

25. Lee R., White P. A clinical study of the coagulation time of blood. — Amer. J. med. Sci., 1913, 145, 495.
26. Mac Kay D. G., Linder M. M., Cruse V. K. Mechanisms of thrombosis of the microcirculation. — Am. J. Pathol., 1971, № 2, 231.
27. Mac Kellar M., Dacie S. V. Thromboplastic activity of the plasma in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. — Brit. J. Haematol., 1958, 4, 404.
28. Poller L. A heparin retarded plasma clotting test. — Angiologi, 1954, 5, 21.
29. Shimamoto T., Ischioka T. Release of a thromboplastic substance from arterial walls by epinephrine. — Circulat. Res., 1963, 2, 138.
30. Serner G. G., Rossi Ferrini P. L., Paoletti P., Masotti G. Attivita della parete arteriosa sui processi della coagulazione. VI. Attivita fibrinolitica e anti-fibrinolitica della parete vasale. — Ciorn. gerontol., 1965, 1, 53.
31. Szirmai E. Новые методы исследования системы свертывания крови. — Пробл. гематол. и перелив. крови, 1957, 6, 38, 18.

Кафедра фізіології Полтавського
медичного стоматологічного інституту

Надійшла до редакції
29.I 1975 р.

УДК 612.015.11

Л. І. Жаліло

ВПЛИВ НОРАДРЕНАЛІНУ НА СПОЖИВАННЯ КИСНЮ МІТОХОНДРІЯМИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ

Особлива роль у регуляторних механізмах енергетичного обміну належить катехоламінам, їх вплив на процеси тканинного дихання багатоманітний [1, 2, 5—8, 10]. В літературі багато даних з цього питання, проте вони досить суперечливі. В деяких працях показано безпосередній зв'язок катехоламінів, зокрема норадреналіну, з різними ферментативними процесами, які супроводжують енергетичний обмін у клітині — окислювальним фосфорилуванням [1, 7], активністю АТФази [5] тощо.

Безсумнівний інтерес становить включення норадреналіну в процеси окислення — відновлення в клітині. Існує безпосередній зв'язок катехоламінів та продуктів їх перетворення при хімічному окисленні з процесами окислення — відновлення, включення деяких продуктів обміну катехоламінів у динаміку обміну в мітохондріях [5, 7, 9]. Катехоламіни *in vitro* приводять до роз'єднання дихання і фосфорилування, *in vivo* цього не спостерігається [2, 6].

Ми вивчали вплив норадреналіну як одного з найважливіших нейромедіаторів на процеси споживання кисню мітохондріями печінки в процесі дихання.

Методика досліджень

Досліди проведені на білих щурах. Мітохондрії печінки виділяли методом диференціального центрифугування в середовищі, що містить 0,25 моль сахарози та 0,01 моль ЕДТА, рН=7,4. Осадок мітохондрій промивали 0,3 моль сахарози.

Середовище інкубації: 0,15 моль сахарози, 0,075 моль KCl, 5 ммоль фосфатного буфера (рН=7,4), 2,5 ммоль $MgCl_2$ [3]. Об'єм — 1 мл, в якому міститься 1,5—2,0 мг білка. Субстрат дихання — сукцинат 40 ммоль, АДФ — 250 мкмоль.

Для визначення швидкості споживання кисню використовували полярографічний (за прийнятою на II Всесоюзному симпозиумі термінологією — хрооамперометричний) метод, запис здійснювався при постійній напрузі 0,7 в. Робочий електрод — відкритий, платиновий, допоміжний — хлор-срібний.

Визначали швидкість дихання мітохондрій в метаболічних станах 2 (за Кондрашовою), 3 та 4 (за Чансом). Крім того записували швидкість ендогенного дихання, коли дихання здійснювалось тільки за рахунок внутрішніх ресурсів мітохондрій — без додавання субстрату дихання і АДФ. Вимірювали час фосфорилування АДФ, який додавався, та кількість кисню, що при цьому витрачалась. На підставі одержаних величин розраховували: ДК — дихальний контроль — V_3/V_4 (за Чансом), який свідчить про ступінь зв'язаності дихання та фосфорилування; V_2/V_4 — співвідношення, яке характеризує стан ланцюга переносу електронів та накопичення енергії.

Білок визначали за методом Лоурі. Концентрація норадреналіну становила $6 \cdot 10^{-6}$ та $6 \cdot 10^{-8}$ моль. Статистична обробка одержаних даних проведена за Ойвінім та Сепелівим [4].

Результати дослідів

Норадреналін з ампул вносили без запису ендогенного (I положення), що запису в стані 2 (II положення), при запису.

В результаті проведених експериментів відновних процесів від додавання норадреналіну (рис. 1).

Додавання норадреналіну на фоні ендогенного дихання (V_0) приводить до гальмування споживання кисню. Застосовані різні дози норадреналіну приводять до зниження швидкості дихання до практично однакового рівня — 0,63 та 0,64 нА $O_2/хв$ (див. таблицю).

Преінкубація з норадреналіном приводить до посилення споживання кисню в мі-

Вплив норадреналіну на швидкість споживання кисню мітохондріями печінки щу-

ри. В стані 2 — до $3,42 \pm 0,37$ при $\pm 0,31$ нА $O_2/хв \cdot мг$ — при більшій. Перш ніж записувати швидкість споживання кисню — швидкість зміни швидкості (див. таблицю) показує дози $6 \cdot 10^{-6}$ норадреналіну — більше (р. ханні, зв'язаному з фосфорилуванням) як під впливом $6 \cdot 10^{-8}$ моль норадреналіну $\pm 0,30$ нА $O_2/хв \cdot мг$ у порівнянні з контролем.

Однак, визначення ступеня зміни швидкості V_2/V_0 показує, що норадреналін приводить до зміни швидкості споживання кисню.

Якщо в контролі зміна швидкості споживання кисню становить $2,11 \pm 0,27$ та $3,46 \pm 0,31$ нА $O_2/хв \cdot мг$ при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну, то при дозі $6 \cdot 10^{-8}$ моль норадреналіну швидкість споживання кисню становить $2,58 \pm 0,31$, так і в порівнянні з контролем.

Вплив норадреналіну на споживання кисню (II) виявляється так: швидкість споживання кисню становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується. Однак, порівняння ступеня зміни швидкості споживання кисню V_3/V_0 становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується. Однак, порівняння ступеня зміни швидкості споживання кисню V_3/V_0 становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується.

Дихальний контроль, що характеризує стан ланцюга переносу електронів та накопичення енергії, у контролі становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується. Однак, порівняння ступеня зміни швидкості споживання кисню V_3/V_0 становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується.

Співвідношення швидкості споживання кисню та швидкості дихання становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується. Однак, порівняння ступеня зміни швидкості споживання кисню V_3/V_0 становить $2,21 \pm 0,25$ і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну достовірно більше зменшується.

Проаналізувавши одержані експериментальні дані, можна зробити висновок, що норадреналін впливає на швидкість споживання кисню в стані 2 (за Кондрашовою), 3 та 4 (за Чансом). Крім того записували швидкість ендогенного дихання, коли дихання здійснювалось тільки за рахунок внутрішніх ресурсів мітохондрій — без додавання субстрату дихання і АДФ. Вимірювали час фосфорилування АДФ, який додавався, та кількість кисню, що при цьому витрачалась. На підставі одержаних величин розраховували: ДК — дихальний контроль — V_3/V_4 (за Чансом), який свідчить про ступінь зв'язаності дихання та фосфорилування; V_2/V_4 — співвідношення, яке характеризує стан ланцюга переносу електронів та накопичення енергії.

Білок визначали за методом Лоурі. Концентрація норадреналіну становила $6 \cdot 10^{-6}$ та $6 \cdot 10^{-8}$ моль. Статистична обробка одержаних даних проведена за Ойвінім та Сепелівим [4].

Визначали швидкість дихання мітохондрій в метаболічних станах 2 (за Кондрашовою), 3 та 4 (за Чансом). Крім того записували швидкість ендогенного дихання, коли дихання здійснювалось тільки за рахунок внутрішніх ресурсів мітохондрій — без додавання субстрату дихання і АДФ. Вимірювали час фосфорилування АДФ, який додавався, та кількість кисню, що при цьому витрачалась. На підставі одержаних величин розраховували: ДК — дихальний контроль — V_3/V_4 (за Чансом), який свідчить про ступінь зв'язаності дихання та фосфорилування; V_2/V_4 — співвідношення, яке характеризує стан ланцюга переносу електронів та накопичення енергії.

Білок визначали за методом Лоурі. Концентрація норадреналіну становила $6 \cdot 10^{-6}$ та $6 \cdot 10^{-8}$ моль. Статистична обробка одержаних даних проведена за Ойвінім та Сепелівим [4].

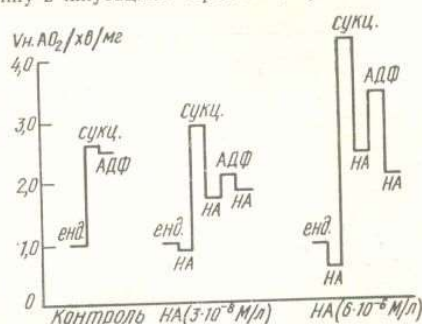
Результати досліджень та їх обговорення

Норадреналін з ампул вносили безпосередньо в полярографічний осередок при запису ендогенного (I положення), що дозволяло створювати преінкубацію 10 хв, при запису в стані 2 (II положення), при запису в стані 3 (III положення).

В результаті проведених експериментів встановлена залежність активності окисно-відновних процесів від додавання норадреналіну в інкубаційне середовище (див. таблицю і рисунок).

Додавання норадреналіну на фоні ендогенного дихання (V_0) приводить до гальмування споживання кисню. Застосовані нами різні дози норадреналіну приводять до зниження швидкості дихання до практично однакового рівня — 0,63 та 0,64 нА O_2 /хв·мг (див. таблицю).

Преінкубація з норадреналіном приводить до посилення споживання кисню в мета-



Вплив норадреналіну на швидкість споживання кисню мітохондріями печінки шурів.

болічному стані 2—до $3,42 \pm 0,37$ при меншій дозі норадреналіну, та до $3,10 \pm 0,31$ нА O_2 /хв·мг — при більшій. Перерахунок показників з урахуванням вихідної швидкості засвоєння кисню — швидкості ендогенного дихання та обчислення ступеня зміни швидкості (див. таблицю) показують, що посилення споживання кисню при дії дози $6 \cdot 10^{-6}$ норадреналіну — більше ($p < 0,01$). Швидкість споживання кисню при диханні, зв'язаному з фосфорилуванням (метаболічний стан 3) практично не змінюється як під впливом $6 \cdot 10^{-8}$ моль норадреналіну, так і $6 \cdot 10^{-6}$ моль — $2,77 \pm 0,20$ та $2,60 \pm 0,30$ нА O_2 /хв·мг у порівнянні з контролем — $2,62 \pm 0,28$.

Однак, визначення ступеня зміни швидкості споживання кисню, тобто співвідношення V_2/V_0 показує, що норадреналін посилює споживання кисню (доза $6 \cdot 10^{-6}$ моль). Якщо в контролі зміна швидкості споживання кисню становить $2,56 \pm 0,21$, то при дії норадреналіну — $2,11 \pm 0,27$ та $3,46 \pm 0,32$ відповідно (див. таблицю і рисунок).

Внесення в інкубаційне середовище норадреналіну в стані 2 приводить до деякого зниження швидкості споживання кисню при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ моль, але ступінь зниження швидкості більший при дозі норадреналіну $6 \cdot 10^{-8}$ моль — $1,74 \pm 0,1$, як у порівнянні з контролем — $2,58 \pm 0,31$, так і в порівнянні з більшою дозою норадреналіну — $2,46 \pm 0,26$.

Вплив норадреналіну на споживання кисню мітохондріями в стані 3 (положення III) виявляється так: швидкість споживання кисню знижується і при дозі $6 \cdot 10^{-8}$ ($2,21 \pm 0,25$) і при дозі $6 \cdot 10^{-6}$ ($1,43 \pm 0,21$), причому, як видно, при більшій дозі норадреналіну достовірно більше зменшується швидкість споживання кисню (див. рисунок). Однак, порівняння ступеня зміни швидкості (V_3/V_0) вказує, що коли при більшій дозі норадреналіну співвідношення V_3/V_0 становить $2,03 \pm 0,32$ (в контролі $2,56 \pm 0,21$), то при дозі $6 \cdot 10^{-8}$ моль таке співвідношення дорівнює $1,82 \pm 0,37$.

Дихальний контроль, що характеризує не стільки дихання, скільки ступінь зв'язування його з фосфорилуванням, у контролі становить $2,26 \pm 0,1$. Під впливом $6 \cdot 10^{-8}$ моль норадреналіну дихальний контроль знижується до $2,22 \pm 0,13$ ($p < 0,5$), при додаванні $6 \cdot 10^{-6}$ моль норадреналіну гальмування статистично достовірне — до $1,87 \pm 0,06$ ($p < 0,001$; див. таблицю).

Співвідношення швидкості споживання кисню в стані 2 і 4 (V_2/V_4), яке характеризує стан дихального ланцюга та накопичення енергії, також як і дихальний контроль знижується під впливом норадреналіну, але меншою мірою.

Проаналізувавши одержані експериментальні дані, можна припустити наявність складних взаємовідношень між норадреналіном і продуктами його перетворення (в мітохондріях) та процесами як дихання мітохондрій, так і утворення і накопичення енергії в процесі дихання.

Посилення споживання кисню в стані 2 і деякою мірою в стані 3 при преінкубації з норадреналіном, гальмування дихання при додаванні норадреналіну в положеннях II і III свідчать, очевидно, про наявність конкурентних співвідношень дихального ланцюга та норадреналіну щодо кисню. Однак, ця конкуренція складна.

Ясно виражене, статистично достовірне зниження дихального контролю під впливом норадреналіну та деяке зниження співвідношення V_2/V_4 свідчить про гальмування енергоутворення при внесенні норадреналіну в середовище інкубації.

На підставі проведених досліджень і деяких літературних даних можна припустити, що преінкубація з нейромедіатором приводить до деяких змін проникності мем-

Вплив норадреналіну на процеси тканинного дихання мітохондріями печінки щурів

Досліджувані показники	Контроль	Норадреналін	
		$6 \cdot 10^{-8} \text{ M}$	$6 \cdot 10^{-6} \text{ M}$
Ендогенне дихання, V_0	$1,12 \pm 0,01$	$1,16 \pm 0,23$	$0,98 \pm 0,08$
I положення, V_{HA}		$0,64 \pm 0,13$	$0,63 \pm 0,13$
V_{HA}/V_0		$0,55 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,11$
Стан 2, V_2	$2,74 \pm 0,35$	$3,42 \pm 0,37$	$3,10 \pm 0,31$
V_2/V_0	$2,58 \pm 0,31$	$2,90 \pm 0,25$	$4,38 \pm 0,33$
II положення, V_{HA}		$3,23 \pm 0,36$	$2,32 \pm 0,27$
V_{HA}/V_0		$1,74 \pm 0,10$	$2,46 \pm 0,26$
Стан 3, V_3	$2,62 \pm 0,28$	$2,77 \pm 0,20$	$2,60 \pm 0,30$
V_3/V_0	$2,56 \pm 0,21$	$2,11 \pm 0,27$	$3,46 \pm 0,32$
III положення, V_{HA}		$2,21 \pm 0,15$	$1,43 \pm 0,21$
V_{HA}/V_0		$1,82 \pm 0,37$	$2,03 \pm 0,32$
Дихальний контроль, V_3/V_4	$2,26 \pm 0,10$	$2,22 \pm 0,13$	$1,87 \pm 0,06$
V_2/V_4	$2,35 \pm 0,24$	$2,73 \pm 0,20$	$2,22 \pm 0,21$

Примітка. p — показник достовірності наведено в тексті.

бран мітохондрій для субстрату дихання, що в свою чергу веде до підвищення швидкості споживання кисню, в тому числі і при фосфорильовальному диханні. Якщо ж норадреналін додається на фоні активного дихання, то швидкість споживання кисню знижується, ступінь з'єднання дихання і фосфорильовання знижується.

Отже, між споживанням кисню та дією норадреналіну на окисно-відновні процеси клітини встановлений складний зв'язок, і результат впливу норадреналіну на процеси дихання залежить від моменту його включення в метаболічні процеси.

Література

1. Андреев С. В., Кобкова И. Д. Роль катехоламинов в здоровом и больном организме. М., 1970.
2. Иванов Л. А. Влияние адреналина и гистамина на тканевой кислородный обмен в пожилом возрасте. В сб.: Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте. Киев. «Здоров'я». 1968, 114.
3. Лейкин Ю. Н., Виноградов А. Д. О природе необратимой активации дыхания митохондрий, нагруженных кальцием в присутствии фосфата. В сб.: Митохондрии. М., 1973, 62.
4. Сепетлиев Д. Стат. методы в науч. мед. исследованиях. М., 1968.
5. Судовцев В. С. Влияние катехоламинов на некот. стороны энергетич. обмена и транспорт ионов в митохондриях. Автореф. дисс., Харьков, 1969.
6. Тапберген С. О. Влияние гормонов щитов. железы и адреналина на некоторые стороны энергетич. обмена митохондрий. Автореф. дисс. Харьков, 1969.
7. Утевский А. М. Гормоны и ферменты. Совр. вопр. эндокринолог., 1960, 1, 5—29.
8. Утевский А. М., Осинская В. О. Современные представления об обмене катехоламинов и его роли в физиологии и патологии. В сб.: Актуальные вопр. физиол., биохим. и патол. эндокрин. системы. М., 1972, 181.
9. Cassuto Y., Amit Y. Thyroxine and Norepinephrine Effects on the Metabolic Rates of Heat-Acclimated Hamsters. Endocrinology, 1968, 82, 1, 17.
10. Cocrel R., Harris E., Pressman B. Synthesis of ATP driven by a Potassium gradient in Mitochondria. Nature, 1967, 215, 1487.
11. Krebs R. Yber die unterschiedliche Wirkung von Ca^{++} und Noradrenalin auf den Sauerstoffverbrauch isolierter Meerschweinchen-vorhöle. Pflügers Archiv, 1970, 315, 2, 110.

Відділ фізіології водно-сольового обміну
Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця
АН УРСР, Київ

Надійшла до редакції
5.IX 1975 р.

УДК 616.453

РЕАКЦІЇ ІМУНІ ЗЛОЯКІСНІ

Спеціальна література останніх і злоякісні пухлини — ситуації, що в потенційно *сум perfectum*, немовб злоякісні новоутворення і, навпаки, алергію. Дослідження в цьому напрямку американського алерголога протилежні думки, які вказують на шкірно-алергічні реакції іноді розв'язує, проте, більшість дослідників [38, 68] рювання не відзначаються злоякісн на рак і хірургічних неракових (кон жано істотної різниці у вмісті реаген

Водночас відомо, що реакції [3, 49, 50, 74], оскільки у африканс *IgE*-антитіл [27], тоді як вірусна і антитіл у таких дітей. Випадки зах ні дерматити, екзему і невродерміти звичайно рідкі (тобто і в цих випад Відомо, що *B. pertussis* різко інфікування *B. pertussis* запобігає шей. Водночас досліди з сенсибіл 1,4-ДНХБ показали, що негативні 11 ки у хворих на злоякісні новоутворе саркому, лімфолейкоз, лімфому тощ

При лімфомі Буркіта в кожис Епштейна — Бара (ЕБ) [29, 69]. П пухлини. Для виникнення злоякісної недостатня, оскільки цей вірус траи моонуклеозі. Про роль імунітету і випадках після тривалої безсимптоз траплялись тетраплоїдні клітини. П пухлин резистентний варіант відпов Буркіта може бути доведена так [1 антитіла проти вірусу ЕБ; 2) мемб лені антитіла проти клітин лімфоми вляти преципітуючі антитіла проти

Це вказує на те, що цитотокс генних метастазів. Причина їх зни кликається пухлинними клітинами, лімфатичних вузлів у систему кров кати і при гострій лейкемії. У ви чітких поліпшень або «вилучень» [5 перещ цьому тільки в 10—20% випа 31]. Деякі пухлинно-специфічна ан респектності при остеогенній сарко товстої кишки і сечового міхура, і яких нема спонтанного або терапе [15, 32].

При раку товстої кишки і гру ками реакцію уповільненого типу, лімфоїдної інфільтрації пухлини. Л