (таблица 1). Напротив, введение изопротеренола в дозе 10 мкг сопровождается понижением содержания ХС ЛПВП, а также уровня СЖК в условиях слабого подъема температуры тела (таблица 2). Активация центральных β -адренорецепторов вызывала в первые

15 минут также понижение (на 66,3 %) количества потребляемого животными кислорода, в то время как введение клофелина или мезатона существенно не сказывалось на этом показателе.

Закключение. 1. Центральное действие блокатора β -адренорецептора пропранолола предупреждает возникновение сдвигов уровня свободных жирных кислот и содержания ХС ЛПВП в плазме крови – реакцию на кратковременное воздействие высокой внешней температуры.

2. По-видимому, активность β -адренореактивных систем гипоталамической области мозга имеет значимость в регуляции содержания липидов в крови при гипертермии и приспособлении организма к воздействию высокой внешней температуры.

Список цитированных источников

1. The role of the dorsal noradrenergic pathway of the brain (locus coeruleus) in the regulation of liver cytochrome P450 activity / M. Kot [et al.] // European Journal of Pharmacology. – 2015. – Vol. 751. – P. 34–41.
2. Гурин, В. Н. Центральные механизмы терморегуляции / В. Н. Гурин. – Минск : Беларусь, 1980. – 122 с.
3. Falholt, K. An easy colorimetric micromethod for routine determination of free fatty acids in plasma / K. Falholt, B. Lund, W. Falholt // Clinica Chimica Acta. – 1973. – Vol. 46, N 1. – P. 405–411.
4. Laverty, R. The fluorometric assay of catecholamines and related compounds / R. Laverty, K. Taylor // Analytical Biochemistry. – 1968. – Vol. 22, N 2. – P. 269–279.
5. Елизарова, О. Н. Определение пороговых доз промышленных ядов при пероральном введении / О. Н. Елизарова. – Москва : Медгиз, 1962. – 174 с.
6. Глебов, Р. Н. Функциональная биохимия синапсов / Р. Н. Глебов, Г. Н. Крыжановский. – Москва : Медицина, 1978. – 328 с.

On the significance of the activity of β -adrenoreactive systems of the brain hypothalamic area in the regulation of blood lipid contents during hyperthermia

*Vismont F. I., Zhadan S. A., Abakumova T. V., Yakovlev F. D., Shulyak E. V., Shestel I. V.
Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The purpose of the study was to determine the significance of the hypothalamic adrenoreactive systems activity in the regulation of lipoprotein cholesterol level and the level of free fatty acids in the blood of rats with hyperthermia.

It was established that the activity of β -adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain is important in the regulation of lipid levels in the blood during hyperthermia and the body's adaptation to high external temperatures.

Keywords: lipoprotein cholesterol, free fatty acids, adrenoreactive systems of the hypothalamic region of the brain, hyperthermia.

Поступила 05.06.2024