

УДК 577.125

АКТИВАЦИЯ ЛИПОЛИЗА И КЕТОГЕНЕЗА В ОПУХОЛЕВОМ ОРГАНИЗМЕ КАК ОТРАЖЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССОРНОГО СОСТОЯНИЯ

ЧЕКУЛАЕВ В. А., ШЕЛЕПОВ В. П., ПАША-ЗАДЕ Г. Р.,
ШАПОТ В. С.

Для выявления особенностей метаболизма головного мозга в опухолевом организме исследовалось артерио-венозное (А-В) содержание глюкозы, ацетоацетата (Ац-Ац), β -оксипутирата (β -ОБ), неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в динамике роста асцитной гепатомы Зайделя (АГЗ) и солидной гепатомы 27 (Г-27). Сопоставление метаболического профиля здоровых голодающих крыс с таковым у сытых реципиентов АГЗ и Г-27 показало несостоятельность представления об анорексии как причине формирования нарушений углеводно-липидного обмена. Липолиз и кетогенез в опухолевом организме являются отражением индуцированного опухолью хронического стрессорного состояния. На всех сроках роста злокачественной опухоли наблюдалось поглощение β -ОБ и выделение Ац-Ац головным мозгом. Эти, по-видимому, сопряженные события связаны с частичным переключением метаболизма мозга на неуглеводные источники энергии. Кроме того на определенных этапах опухолевого роста регистрировалась активная ассимиляция мозгом НЭЖК. Установлены коррелятивные связи между А-В-разницей по глюкозе и содержанием Ац-Ац, а также между содержанием глюкозы и НЭЖК. Высказаны предположения, что основным регулятором метаболизма кетоновых тел является величина А-В-разницы по глюкозе и что анемия может выступать фактором, нарушающим сопряженность углеводного и липидного обменов в опухолевом организме, приводя к гиперлипемии и гиперкетонемии.

Усиленная мобилизация резервов гликогена печени и мышц, активированный процесс глюконеогенеза, ускоренная рециклизация глюкозы представляют собой наиболее характерные метаболические особенности опухолевого организма [1]. Совокупность этих нарушений свидетельствует о повышенном расходе глюкозы и о существовании в организме гипогликемического стресса, являющегося составной частью метаболического стресс-синдрома. В его формировании принимают участие все ткани организма.

Последствия неустраняемого гипогликемического стресса в первую очередь отразятся на функционировании головного мозга, являющегося одним из основных и облигатных потребителей глюкозы в организме. Известно, что до 70% всей глюкозы, поступающей с пищей, утилизируется этим органом, который составляет всего 2—2,5% от массы тела [2].

Ранее нами был обнаружен факт повышения резистентности головного мозга животных с опухолями к гипогликемии, индуцированной инсулином [3]. Наряду с этим было показано, что картина электроэнцефалограммы онкологических больных с нормогликемией существенно отличается от таковой у здоровых людей. Она частично нормализовалась как после введения гипертонического раствора глюкозы [4], так и при инъекции глюкагона, активирующего гликогенолиз [5]. Наблюдения клиницистов свидетельствуют о том, что у некоторых онкологических больных развиваются неврологические нарушения (астенизация, амнезия, ослабление вкусовых ощущений, ипохондрия, агрессивность) [6, 7]. Возможно, что подобные вторичные осложнения опосредованы нарушениями трофики головного мозга.

Частичная нормализация электроэнцефалограмм после введения глюкозы у онкологических больных свидетельствует о существовании гипогликемического стресса, а повышение резистентности мозга к гипогликемии у животных с опухолью может указывать на адаптивное переключе-

чение его метаболизма с исключительно углеводного типа обмена на утилизацию иных энергетических субстратов, в частности кетонových тел.

Исходя из сказанного, мы в настоящей работе предприняли попытку изучить некоторые особенности метаболизма мозга у животных в динамике роста опухоли.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на самцах белых беспородных крыс массой 120—170 г, которым перевивались гепатомы: быстрорастущая асцитная гепатома Зайделя (АГЗ) и медленно растущая солидная гепатома 27 (Г-27). АГЗ перевивалась внутрибрюшинно, а гепатома 27 подкожно в область спины, по общепринятой методике.

Животных с АГЗ исследовали на 1—5-й дни, а крыс с Г-27 — через каждые 5 дней после инокуляции опухоли.

Контролем служили сытые здоровые животные того же пола и массы. Состояние метаболического стресса моделировали у здоровых крыс, лишая их пищи (при неограниченном доступе к воде) в течение 1—5 суток. Особенности метаболизма головного мозга оценивали по изменению артерио-венозного (А-В) содержания глюкозы, неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК), ацетоацетата (Ац-Ац) и β -оксипутирата (β -ОБ).

Кровь для определения указанных метаболитов отбиралась под эфирным наркозом из вены *jagularis* и брюшной аорты.

Содержание кетонových тел (Ац-Ац и β -ОБ) в крови определяли по методу Нателсона [8]. Ацетоуксусную кислоту определяли как ацетон после ее декарбоксилирования в кислой среде и термостатирования пробы при 70° в течение 1 ч. Количество вытесненного и связанного 2%-ным раствором метабисульфита натрия ацетона определяли по реакции с салициловым альдегидом. Общее количество кетонových тел определяли после гемолиза крови, осаждения белков вольфрамовой кислотой и последующего окисления β -ОБ в Ац-Ац при помощи бихромата натрия.

Концентрацию β -ОБ выражали как разность между суммарным содержанием кетонových тел и количеством Ац-Ац, которые определяли в параллельных пробах.

Содержание НЭЖК в плазме крови определяли по методу Дюнкомба [9]. В качестве стандарта использовали пальмитиновую кислоту.

Содержание глюкозы в цельной крови определяли химическим способом с использованием неокуприна [10].

Результаты обрабатывали статистически, применяя стандартные программы для компьютера Hewlett-Packard 97 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Содержание глюкозы в артериальной крови у крыс с АГЗ колебалось, с максимумами на 1- и 4-е сутки роста опухоли и отчетливой гипогликемией на 5-й день (рис. 1б). Гипергликемия в артериальной крови на 1-е сутки может рассматриваться как результат стрессорной реакции на введение клеток АГЗ, опосредованное гиперсекрецией катехоламинов, индуцирующих расщепление гликогена. Повышение уровня глюкозы на 4-й день роста опухоли, по-видимому, отражает активированный катехоламинами и глюкагоном гликогенолиз в печени, а также ослабленный соматотропином и глюкостероидами транспорт глюкозы в ткани организма, повышенный уровень которых мы наблюдали ранее [11—13]. Катастрофическое снижение уровня глюкозы к 5-му дню после имплантации опухоли (60% от ее содержания у здоровых животных) является, по нашему мнению, суперпозицией нескольких причин: а) повышенного расхода глюкозы периферическими тканями организма вследствие тяжелой анемии [12]; б) выпадения глюконеогенетической функции печени и невозможности стимуляции этого процесса ни глюкагоном, ни глюкостероидами [1]. Определенный вклад в развитие гипогликемии, кроме перечисленных факторов, приносит и большая масса опухоли, выступающая как «ловушка» метаболитов.

Характер изменения уровня глюкозы в крови, оттекающей от головного мозга, подобен таковому в артериальной крови на всех этапах роста АГЗ, за исключением первых суток. А-В-разница в это время увеличивалась, и это можно считать косвенным указанием на усиление функционирования в условиях острого стресса всех структур головного мозга. Это подтверждается результатами радиоиммунологического определения некоторых гипотазарных гормонов, повышенный уровень которых мы обнаружили ранее [12]. В последующем А-В-разница уменьшалась и была минимальной на 2- и 5-е сутки после перевивки АГЗ.

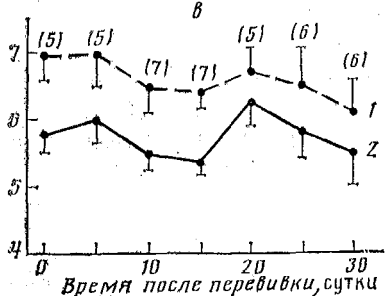
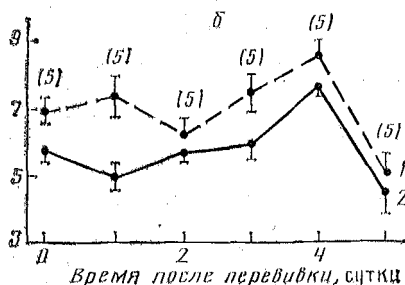
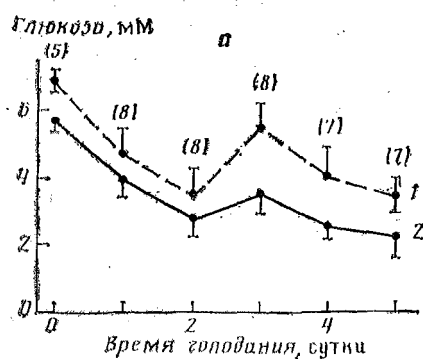


Рис. 1

Рис. 1. Динамика А-В-содержания глюкозы в крови у крыс: а — по мере голодания; б — по мере роста АГЗ; в — по мере роста Г-27. 1 — артериальная кровь, 2 — венозная кровь. В скобках над каждой точкой указано число использованных животных

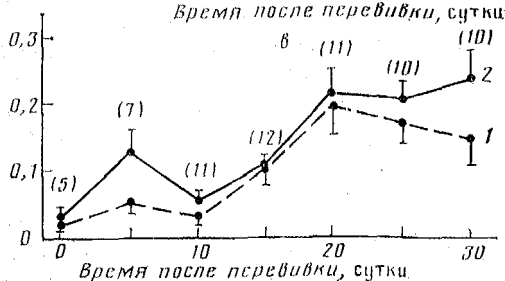
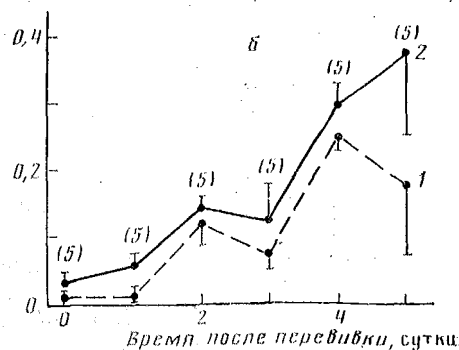
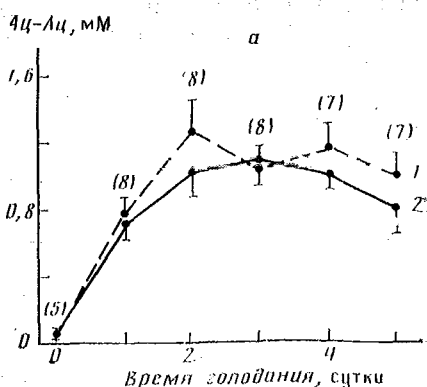


Рис. 2

Рис. 2. Динамика А-В-содержания Ац-Ац в крови у крыс: а — по мере голодания; б — по мере роста АГЗ; в — по мере роста Г-27. 1 — артериальная кровь, 2 — венозная. В скобках над каждой точкой указано число использованных животных

У крыс с Г-27 содержание глюкозы в артериальной крови практически не менялось в течение наблюдаемого периода, тогда как в крови, оттекающей от мозга, оно постоянно осциллировало (рис. 1в). Так, на 5-й день после перевивки опухоли поглощение глюкозы снижено в 1,5, а на 20-е сутки в 2,5 раза по сравнению с таковым у здоровых животных. У некоторых крыс А-В-разница по глюкозе в это время была отрицательной. Феномен отрицательной А-В-разницы, как правило, отмечался, на сроках, близких к терминальным, как у крыс с Г-27, так и у реципиентов АГЗ. Сходный феномен выделения головным мозгом глюкозы в венозное русло наблюдали и другие исследователи при торможении нервной деятельности у здоровых крыс [14].

Как и ожидалось, голодание здоровых животных приводило к гипогликемии, особенно резко выраженной на 2-е сутки лишения пищи. Содержание глюкозы в артериальной крови составляло при этом всего 45% от контрольных значений. Известно, что запасов гликогена в печени достаточно для покрытия потребности организма в глюкозе лишь на 8—12 ч голодания. Процесс же глюконеогенеза, как показано нами ра-

нее, в это время еще не стимулирован в достаточной степени [11]. Нормализации уровня глюкозы у этой группы животных так и не произошло (рис. 1а), хотя ее содержание несколько повышалось в последующие дни голодания. На всех сроках лишения пищи характер колебаний уровня глюкозы в венозной крови полностью подобен таковому в артериальной. Максимальное поглощение этого метаболита головным мозгом, составляющее 36—40% от концентрации глюкозы в артериальной крови, наблюдалось на третий день голодания.

Углеводный и липидный обмен в организме взаимосвязаны и их сопряжение осуществляется эндокринными перестройками. Особенности гормонального дисбаланса, отмеченные нами ранее у животных с АГЗ и Г-27, а также характер поглощения глюкозы головным мозгом свидетельствуют о существовании в организме с опухолью гипогликемического стресса. Естественно было ожидать, что он проявится и в других метаболических звеньях. Стимулированный кетогенез у сытых крыс с опухолями, картина которого подобна таковому у голодающих животных, действительно отражает существование гипогликемического стресса.

Как видно из данных, представленных на рис. 2б, концентрация Ац-Ац в артериальной крови изменялась экстремально, с максимумами на 2-й и 4-й дни роста АГЗ, превышая его уровень у сытых здоровых животных в 5 и 20 раз.

В оттекающей от мозга крови содержание Ац-Ац на всех сроках роста АГЗ было всегда выше, чем в притекающей, и на 5-й день после перевивки опухоли его концентрация более чем в 10 раз превышала контрольные величины. Отрицательный характер А-В-разницы особенно резко выражен на 5-й день после инокуляции опухоли.

Как и в случае Ац-Ац, концентрация β -ОБ в артериальной крови характеризовалась максимумами на 2- и 5-й дни после перевивки (рис. 3б). На 5-й день роста АГЗ его уровень в 3—4 раза выше, чем у сытых здоровых крыс. Наряду с этим, в отличие от динамики Ац-Ац, содержание β -ОБ в артериальной крови на всех сроках роста опухоли выше, чем в венозной крови, что указывает на ассимиляцию этого субстрата головным мозгом.

Стимулированный кетогенез характерен и для крыс с Г-27. Даже в том случае, когда опухоль весила всего 20—80 мг, уровень кетоновых тел в крови более чем в 4 раза превосходил величины, характерные для сытых здоровых животных. Оказалось, что нарастание концентрации кетоновых тел находилось в прямой зависимости от увеличения опухоли. Максимальное содержание кетоновых тел наблюдалось на 30-е сутки роста Г-27 и их уровень в 6—8 раз превышал контрольные величины.

Динамика уровня Ац-Ац в артериальной крови у носителей Г-27 (рис. 2в) подобна таковой у крыс с АГЗ, т. е. также характеризовалась двумя максимумами на 5-й и 20-й дни роста опухоли, превышая соответственно в 2 и 10 раз уровень Ац-Ац у здоровых животных. К терминальным срокам содержание Ац-Ац в артериальной крови несколько снижалось, оставаясь все же значительно выше нормальных значений.

Динамика Ац-Ац в крови, оттекающей от головного мозга, у реципиентов Г-27 также характеризовалась двумя отчетливыми максимумами: на 5-й и 30-й дни роста опухоли. Знак А-В-разницы указывает на то, что головной мозг крыс с Г-27, также как и в случае животных с АГЗ, активно выделял Ац-Ац, причем в интервале 10—20 суток роста Г-27 А-В-разница по Ац-Ац была минимальной.

Содержание β -ОБ у реципиентов Г-27 (рис. 3в) отличалось от его уровня у крыс с АГЗ. Абсолютное содержание этого метаболита в артериальной крови на 5-й день в 1,5 раза выше, чем у последних на 2-е сутки роста. К 10-м суткам его уровень резко падал и был в 2 раза ниже, чем у контрольных животных. В последующем содержание этого метаболита в артериальной крови вновь увеличивалось, вплоть до терминальной стадии.

Характер изменения содержания β -ОБ в венозной крови аналогичен артериальному. Максимальное поглощение β -ОБ головным мозгом при-

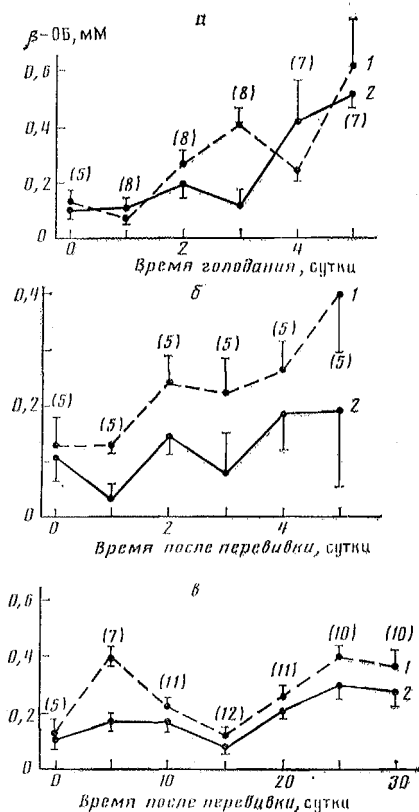


Рис. 3

Рис. 3. Динамика А-В-содержания β -ОБ в крови у крыс: а — по мере голодания; б — по мере роста АГЗ; в — по мере роста Г-27. 1 — артериальная кровь, 2 — венозная. В скобках над каждой точкой указано число использованных животных

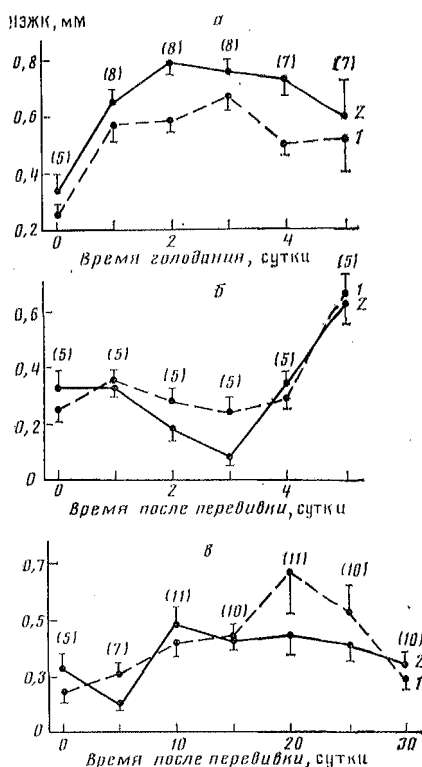


Рис. 4

Рис. 4. Динамика А-В-содержания НЭЖК в крови у крыс: а — по мере голодания; б — по мере роста АГЗ; в — по мере роста Г-27. 1 — артериальная кровь, 2 — венозная. В скобках над каждой точкой указано число использованных животных

ходилось на 5-е сутки, а минимальное — в интервале 10—15 суток роста Г-27. В последующем потребление β -ОБ головным мозгом вновь увеличивалось.

Известно, что в условиях длительного голодания мозг человека в состоянии утилизировать кетоновые тела в качестве энергетического субстрата, удовлетворяя до 60% всех затрат [2, 15]. В то же время потенциальная способность мозга грызунов утилизировать этот вид субстрата выражена в значительно меньшей степени [2, 15], несмотря на присутствие ферментов метаболизма кетоновых тел.

Как и ожидалось, голодание здоровых животных приводило к резкому увеличению концентрации кетоновых тел в крови (рис. 2а и 3а), и на 2-е сутки лишения пищи их содержание было в 20 раз выше, чем у сытых крыс. В последующем прирост кетоновых тел незначителен, что, по-видимому, обусловлено истощением жирового депо и их активным метаболизмом периферическими тканями. Основная часть кетоновых тел на 1—2-ые сутки голодания приходилась на Ац-Ац, но в последующем доля β -ОБ резко увеличивалась, что находится в соответствии с данными других исследователей [16].

Наряду с этим обращает на себя внимание основное отличие А-В-разницы по Ац-Ац у голодающих крыс от сытых животных с АГЗ и Г-27. На 1, 2, 4 и 5-е дни голодания А-В-разница у них была положительной, чего не наблюдалось у животных-опухолонесителей. Эти данные можно рассматривать как аргумент в пользу способности мозга утилизировать Ац-Ац.

Вместе с тем важно отметить, что в процессе голодания А-В-разница по β -ОБ меняла свой знак. Наиболее активное поглощение β -ОБ наблюдалось на 3-й день голодания (рис. 3а), когда разница по Ац-Ац практически отсутствовала (рис. 2а). Индивидуальные колебания в содержании кетоновых тел в артериальной и венозной крови у голодающих крыс были значительными, что во многом определялось величиной жирового депо. Кроме того, оказалось, что у некоторых животных мозг активно выделял Ац-Ац, а у других, напротив, поглощал. К анализу этого явления мы перейдем несколько позже.

Известно, что продукция кетоновых тел является, главным образом, следствием β -окисления НЭЖК, протекающего в печени. Исходя из факта стимулированного кетогенеза у сытых животных с АГЗ и Г-27, мы исследовали изменение уровня НЭЖК в крови указанных групп животных.

Уровень НЭЖК в артериальной крови у сытых крыс с АГЗ постоянно изменялся по мере роста опухоли (рис. 4б). Отчетливые максимумы наблюдались на 1- и 5-е сутки после имплантации опухоли. При этом уровень НЭЖК был в 1,5 и 3 раза выше, чем у сытых здоровых животных. Динамика уровня НЭЖК в венозной крови не отличалась от таковой в артериальной. Тем не менее следует обратить внимание на инверсию А-В-разницы в интервале 1—3 суток роста АГЗ. В это время мозг носителей АГЗ ассимилировал НЭЖК, однако в последующем А-В-разница не была достоверной.

Стимулированный липолиз наблюдался и у сытых крыс носителей Г-27 (рис. 4в). Максимальное содержание НЭЖК в крови регистрировалось в интервале 20—25 суток роста опухоли и было в 2,5—3 раза выше, чем у сытых здоровых крыс. На сроках, близких к терминальным, уровень НЭЖК в артериальной крови у животных с Г-27 снижался, что определялось истощением у них жировых запасов и мышечной дистрофией. Как и у крыс с АГЗ, обращение А-В-разницы по НЭЖК отмечалось на 5- и 20-й дни роста Г-27. Объяснить феномен поглощения НЭЖК головным мозгом животных с опухолями затруднительно, но, возможно, он отражает стимулирование функций этого органа как в условиях острого (введение опухолевых клеток), так и хронического стрессов, которые индуцируются растущей в организме злокачественной опухолью.

У здоровых голодающих крыс липолиз стимулировался уже с 1-го дня лишения пищи (рис. 4а), а максимальное содержание НЭЖК в артериальной крови отмечалось на 3-й день голодания. Их уровень при этом в 2—2,5 раза выше, чем в крови контрольных животных. К 5-му дню их уровень понижался, оставаясь все же выше нормы. По-видимому, основным источником НЭЖК в это время служили фосфолипиды мембран скелетных мышц. Практически на всех сроках голодания содержание НЭЖК в венозной крови выше, чем в артериальной, т. е. при голодании здоровых крыс головной мозг выделял жирные кислоты. Это необычное явление во многом объяснимо, если принять во внимание факт обнаружения в головном мозге крыс активной липопротеидлипазы [17]. Другое возможное объяснение может быть основано на способности мозга синтезировать НЭЖК из пирувата, ацетата и кетоновых тел. Однако подобную ситуацию наблюдали лишь в сытом здоровом организме [15].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Комплексное определение глюкозы, Ац-Ац, β -ОБ, НЭЖК в артериальной и венозной крови позволило, с одной стороны, оценить характер метаболических изменений в организме в целом и, с другой, — особенности метаболических перестроек в головном мозге в частности.

Так, сопряженное измерение концентрации указанных метаболитов в динамике роста неоплазмы позволило выделить три характерные стадии в адаптационно-компенсаторных перестройках организма-опухоленосителя, которые направлены на предупреждение и смягчение возможных патофизиологических осложнений. Первую из них можно было

Изменение величины отношения β -ОБ/Ац-Ац у здоровых голодающих крыс и животных с опухолями после протекания крови через головной мозг

Животные	День наблюдения	β -ОБ/Ац-Ац	
		артерия	вена
Здоровые сытые	0	11,56	3,36
Здоровые голодающие	1	0,033	0,132
	2	0,206	0,190
	3	0,385	0,104
	4	0,198	0,418
	5	0,604	0,660
Крысы с АГЗ	1	15,42	0,571
	2	2,051	1,058
	3	3,050	2,149
	4	1,053	0,620
	5	2,240	0,492
Крысы с Г-27	5	8,778	1,338
	10	6,875	3,210
	15	1,094	0,726
	20	1,318	0,967
	25	2,294	1,460
	30	1,530	1,151

бы назвать стадией тревоги. У крыс с АГЗ на 1-е сутки стресс-реакция организма на введение клеток АГЗ проявляется в форме гипергликемии, гиперлипемии, но без заметного изменения в уровне кетоновых тел. В то же время, судя по увеличивающейся А-В-разнице по глюкозе, НЭЖК, поглощению β -ОБ и выделению Ац-Ац, в метаболизме головного мозга происходят существенные перестройки. Подобные перестройки метаболизма наблюдаются и у крыс с Г-27 уже на 5-й день роста опухоли, когда ее масса составляла менее 0,02% от массы тушки. Нормогликемия на этой стадии достигается стимулированным липолизом и кетогенезом, которые сокращают расход глюкозы в организме, а как показывают результаты предыдущих исследований, глюконеогенез у них еще не усилен в достаточной степени [11].

Судя по показателям артериальной крови, у крыс с АГЗ на 3-й день, а у реципиентов Г-27 в интервале 10—15 суток после перевивки опухоли можно наблюдать картину «кажущегося» благополучия. Происходит нормализация уровня глюкозы, кетоновых тел, НЭЖК. Однако исследование содержания метаболитов в крови при протекании ее через мозг и определение гормонального статуса организма [11—13] указывают на существенные отклонения от физиологической нормы. Условно эту стадию можно охарактеризовать как стадию скомпенсированного гомеостаза, создаваемую напряжением гомеостатических регуляторных систем организма (аналогично стадии резистентности по Г. Селье).

В последующие сроки роста опухоли мы наблюдали резкую активацию липолиза, кетогенеза. Наряду с этим усиливается поглощение головным мозгом НЭЖК, β -ОБ и выделение Ац-Ац, т. е. мы регистрируем фазу, которую можно назвать стадией истощения. Она характеризуется выраженной кахексией у крыс с Г-27, анемией, гипогликемией, ослаблением или отсутствием глюконеогенеза в печени [11—13]. На этой стадии гиперкетонемия, как правило, сочеталась с гипогликемией. Повышение уровня кетоновых тел может быть следствием двух причин — ускоренного образования и (или), напротив, ослабленной их ассимиляции. Ранее мы показали, что у крыс с АГЗ и Г-27 развивается анемия. В этих условиях способность периферических тканей утилизировать Ац-Ац, β -ОБ и НЭЖК резко ослабляется, что, естественно, приводит к гиперкетонемии, повышенному расходу глюкозы тканями организма и, как следствие, к гипогликемии. На этой стадии отмечалось резкое усиление по-

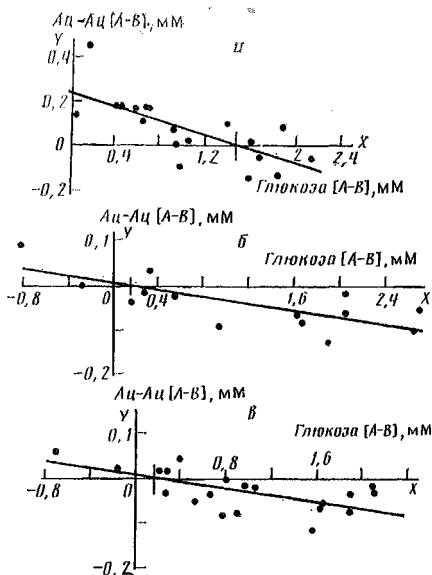


Рис. 5

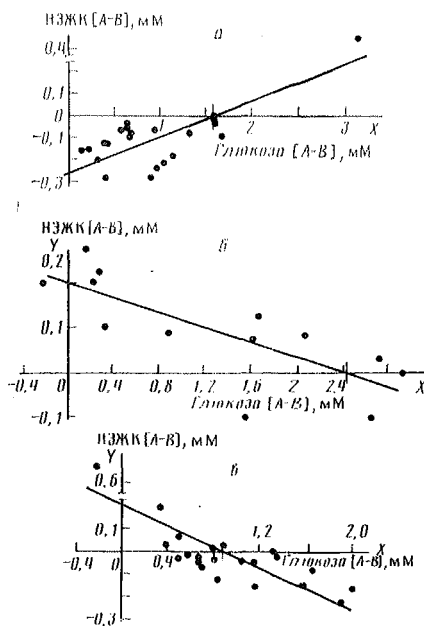


Рис. 6

Рис. 5. Взаимосвязь между А-В-разницей по глюкозе с таковой по Ац-Ац у крыс: а — голодающих, б — носителей АГЗ, в — реципиентов Г-27. Представлены экспериментальные точки и соответствующее им уравнение линейной регрессии: а — $Y = -0,1618X + 0,23842$, $r = -0,72 \pm 0,168$, $n = 19$; б — $Y = -3,6902 \cdot 10^{-2}X + 2,5098 \cdot 10^{-3}$, $r = -0,7281 \pm 0,198$, $n = 14$; в — $Y = -3,5737 \times 10^{-2}X + 6,0098 \cdot 10^{-3}$, $r = -0,634 \pm 0,182$, $n = 20$

Рис. 6. Взаимосвязь между А-В-разницей по глюкозе с таковой по НЭЖК у крыс: а — голодающих, б — носителей АГЗ, в — реципиентов Г-27. Представлены экспериментальные точки и соответствующее им уравнение линейной регрессии: а — $Y = 1,6325X - 0,26014$, $r = 0,7375 \pm 0,147$, $n = 23$; б — $Y = -8,1723 \cdot 10^{-2}X + 0,19913$, $r = -0,7703 \pm 0,192$, $n = 13$; в — $Y = -0,2398X + 0,21267$, $r = -0,7306 \pm 0,152$, $n = 22$

глошения β -ОБ мозгом и прогрессирующее снижение А-В-разницы по глюкозе вплоть до парадоксальной.

Остановимся теперь несколько подробнее на особенностях метаболизма мозга у крыс-опухоленосителей по сравнению с голодающими животными. Наиболее ярким представляется прогрессирующее поглощение β -ОБ мозгом крыс с АГЗ и Г-27. Данный феномен в литературе не описан и заслуживает пристального внимания. Наряду с этим появились сообщения о том, что подобная картина ассимиляции β -ОБ наблюдалась в мозге новорожденных, т. е. в раннем постнатальном периоде [18]. Вероятно, что поглощение β -ОБ головным мозгом крыс-опухоленосителей и выделение Ац-Ац — сопряженные процессы. На основательность подобного предположения указывает уменьшение величины молярного отношения β -ОБ/Ац-Ац после протекания крови через головной мозг (таблица). Кроме того, не исключено, что и повышение резистентности мозга крыс-опухоленосителей к гипогликемии может быть частично обусловлено активным использованием β -ОБ.

Проведенное исследование показало, что у некоторых животных изученных групп мозг активно выделял Ац-Ац, а в ряде случаев его ассимилировал. Мы предположили, что данное различие обусловлено величиной А-В-разницы по глюкозе. Действительно, сопоставив величины А-В-разницы по глюкозе с таковой по Ац-Ац, мы обнаружили существование между ними тесной обратной корреляции. У голодающих здоровых животных она составляла: $r = -0,72 \pm 0,168$ (рис. 5а), у крыс с АГЗ $r = -0,728 \pm 0,198$ (рис. 5б) и у реципиентов Г-27 $r = -0,634 \pm 0,182$ (рис. 5в). Таким образом, при эффективном поглощении глюкозы головным мозгом у животных с опухолями и у голодающих здоровых крыс будет регистрироваться выделение Ац-Ац и, напротив, в условиях ослабленной ассимиляции глюкозы — активное его поглощение. При сопоставлении

уравнений линейной регрессии (рис. 5) видно, что головной мозг здоровых голодающих крыс начинает использовать Ац-Ац в качестве энергетического субстрата лишь тогда, когда А-В-разница по глюкозе будет меньше, чем 1,474 мМ, а у носителей Г-27 и АГЗ только в том случае, когда она составляет соответственно 0,168 и 0,068 мМ. Ранее подобного анализа внутренней взаимосвязи между этими показателями не проводилось. Такой подход позволил нам установить, что основным регулятором метаболизма кетоновых тел является величина А-В-разницы по глюкозе, а не концентрация кетоновых тел, как считают другие исследователи [2, 15, 16].

Существенное различие между здоровыми голодающими крысами и животными с опухолями наблюдалось и по характеру изменения уровня НЭЖК в крови после протекания ее через головной мозг. Если в первой группе животных содержание НЭЖК в вене всегда выше, чем в артерии, то у крыс с АГЗ и Г-27 знак А-В-разницы при росте опухоли изменялся (рис. 4).

Мы обнаружили, что и в этом случае одним из факторов, определяющих способность мозга задерживать или выделять НЭЖК, являлась величина А-В-разницы по глюкозе. Чем меньше А-В-разница по глюкозе, тем большее количество НЭЖК поглощалось мозгом крыс с АГЗ и Г-27 (рис. 6б и в). У здоровых голодающих животных характер этой взаимосвязи иной. Чем меньше А-В-разница по глюкозе, тем большее количество НЭЖК выделялось головным мозгом (рис. 6а). Критическое значение А-В-разницы по глюкозе, определяющее выделение или поглощение НЭЖК у реципиентов Г-27, составляло 0,887 мМ, тогда как у крыс с АГЗ — 2,437 мМ. У голодающих животных она составляла 0,159 мМ, при этом их мозг можно было бы рассматривать как липогенный орган, подобный жировой ткани. Природу выделяющейся из мозга НЭЖК мы не выяснили, и этот феномен еще во многом непонятен.

Не исключено также, что непосредственными предшественниками жирных кислот, выделяющихся из мозга голодающих животных, являются Ац-Ац и β -ОБ, которые поглощаются при протекании крови через орган. Косвенное указание на такую возможность вытекает при сопоставлении коррелятивных связей между А-В-разницей по глюкозе и Ац-Ац, с одной стороны, по глюкозе и НЭЖК, с другой. Действительно, если А-В-разница по глюкозе у голодающих крыс была меньше 1,474 мМ, то мозг начинал поглощать все большее количество Ац-Ац. Практически в это же время А-В-разница по НЭЖК становилась отрицательной, т. е. мозг начинал выделять жирные кислоты (рис. 6а). И наоборот, когда А-В-разница по глюкозе была больше 1,474 мМ, мозг начинал выделять Ац-Ац и поглощал НЭЖК из артериальной крови.

По нашему мнению, β -ОБ, поглощенный мозгом, выполняет как бы две функции — с одной стороны, при участии фермента β -оксibuтиратдегидрогеназы он поставляет в условиях дефицита глюкозы NADH_2 системе окислительного фосфорилирования и, с другой стороны, обеспечивает систему биосинтеза жирных кислот субстратом. Таким образом, мозг превращает токсичное для него соединение в нетоксичную жирную кислоту, функционируя как своеобразный метаболический шунт с печенью.

У сытых животных с АГЗ и Г-27 взаимосвязь между количеством абсорбированной из крови глюкозы и выделением Ац-Ац была совершенно однотипна. В тех редких случаях, когда мозг выделял глюкозу, наблюдалось активное поглощение Ац-Ац. Как правило, это происходило на стадии, близкой к терминальной. Практически же мозг почти во всех случаях выделял Ац-Ац, и в то же время наблюдалось поглощение НЭЖК. На сроках, близких к терминальным (4—5-е сутки у крыс с АГЗ и 30-е сутки у реципиентов Г-27), А-В-разница по НЭЖК практически отсутствовала. Возможно, что одним из факторов, определяющих способность мозга использовать или выделять жирные кислоты, выступает обеспеченность кислородом этого органа. В указанные сроки у животных с опухолями, как уже говорилось, происходит резкое снижение числа эритроцитов.

Ранее высказывалось предположение о том, что сдвиги в углеводно-липидном обмене организма с опухолью опосредованы недостаточным питанием вследствие анорексии, мальдигестии, малабсорбции [19, 20]. Однако сопоставление метаболического профиля у здоровых голодающих крыс с таковым у сытых реципиентов АГЗ и Г-27 не оправдывает такого представления. Действительно, стимуляция липолиза и кетогенеза — естественная реакция на лишение пищи — вызвана дефицитом глюкозы в кровяном русле, а подобные процессы в организме с опухолью проявляются даже на фоне гипергликемии и являются, по нашему мнению, отражением стрессорного действия злокачественной опухоли на гомеостатические системы организма.

Кроме того, представляется крайне проблематичной способность опухоли запускать наблюдаемые нами метаболические сдвиги посредством ее свойства выступать как «ловушка» глюкозы [21], так как повышение уровня НЭЖК, кетоновых тел, сдвиги в обмене мозга, нарушения гормонального статуса [12, 22] проявляются уже тогда, когда масса опухоли составляла всего 0,005—0,02% от веса тела.

Утилизации НЭЖК и кетоновых тел в здоровом голодающем организме способствует повышение кислородной емкости крови (увеличение эритроцитарной массы). У животных же с опухолями в условиях развивающейся анемии снижение кислородной емкости крови ограничивает возможность периферических тканей утилизировать эти виды субстратов, что приводит к гиперлипемии и к гиперкетонемии. В свою очередь, это вынуждает их переключать энергетику на утилизацию субстратов, не требующих потребления кислорода, т. е. гликолизировать. Повышенный расход глюкозы в организме, в свою очередь, также способствует активации липолиза и кетогенеза. Тем самым разрывается сопряженность углеводно-липидного обмена и происходит распространение одной патофизиологической цепи нарушений на другие гомеостатические системы организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шапот В. С., Шелепов В. П. //Арх. патологии. 1983. Т. 45. № 8. С. 3—12.
2. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. М.: Мир, 1977. 408 с.
3. Шелепов В. П., Пузикова Н. В., Шапот В. С. //Эксперим. онкология. 1983. Т. 5. № 3. С. 35—39.
4. Шапот В. С., Давыдова И. Г., Каретников Ю. Л., Серегин Г. И. //Вопр. онкологии. 1983. Т. 29. № 12. С. 12—17.
5. Mars H., Schumacher O. P., McCormack L. J. //Cancer. 1967. V. 20. P. 1155—1160.
6. Tagnon H. J., Hildebrand J. //Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 1981. V. 17. P. 969—990.
7. Trant A. S., Serin J., Douglass H. O. //Am. J. Clin. Nutr. 1982. V. 36. P. 45—58.
8. Покровский А. А. Биохимические методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1969. 652 с.
9. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований. Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. 272 с.
10. Каракашов А. В., Вичев Е. П. Микрометоды в клинической лаборатории. София: Медицина и физкультура, 1968. 256 с.
11. Шапот В. С., Шелепов В. П., Ушаков В. А. //Вестн. АМН СССР. 1982. № 9. С. 29—34.
12. Шелепов В. П., Паша-заде Г. Р., Чекулаев В. А., Шапот В. С. //Эксперим. онкология. 1987. Т. 9. № 5.
13. Шелепов В. П., Давыдова С. Я., Шапот В. С. //Вопр. мед. химии. 1980. Т. 26. № 1. С. 105—110.
14. Хачатрян Г. С. //Биохимия головного мозга при нормальных физиологических условиях. Ереван: Айастан, 1967. С. 363.
15. Robinson A. M., Williamson D. H. //Physiological Rev. 1980. V. 60. P. 143—187.
16. Page M. A., Krebs H. A., Williamson D. H. //Biochem. J. 1971. V. 121. P. 49—53.
17. Eckel R. H., Robbins R. J. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1984. V. 81. P. 7604—7606.
18. Swiatek K. R., Dembrowski G. J., Chao K.-L. //Biochem. Med. 1984. V. 31. P. 332—346.
19. De Wys W. D. //Cancer Res. 1982. V. 42 (2 suppl.). P. 721—726.
20. Stewart A. G., Begg R. W. //Cancer Res. 1953. V. 13. P. 556—559.
21. Шапот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. М.: Медицина, 1975. 304 с.
22. Шелепов В. П., Паша-заде Г. Р., Чекулаев В. А., Шапот В. С. //Эксперим. онкология. 1987. Т. 9. № 6.

ACTIVATION OF LIPOLYSIS AND KETOGENESIS IN TUMOUR-BEARING ORGANISM AS MANIFESTATION OF CHRONIC STRESS

CHEKULAEV V. A., SHELEPOV V. P., PASHA-ZADE G. R.,
SHAPOT V. S.

*Institute for Carcinogenesis, USSR Cancer Research Center,
USSR Academy of Medical Sciences, Moscow*

In order to elucidate the peculiarities of brain metabolism in tumour-bearing organisms, the arterio-venous (A-V) content of glucose, acetoacetate (Ac-Ac), β -hydroxybutyrate (β -HB) and non-esterified fatty acids (NEFA) in growing Zajdela ascite hepatoma (ZAH) and solid hepatoma 27 (H-27) was compared. Analysis of metabolic patterns of healthy, starving and fed recipients (ZAH and H-27) revealed the inadequacy of the concepts on anorexia as being the cause of carbohydrate-lipid metabolic disturbances. In tumour-bearing organisms lipolysis and ketogenesis reflect the tumour-induced chronic stress. Absorption of β -HB and release of Ac-Ac by brain were observed at all stages of malignant growth. This is probably due to a partial switch-over of brain metabolism to non-carbohydrate energy sources. Besides, certain stages of tumour growth are associated with active assimilation of NEFA by brain. A correlation between the A-V difference with respect to glucose and Ac-Ac as well as between the glucose and NEFA contents was established. It was assumed that the A-V difference in glucose is the main regulator of ketone body metabolism.