

<https://doi.org/10.3176/biol.1980.4.02>

Хейно АЙНСОН, Эва АЙНСОН

УДК 591.415; 612.42; 612.423

ЗАВИСИМОСТЬ ДИНАМИКИ ТРАНСКАПИЛЛЯРНОГО ОБМЕНА БЕЛКОВ ОТ ЭКЗОГЕННОГО СЕРОТОНИНА

С каждым годом все больше расширяется изучение участия серотонина в управлении деятельности организма (Курский, Бакшеев, 1974; Науменко, Попова, 1975). Однако проблема его физиологического или патологического действия на процессы транскапиллярного обмена еще далека от разрешения (Vogel, 1972; Carter и др., 1974; Миннебаев, Минусев, 1973; Velkov, Lolov, 1976). В настоящее время мало известно о влиянии больших количеств экзогенного серотонина на циркуляторный гомеостаз белков и жидкости, хотя, по сообщению Т. Х. Хинрикуса (1977), в последние годы появились работы о применении значительных доз серотонина при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. В настоящем сообщении предпринята попытка выявить причины изменений, вызванных введением значительной дозы серотонина, в транскапиллярном обмене белков лимфологическими методами исследования.

Материал и методика

Опыты проводили на 8 клинически здоровых чистопородных баранах 1,5-годовалого возраста со средним весом тела около 50 кг. За сутки до начала опытов животным был наложен экстракорпоральный лимфo-венозный анастомоз между грудным лимфатическим протоком и яремной веной, а в поперечный шейный лимфатический ствол введена закрывающаяся канюля. Во время опытов животных держали без корма в индивидуальных боксах. Пробы лимфы и крови брали перед внутривенным введением 500 мкг серотонина (6 мл 1%-ного раствора серотонина в физиологическом растворе поваренной соли) и через 1/2, 2, 4 и 6 ч после этого.

Определяли: количество вытекающей из грудного протока и шейного ствола лимфы (мл/мин), гематокрит крови, общий белок (рефрактометрически) и белковые фракции лимфы и крови (с помощью бумажного электрофореза). На основании полученных данных высчитали: белковый коэффициент (A/G) лимфы и крови, а также коэффициенты проницаемости кровеносных капилляров для белков (R), константу избирательной проницаемости кровеносных капилляров (S), показатели диффузионно-фильтрационной транспортной мощности кровеносных капилляров (KG) и площади функционирующих кровеносных капилляров (G), а также количество поступающих с лимфой в кровообращение белков (H).

Результаты исследований

Опыты показали, что внутривенное введение использованной нами дозы серотонина вызывает в показателях транкапиллярного обмена белков определенные изменения. Наиболее значительными из них были следующие: 1. Снижение скорости лимфооттока из шейного ствола ($P < 0,001$), при этом скорость оттока лимфы из грудного протока изменялась лишь незначительно (табл. 1). 2. Снижение количества транспортируемых с лимфой в кровообращение белков (табл. 2). Если на основании данных исследования лимфы грудного протока это было наиболее заметным по отношению к β - и γ -глобулинам, то снижение количества транспортируемых шейной лимфой белков было существенным для всех фракций белков без исключения. Наибольшее снижение ($P < 0,001$) при этом отмечалось на второй час опытов. 3. Разнонаправленность изменений R . Наиболее значительными из них были увеличение R для α - и β -глобулинов и снижение его для γ -глобулинов и альбуминов (табл. 3). 4. Увеличение ($P < 0,01$) S в области пищеварительного тракта (табл. 3). 5. Уменьшение G — наиболее значительное ($P < 0,001$) для капилляров в области шеи, чем в органах пищеварения

Таблица 1

Динамика изменений белкового коэффициента (A/G), гематокрита крови и скорости лимфотока под действием серотонина (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препарата, ч			
	$1/2$	2	4	6
A/G :				
крови	98	111	123*	102
грудной лимфы	94	110	106	98
шейной лимфы	120*	95	80*	85
гематокрит крови	129*	119	116	100
Лимфоток:				
грудной лимфы	90	94	94	97
шейной лимфы	50*	50*	75*	100

* Уровень значимости $P \leq 0,05$.

Таблица 2

Динамика изменений количества поступающих с лимфой в кровообращение белков (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препарата, ч							
	$1/2$	2	4	9	$1/2$	2	4	6
	В грудной лимфе				В шейной лимфе			
Общий белок	85	88	86	87	50*	47*	69*	94
Альбумины	83	96	94	98	55*	45*	57*	81
α -глобулины	95	95	85	100	43*	52*	90	133*
β -глобулины	83	78*	83	100	52*	52*	96	100
γ -глобулины	90	60*	86	90	46*	43*	60*	85

* Уровень значимости $P \leq 0,05$.

Таблица 3

Динамика изменений показателей транкапиллярного обмена белков под действием серотонина (по сравнению с первоначальным уровнем), %

Показатель	Время после введения препарата, ч							
	1/2	2	4	6	1/2	2	4	6
	В грудной лимфе				В шейной лимфе			
R:								
общего белка	93	94	93	94	98	92	92	97
альбуминов	94	98	92	111	115	85	71*	90
α-глобулинов	107	127*	114	113	87	128*	147*	143*
β-глобулинов	86	79*	122*	126*	101	103	177*	118
γ-глобулинов	104	63*	92	95	96	86	79*	87
S	89	156*	121*	98	119	99	90	101
G	79*	84	82	87	49*	46*	68*	98
KG	73*	76*	80	82	48*	41*	62*	90

* Уровень значимости $P \leq 0,05$.

(табл. 3). 6. Существенное снижение *KG* кровеносных капилляров — наиболее резко выраженное для капилляров в области шеи ($P < 0,001$). При этом снижение *KG* было несколько больше уменьшения *G* (табл. 3).

Обсуждение результатов

При введении серотонина в дозе 500 $\mu\text{г/кг}$, которую следует считать для овец высокой, скорость тока лимфы уменьшается. При этом в первую очередь замедляется ток периферической лимфы. Поскольку в качестве последней нами изучалась лимфа шейного лимфатического ствола, то невольно возникает предположение о действии изменений, вызванных введением серотонина, в функциональном состоянии ткани головного мозга на ток, а также состав шейной лимфы (Zoltán и др., 1964).

Следует отметить, что существенное увеличение концентрации отдельных белковых фракций (α - и β -глобулинов) наблюдалось лишь в шейной лимфе. В большинстве случаев концентрация белков снижалась или оставалась без существенных изменений. При этом заслуживает внимания значительное снижение в шейной лимфе альбуминов и γ -глобулинов (соответственно до 76 и 79% от исходного уровня), что свидетельствует о недостаточности лимфогенной резорбции и элективной задержке этих фракций в экстравазальном пространстве головного мозга (Курочкин, Лишманов, 1977). Снижение в лимфе концентрации белков и замедление скорости лимфотока обусловили в наших опытах уменьшение количества поступающих с лимфой в кровообращение белков. Особенно значительно и продолжительно это наблюдалось у белков шейной лимфы, транспортируемое количество которых зачастую сокращалось более, чем на половину (табл. 3). Однако в подавляющем большинстве случаев это не вызывало заметного снижения концентрации белков в крови. Лишь общее сокращение транспорта белков с грудной и шейной лимфой на 2 ч опытов вызвало через 4 ч в крови более значительное снижение концентрации β -глобулинов (до 70% от исходного уровня).

По данным определения гематокрита крови введение серотонина вызывало сгущение крови. Поскольку количество поступающей по шейному стволу в кровообращение лимфы несравнимо меньше количества лимфы из грудного протока, а последнее относительно мало изменяется, то не представляется возможным объяснить увеличение гематокрита крови одним лишь уменьшением количества поступающей в кровяное русло лимфы. Более вероятными причинами, на наш взгляд, являются интенсификация выброса из депо эритроцитов или же их набухание под влиянием серотонина.

Из опытов видно, что действие серотонина отразилось на коэффициенте проницаемости кровеносных капилляров (R) неодинаково. Если, например, в области пищеварительного тракта, а особенно в области шеи, R по отношению к α - и β -глобулинам в ходе опыта увеличивался, то для γ -глобулинов он снижался (табл. 3). Эти изменения были больше обусловлены сдвигами в лимфе, чем в крови, и при этом представлены преимущественно в глобулиновой части белкового спектра. На основании этих данных можно говорить о действии серотонина, повышающем проницаемость кровеносных капилляров по отношению к α - и β -глобулинам. Вместе с тем результаты определения S показывают, что избирательность стенок кровеносных капилляров пищеварительного тракта по пропусканию разных белков в этих условиях значительно повышается, а в области шеи и головы остается без существенных изменений (табл. 3). При повышении селективности стенок кровеносных капилляров в органах брюшной полости в первую очередь лимитируется выход из капилляров наиболее крупномолекулярных белков.

Результаты опытов позволяют предполагать, что экзогенный серотонин в количестве 500 $\mu\text{g/kg}$ не оказывает существенного влияния на интенсивность синтеза альбуминов в печени у овец и их перемещения из кровеносных капилляров в интерстицию, а оттуда в лимфатические пути. Невыясненной остается причина более значительных изменений в количестве транспортируемых шейной лимфой альбуминов. Нам кажется, что не следует исключать возможности интенсификации катаболизма альбуминов в тканях, где происходит образование шейной лимфы. Возможно, что включенные в эти клетки альбумины поступают во вторичные лизосомы, где гидролизуются в аминокислоты (Ehgenreich, Cohn, 1967). Не исключено также, что высокие дозы серотонина тормозят выброс γ -глобулинов из лимфатических узлов в лимфоток и синтез их клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

Данные по A/G свидетельствуют о значительности переустройства равновесия между мелко- и грубодисперсными фракциями белка в крови и шейной лимфе. За исключением значения в первых пробах, A/G лимфы шейного ствола был ниже, а крови — выше первоначального уровня.

Нельзя не отметить снижения показателей G и KG , которые в области шеи и головы были значительно выше, чем в органах брюшной полости. Следует иметь в виду, что снижение диффузионно-фильтрационной транспортной мощности кровеносных капилляров было при этом больше уменьшения их функционирующей площади. Эти данные имеют немаловажное значение для характеристики функционального состояния венозного участка микроциркуляторного русла и позволяют считать, что в изменениях интенсивности трансапиллярного обмена белков под воздействием поступающего в организм большого количества серотонина важную роль играют именно качественные сдвиги в функциональном состоянии стенок кровеносных капилляров. С понижением диффузионно-фильтрационной транспортной мощности последних повы-

шается их селективность в отношении пропускания белковых молекул разных размеров.

На основании приведенных данных следует заключить, что внутривенное введение 500 $\mu\text{g/kg}$ серотонина вызывает у овец резкое замедление процессов периферического лимфообразования и значительно меньше влияет на их интенсивность в органах брюшной полости. Возможно, что это связано с высоким содержанием в печени овец моноаминоксидазы, быстро осуществляющей дезаминирование введенного серотонина. Не исключено также, что определенную роль при этом играет действие серотонина на ферментовыделительную функцию поджелудочной железы (Теэсалу, 1975; Хинрикус, 1978). Мы полагаем, что тормозящее действие высокой дозы серотонина в наших опытах на процессы периферического лимфообразования и трансапиллярного обмена во многом обусловлено ее действием на сосудистый тонус, проницаемость гемолимфатического барьера и резорбтивную способность стенок начальных лимфатических сосудов. Представленные нами данные позволяют, как мы полагаем, считать, что имеющиеся в литературе весьма разноречивые сообщения о влиянии серотонина на трансапиллярный обмен и лимфообразование (Shim и др., 1961; Lewis, Winsey, 1969 и др.) обусловлены главным образом различиями в количестве использованного экзогенного серотонина и местами исследования этих процессов.

ЛИТЕРАТУРА

- Курский М. Д., Бакшеев Н. С. Биохимические основы механизма действия серотонина. Киев, 1974.
- Курочкин В. И., Лишманов Ю. Б. Пропердин и белковый состав лимфы и крови при реанимации. — Бюл. экспер. биол. и медицины, 1977, **84**, 24—26.
- Миннебаев М. М., Микусев Ю. Е. Динамика лактатдегидрогеназы и серотонина в лимфе и крови при экспериментальном остром воспалении брюшины. — В кн.: Острый перитонит. Казань, 1973, 68—74.
- Науменко Е. В., Попова Н. К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск, 1975.
- Теэсалу С., Хинрикус Т. Влияние серотонина и гистамина на секреторную деятельность поджелудочной железы. — В кн.: Исследования по гастроэнтерологии. Таллин, 1972, 22—25.
- Хинрикус Т. Влияние серотонина на экзокреторную функцию поджелудочной железы кролика. — В кн.: Достижения биофармации, экспериментальной и клинической фармакологии. Каунас, 1977, 93—95.
- Carter, R. D., Joyner, W. L., Renkin, E. M. Effects of histamine and some other substances on molecular selectivity of the capillary wall to plasma proteins and dextran. — *Microvascular Res.*, 1974, **7**, 31—48.
- Ehrenreich, B. A., Cohn, Z. A. The uptake and digestion of iodinated human serum albumin by macrophages *in vitro*. — *J. Exp. Med.*, 1967, **126**, 941—958.
- Lewis, G. P., Winsey, N. J. P. The action of pharmacologically active substances on the flow and composition of cat hind-limb lymph. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1969, **35**, 337—338.
- Shim, W. K. T., Pollack, E. L., Drapanas, T. Effect of serotonin, epinephrine, histamine and hexamethonium on thoracic duct lymph. — *Amer. J. Physiol.*, 1961, **201**, 81—84.
- Velkov, Z., Lolov, R. The mechanism of serotonin effect on general and pulmonary hemodynamic. — *Acta med. Bulg.*, 1976, **4**, 61—71.
- Vogel, G. The pharmacology of the lymph and lymphatic system. — In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. Berlin—Heidelberg—New York, 1972, 363—404.
- Zoltán, T. Ö., Földi, M., Obál, F., Madarász, I. Die Wirkung der Unterbindung der Lymphgefäße und Lymphknoten des Halses auf das Zentralnervensystem. III. Mitteilung. — *Zschr. ges. exp. Med.*, 1964, **138**, 43—50.

Heino AINSON, Eva AINSON

VALKUDE TRANSKAPILLAARSE VAHETUSE DÜNAAMIKA SÖLTUVUS EKSOGEEENSEST SEROTONIINIST

Artikkel käsitleb serotoniini (500 $\mu\text{g/kg}$) toimet katseloomade (puhtatõulised 1,5-aastased jäärad) transkapillaarsele valguainevahetusele ja lümfimoodustumisprotsesside intensiivsusele. Katseandmed näitavad, et veenisisesi manustatud serotoniin aeglustab lümfivoolu eeskätt kaela lümfitüves ja vähendab olulisel määral lümfiga vereringlusse kantavate valkude hulka. Muutused rinnaajuha lümfis osas on vähem märgatavad. Serotoniini mõjul väheneb funktsioneerivate verekapillaaride pind ning nende difusiooni- ja filtratsioonivõime ning suureneb esmajoones seedekulgla verekapillaaride seinte selektiivsus nendest läbitungivate valgumolekulide suhtes. Autorite arvates etendavad need nähtused olulist osa nii valkude transkapillaarse vahetuse kui ka lümfis moodustumise aeglustumises.

Heino AINSON, Eva AINSON

DIE ABHÄNGIGKEIT DER DYNAMIK DES TRANSKAPILLAREN PROTEINAUSTAUSCHES VOM EXOGENEN SEROTONIN

Der vorliegende Artikel behandelt die durch das Serotonin (500 $\mu\text{g/kg}$) bewirkten Veränderungen im transkapillaren Austausch des Proteins im venösen Blut und in der Lymphe des Ductus thoracicus und Truncus cervicalis der Schafe.

Die Versuchsergebnisse haben gezeigt, daß die intravenöse Zuführung von Serotonin in erster Linie die Geschwindigkeit der Zervikallymphströmung und die Menge der mit der Lymphe in den Blutkreislauf transportierten Proteine vermindert. Dieses ist verbunden mit Veränderungen in der diffusion-filtrativen Transportkapazität und der selektiven Permeabilität der Blutkapillaren. Nach der Meinung der Verfasser führt das alles bei hohen Dosen des Serotonins zur Verlangsamung des transkapillaren Proteinaustausches und der peripheren Lymphbildungsprozesse.