

УДК 612.123.015.3

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОКАЗИ ІСНУВАННЯ ПАРАЛЕЛІЗМУ МІЖ ПОРУШЕННЯМИ ЕНЕРГЕТИЧНОГО ОБМІНУ ТА ВМІСТОМ СПЕЦИФІЧНИХ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В СТІНЦІ АРТЕРІАЛЬНИХ СУДИН

Ю. В. Биць, В. П. Перфілов

Кафедра патологічної фізіології Київського медичного інституту;
кафедра лабораторної діагностики і патологічної фізіології Київського інституту
удосконалення лікарів

Для більшості тканин тваринного організму характерне зворотне співвідношення між інтенсивністю васкуляризації і рівнем енергетичного обміну, з одного боку, та вмістом сполучнотканинних елементів, з іншого. В органах з високою щільністю капілярів на одиницю маси і високим рівнем енергетичного обміну (серце, печінка, мозок) на елементи сполучної тканини припадає лише незначна частина. Навпаки, в погано васкуляризованих тканинах із зниженою ефективністю енергетичного обміну (хрящ, клапани серця, стінки судин) виявлений багатий вміст основних структурних компонентів сполучної тканини.

Ця тенденція чітко простежується у процесі старіння організму, а також в умовах патології, якщо загальний баланс енергетичного обміну знижується (наприклад, при гіпоксії).

Отже, в певному розумінні можна говорити про регулюючий вплив вихідного рівня енергетичного обміну тканин на вміст у них сполучнотканинних елементів.

Метою цього дослідження була експериментальна перевірка цієї гіпотези. У дослідях на кроликах з використанням інгібіторів енергетичного обміну (монойодоцтова кислота, пропіловий ефір галоїдної кислоти і етилмеркурхлорид) паралельно вивчали споживання кисню аортою як показник сумарної здатності тканини до окислення і вміст у ній основного структурного компонента сполучної тканини — колагену (його розчинних і нерозчинних фракцій).

Досліди проведені на 69 молодих статевозрілих кроликах вагою близько 2 кг. Умовно експерименти можна поділити на дві частини. У першій частині (36 кроликів) видозміненим манометричним методом [8] вивчали споживання кисню ізольованою смужкою аорти, що виражали в мкл O_2 на 1 мг сухої ваги протягом 1 год (QO_2). Визначення здійснювали протягом 2 год. Склад інкубаційного середовища — розчин Кребса, до якого як субстрат для окислення додавали 0,02 моль глюкози. Так само показник QO_2 визначали спочатку для аорти восьми нормальних кроликів (I серія).

У II серії дослідів (вісім кроликів) досліджували аорти за 40 хв до початку визначення поглинання кисню вмішували в інкубаційне середовище, до якого додавали 0,01 моль монойодоцтової кислоти (МІА); рН інкубаційного середовища доводили до 7,4 насиченим розчином бікарбонату натрію.

У III серії дослідів семи кроликам нейтральний розчин монойодацетату (10 мг/кг) вводили внутрішньо щодня протягом 14 днів.

П'яти кроликам IV серії щодня протягом трьох тижнів вводили пропіловий ефір галоїдної кислоти (пропілгалат) з розрахунку 50 мг/кг перорально у вигляді емульсії на соняшниковій олії.

Восьми кроликам V серії вводили етилмеркурхлорид. Тварин III, IV і V жуваного інгібітора, а Q. У другій частині експерименту колагену, виділеного з аорти кроликів, досліджували через 13 днів після введення ацетату (VII серія); 10 кроликів вводили пропілгалат (VIII серія) перорального введення 2,5 мг/кг щодня. Фракції колагену (нейтральні, кислі, солі) досліджували послідовно за методом Фітча та ін. Вміст фракцій колагену визначали в 100 г сухої обезжиреної тканини. Результати дослідження

Результати

В табл. 1 наведені результати досліджень у кроликів I і II серій. Споживання кисню становило $0,91 \pm 0,2$ мкл O_2 на 1 мг сухої ваги протягом першої години після введення до літературних даних.

Споживання кисню (QO_2)

Серія досліджень

I. Контроль

II. 0,01 моль МІА

III. МІА — 10 мг/кг щодня протягом двох тижнів

IV. Пропілгалат — 50 мг/кг щодня протягом трьох тижнів

V. Етилмеркурхлорид — 2,5 мг/кг щодня протягом двох тижнів

Ці показники відносяться до аорти, що може означати зниження інтенсивності дихання — пере

Деяке зниження інтенсивності дихання в кроликів, відзначене в досліді, є істотним при математичній обробці результатів умов іп. У результаті багатогодинного дослідження інтенсивності дихання знизилася.

Як показує вивчення умов іп. у кроликів, споживання кисню аортою в 0,01 моль МІА значно знизило інтенсивність дихання. Ці дані визначення (в не

Восьми кроликам V серії щодня протягом двох тижнів перорально на соняшниковій олії вводили етилмеркурхлорид (2,5 мг/кг).

Тварин III, IV і V серій забивали через 24 год після останнього введення досліджуваного інгібітора, а QO_2 визначали так само, як і в контролі.

У другій частині експериментів вивчали вміст розчинних і нерозчинної фракцій колагену, виділених з аорти 11 нормальних кроликів (VI серія); шість кроликів досліджували через 13 днів після щоденного внутрішнього введення 10 мг/кг моноіод-ацетату (VII серія); 10 кроликів — на 21-й день щоденного згодовування 50 мг/кг пропілгалату (VIII серія); шість кроликів — через три тижні після щоденного перорального введення 2,5 мг/кг етилмеркурхлориду (IX серія). Виділення розчинних фракцій колагену (нейтрально-солерозчинний — НСК і цитраторозчинний — ЦРК) проводили послідовно за методом Хока і Джакоба [13], а нерозчинного колагену (НРК) — за методом Фітча та ін. [12]. Докладний опис методики виділення і визначення згаданих фракцій колагену див. [1]. Вміст колагену в аорті виражали в мг оксипроліну на 100 г сухої обезжиреної тканини.

Результати досліджень оброблені статистично і наведені у вигляді $M \pm m$.

Результати досліджень та їх обговорення

В табл. 1 наведені показники споживання кисню аортами нормальних і піддослідних кроликів.

Споживання кисню аортами контрольних кроликів становило $0,91 \pm 0,2$ протягом першої години і $0,72 \pm 0,2$ протягом другої, що близько до літературних даних [2, 8, 14].

Таблиця 1

Споживання кисню (QO_2 — мкл O_2 на 1 мг сухої ваги за 1 год) аортами нормальних і піддослідних кроликів

Серія досліджень	Кількість тварин	Статистичний показник	Перша година	Друга година	P_1
I. Контроль	8	$M \pm m$	$0,91 \pm 0,2$	$0,72 \pm 0,2$	$>0,05$
II. 0,01 моль MIA	8	$M \pm m$ p	$0,96 \pm 0,23$ $>0,05$	$0,31 \pm 0,14$ $<0,05$	$<0,05$
III. MIA — 10 мг/кг щодня протягом двох тижнів	7	$M \pm m$ p	$0,02 \pm 0,001$ $<0,001$	$0,02 \pm 0,001$ $<0,001$	$>0,05$
IV. Пропілгалат — 50 мг/кг щодня протягом трьох тижнів	5	$M \pm m$ p	$0,31 \pm 0,06$ $<0,002$	$0,25 \pm 0,01$ $<0,01$	$>0,05$
V. Етилмеркурхлорид — 2,5 мг/кг щодня протягом двох тижнів	8	$M \pm m$ p	$0,33 \pm 0,064$ $<0,002$	$0,48 \pm 0,17$ $>0,05$	$>0,05$

Ці показники відповідають інтенсивності ендogenousного дихання аорти, що може означати, що *in vivo* застосований субстрат для здійснення дихання — переважно вуглеводного характеру [3, 14].

Деяке зниження інтенсивності тканинного дихання в групі нормальних кроликів, відзначене наприкінці другої години, хоч і не виявилось істотним при математичній перевірці ($p_1 > 0,05$), почасти слід вважати результатом умов *in vitro*, в яких досліджувана тканина перебувала під час багатогодинного дослідження. Інші автори також відзначали подібне зниження інтенсивності дихання з часом [2, 8].

Як показує вивчення QO_2 в II серії дослідів, інкубація ізольованої смужки аорти в 0,01 M розчині моноіодацетату пригнічує інтенсивність тканинного дихання. Цей ефект, проте, виявляється лише на другій годині визначення (в нормі $0,72 \pm 0,2$; в досліді $0,31 \pm 0,14$; $p < 0,05$), тоді як протягом першої години істотних змін щодо норми не встановлено.

но (контроль $0,91 \pm 0,2$; дослід $0,96 \pm 0,23$; $p > 0,05$). Зниження дихання на другій годині в порівнянні з першою в групі аорт, оброблених розчином моноіодацетату, так само як і наявність істотної відмінності в інтенсивності дихання на другій годині між контролем і дослідом, вказують на те, що ці зміни зумовлені впливом інгібітора, а не тільки умовами «переживання» *in vitro*, як це мало місце в контролі. Підтвердженням цього припущення служить різке зниження ($QO_2 = 0,02 \pm \pm 0,001$; $p < 0,001$) інтенсивності тканинного дихання аорт, взятих від кроликів, яким моноіодацетат вводили внутрішньо щодня протягом двох тижнів (III серія). По-суті, інтенсивність тканинного дихання аорти у цих тварин зведена до мінімуму. Подібне зниження виявляється як на першій годині визначення QO_2 , так і наприкінці другої.

До значного пригнічення респіраторної активності аорти веде й підгостра інтоксикація кроликів пропілгалатом (IV серія). Зменшення показника QO_2 майже в три рази відзначається як на першій годині визначення ($0,91 \pm 0,2$ в контролі і $0,31 \pm 0,06$ у досліді; $p < 0,002$), так і наприкінці другої (у контролі $0,72 \pm 0,2$; в досліді $0,25 \pm 0,01$; $p < 0,01$).

Нарешті, проведені в V серії вимірювання споживання кисню аортами, взятими від тварин через два тижні після початку затравки їх етилмеркурхлоридом, також дали більш низькі результати щодо контролю (відмінності протягом першої години істотні — $0,33 \pm 0,06$ у досліді і $0,91 \pm 0,2$ в контролі; $p < 0,002$; щодо другої години проявляється лише наявність тенденції до зменшення споживання кисню).

Резюмуючи цю частину статті, слід відзначити, що досліджувані інгібітори (моноіодоцтова кислота, пропілгалат і етилмеркурхлорид) у згаданих дозах і в згадані строки знижують загальний баланс окисної активності тканини судин. Це зниження, з одного боку, може бути викликане зміною активності ряду ферментів, яка настає внаслідок блокади активних центрів SH-груп, що входять до їх складу, або внаслідок змін активної структури білка. Відомо, наприклад, що моноіодоцтова кислота, пропілгалат і етилмеркурхлорид блокують гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, чим порушують зворотне окислення гліцеральдегід-3-фосфату і спряжене з цим утворення макроергічної

Таблиця 2

Вміст оксипроліну (в мг%) в нейтрально-солерозчинній (НСК), цитраторозчинній (ЦРК) і нерозчинній (НРК) фракціях колагену аорти нормальних і піддослідних кроликів

Серія досліджень	Кількість тварин	Статистичний показник	НСК	ЦРК	НРК
VI. Контроль	11	$M \pm m$	$44,0 \pm 5,3$	$12,0 \pm 2,68$	2098 ± 321
VII. MIA — 10 мг/кг щодня протягом двох тижнів	6	$M \pm m$ p	$26,4 \pm 2,8$ <0,02	$20,6 \pm 7,0$ <0,05	2857 ± 287 >0,05
VIII. Пропілгалат — 50 мг/кг щодня протягом трьох тижнів	10	$M \pm m$ p	$66,8 \pm 6,9$ <0,02	$46,1 \pm 2,3$ <0,001	3142 ± 215 <0,02
IX. Етилмеркурхлорид — 2,5 мг/кг щодня протягом трьох тижнів	6	$M \pm m$ p	$22,8 \pm 3,1$ <0,01	$18,6 \pm 6,5$ >0,05	3209 ± 109 <0,05

сполуки дифосфогліцеринової кислоти [4, 5, 7, 11, 17]. Пропілгалат, крім того, пригнічує й інші ферментні системи, що беруть участь в окисно-відновних процесах — лактатдегідрогеназу, сукциноксидазну систему [7, 9]. З іншого боку, до зниження респіраторної активності аорти могла

призвести зміна фаз в свою чергу, є виходом з рушення доставки

У табл. 2 показані результати вимірювання етилмеркурхлорид у тілі, що порушує гетичний обмін, сприяє з структурних компонентів колагену.

Принаймні два компоненти складу колагену, це — зменшення вмісту молекулярного колагену. Це зниження як в контролі $44,0 \pm 5,3$; в досліді $26,4 \pm 2,8$; $p < 0,001$). Вплив пропілгалату на вміст НСК в аорті дослідних тварин його вмісту (з $44,0 \pm 5,3$ в контролі до $26,4 \pm 2,8$ в досліді). З іншого боку, як і етилмеркурхлорид сприяють збільшенню колагену в контролі і відповідно $p < 0,001$; $p > 0,05$) і 2857 ± 287 ; 3142 ± 215 в досліді. $p < 0,05$) колагену.

Виявлені зрушення в колагені, виділені з аорти, враховуючи сучасні дані, про направлення процесів шляхом молекулярних змін колагену в фібріллярний колаген, що збільшення цієї частини сприяє посиленню біосинтезу при застосуванні моноіодацетату. Це свідчить про пригнічення процесу зрозуміти, чому при застосуванні речовини спричиняють зменшення колагену і сприяють збільшенню нерозчинної фракції колагену. речовини не обмежує і на процес стабілізації колагену молекулярних зв'язків, що сприяє переходу нейтрального колагену в аортах піддослідних тварин до точки зору, то й сприяє при застосуванні речовини розглядати не тільки як результат збільшення нерозчинного колагену.

Беручи до уваги, частку нерозчинної фракції колагену білка [15], її наростає окислювальної активності колагену, казом наведеної нами

привести зміна фермент-субстратних взаємовідношень, причиною якої, в свою чергу, є вихід відповідних ферментів з уражених клітин або порушення доставки в клітини необхідних субстратів [10].

У табл. 2 показано, що моноіодоцтова кислота, пропілгалат і етилмеркурхлорид у ті самі строки, в які було досліджено їх вплив на енергетичний обмін, спричиняють виражений вплив і на вміст одного з структурних компонентів сполучної тканини судинної стінки — колагену.

Принаймні два факти привертають увагу при вивченні фракційного складу колагену, виділеного з аорт піддослідних тварин. З одного боку, це — зменшення вмісту нейтрально-солерозчинного, інакше кажучи, молекулярного колагену в аорті кроликів з підгострою інтоксикацією моноіодацетатом (VII серія) і етилмеркурхлоридом (IX серія). Це зниження як в одному, так і в другому випадку достовірне (у контролі $44,0 \pm 5,3$; в досліді відповідно $26,4 \pm 2,8$ і $22,8 \pm 3,1$; $p < 0,02$ і $p < 0,001$). Вплив підгострої інтоксикації пропілгалатом (VII серія) на вміст НСК в аорті протилежного характеру — відзначалось збільшення його вмісту (з $44,0 \pm 5,3$ у контролі до $66,8 \pm 6,9$ у досліді; $p < 0,02$). З іншого боку, як моноіодацетат, так і пропілгалат і етилмеркурхлорид сприяють збільшенню вмісту цитраторозчинного ($12,0 \pm 2,68$ у контролі і відповідно $20,6 \pm 7,0$; $46,1 \pm 2,3$; $18,6 \pm 6,5$ у досліді; $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p > 0,05$) і нерозчинного (2098 ± 321 у контролі і відповідно 2857 ± 287 ; 3142 ± 215 ; 3209 ± 109 у досліді; $p > 0,05$; $p < 0,02$; $p < 0,05$) колагену.

Виявлені зрушення у співвідношенні між розчинним і нерозчинним колагеном, виділеним з аорти піддослідних тварин, слід розглядати з урахуванням сучасних уявлень про етапи біосинтезу колагену в організмі, про направлене перетворення нейтрально-солерозчинної фракції шляхом молекулярної організації в нерозчинний (фібрилярний) колаген [6]. Оскільки вміст НСК відбиває інтенсивність процесу біосинтезу колагену в фіброгенних клітинах, то найпростіше було б припустити, що збільшення цієї фракції, викликане пропілгалатом, пов'язане з посиленням біосинтезу колагену в аорті, а зменшення, спостережуване при застосуванні моноіодацетату і етилмеркурхлориду, навпаки, свідчить про пригнічення даного процесу. Можливо, що це й так, хоч важко зрозуміти, чому при однаковому впливі на тканинне дихання згадані речовини спричиняють протилежний ефект на вміст нейтрально-солерозчинного колагену і схожий (збільшення) — на вміст цитраторозчинної і нерозчинної фракцій. Тому можна гадати, що вплив досліджуваних речовин не обмежується наведеним вище механізмом, а спрямований і на процес стабілізації існуючих та утворення нових інтра- і інтермолекулярних зв'язків у самій молекулі колагену, що, як відомо, прискорює перехід нейтрально-солерозчинної фракції у нерозчинну [16]. Видимо, саме цією обставиною пояснюється наростання нерозчинного колагену в аортах піддослідних кроликів VII, VIII і IX серій. Якщо стати на цю точку зору, то й зниження нейтрально-солерозчинної фракції, виявлене при застосуванні моноіодацетату і етилмеркурхлориду, необхідно розглядати не тільки як результат пригнічення біосинтезу колагену, а й як результат збільшення швидкості і екстенсивності переходу її в нерозчинний колаген.

Беручи до уваги, що в тканині аорти, як і в інших тканинах, на частку нерозчинної фракції колагену припадає основна частина цього білка [15], її наростання на фоні первинного і вибіркового зниження окислювальної активності судин слід вважати експериментальним доказом наведеної нами гіпотези.

Литература

1. Биць Ю. В., Перфілов В. П.— Патол. физиол. и exper. терапия, 1968, 6, 48.
2. Даниленко В. С.— Автореф. канд. дисс., К., 1966.
3. Мушкачева Г. С.— Автореф. канд. дисс. М., 1966.
4. Нейфах С. А., Казакова Т. Б., Мельникова М. П., Туровский В. С.— В кн.: Угловоды и углеводный обмен, М., 1962.
5. Северин С. Е., Цейтлин Л. А.— В кн.: Угловоды и углеводный обмен, М., 1962.
6. Слуцкий Л. И.— Биохимия нормальной и патол. измененной соединит. ткани, Л., 1969.
7. Тер-Вартанян Л. С.— Автореф. канд. дисс., М., 1965.
8. Тринус Ф. П.— Автореф. дисс. докт., К., 1965.
9. Эмануэль Н. М., Липчина Л. П., Пелявина И. И., Липатова Т. Э.— ДАН СССР, 1960, 124, 5, 1157.
10. Bruns F., Brosswitz E., Denermann H., Horn H., Noltman R.— Klin. Wochenschr., 1961, 39, 7, 342.
11. (Dixon M., Webb E.) Диксон М., Веб Е.— Ферменты, ИЛ, 1961.
12. Fitch S., Harkness M., Harkness R.— Nature, 1955, 176, 4473, 163.
13. Houck J., Jacob R.— Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 1960, 105, 2, 324.
14. Mandel P.— In: Metabolism parietis vasorum, Praha, 1962, 25.
15. Reich G.— Chemie, 1963, 3, 16, 67.
16. (Rosmus J., Deyl Z.) Росмус Дж., Дейл З.— В кн.: Соединит. ткань в норме и патол., Новосибирск, 1968, 45.
17. Wolny M.— Acta biochem. polon., 1968, 15, 137.

Надійшла до редакції
29.V 1970 р.

Н. Е. ПИЦЬК,

Рецензована книга вітчизняної медицини —

Наукова, державна, яскрава і змістовна книга, що входить до списку до книги 144, —

Широта наукових знань, місце і роль створеної з ним як спільністю соціалістичного оновлення причини тієї великої

О. О. Богомольця, вченого літньої Батьківщини.

Автор глибоко і повно О. О. Богомольця, до архівів, спогади учнів

Книга не тільки дає дати вченого-патріота, представляють її в різноманітній, автор знайомий, расевичем, І. І. Ушинським, тоді О. О. Богомольця

Науково-біографічна оцінка й тому, що в громадянства, вченого, книга має велике виховне

Автор добре і повно, що вітав Жовтень, — сина політичного, учня Л. Н. Тарасовича за передову

Характерно, як і в цювання більшовиків, тизувала кадетам, вся шовиків — кандидатів

Формально О. О. приклад служіння ідеї, — про ту велику, був одним з небагатьох наукових досліджень, тільки говорив: «Служити соціалістичній і пільного діяча.

О. О. Богомольця кою мислення, тонкою до розв'язання багатьох Н. О. Піцк.

Автор неодноразово мість до критики.

«Замість післямови — «свій» Богомольця

Великий інтерес до О. О. Богомольця користувався методом медичної науки і практи