

- ческие функции и применение пантотеновой кислоты. Минск: Наука и техника, 1977, с. 112—114.
8. Розанов А. Я. Динамика метаболизма тиамина, его биологическое значение и зависимость от функции пищеварительной системы.— В кн.: Тиамин. М.: Наука, 1978, с. 27—85.
 9. Спрышкова Н. А., Серебрякова Н. Г., Спрышкова Р. А., Спиречев В. Б. Депонирующая роль пищеварительного тракта в обмене L-(5-метил, 3Н)-токоферола при бластомагенезе в мозжечке крыс.— В кн.: Актуальные проблемы витаминологии. Тарту, 1980, с. 39—41.
 10. Collins P., Chaykin S. The management of nicotinamide and nicotinic acid in the mouse.— J. Biol. Chem., 1972, 257, N 3, p. 778.
 11. Dawson I. R., Bridges I. W. Conjugation and excretion of metabolites of 7-hydroxycoumarin in the same intestine of rats and guinea pigs.— Biochem. and Pharmacol., 1979, 28, N 22, p. 3291—3297.
 12. Gassman B., Ketz H. M. Resorption und Exkretion Vitamin B.— Dautsche Academic der Wissenschaften su Berlin, 1961, N 1, p. 487—488.
 13. Gassman B., Ketz H. Vitamin B in Magen. Darm Trakt der Ratta. Resorption und Exkretion.— Biochem. Z., 1961, N 1, p. 245—334.
 14. Ijichi H., Ichijama A., Hayashi O. Studies on the biosynthesis of nicotinamide adenine dinucleotide. Comparative *in vivo* studies on nicotinic acid, nicotinamide and quinolinic acid as precursors of nicotinamide adenine dinucleotide.— J. Biol. Chem., 1961, 241, p. 3701.
 15. Lavoie A., Cooper B. A. Rapid transfer of folic acid from blood to bile in man and its conversion into folate coenzymes and into pteroylglutamate with little biological activity.— Clin. Sci. and Mol. Med., 1974, 46, N 6, p. 729—741.
 16. Pinto I., Huang I., Ping et al. Increased urinari riboflavin excretion resulting from boric acid ingestion.— J. Lab. and Clin. Med., 1978, 92, N 1, p. 126—134.
 17. Steinberg S. E., Campbell C. L., Hillman R. S. Kinetics of normal folate enterohepatic cycle.— J. Clin. Invest., 1979, 64, N 1, p. 83—88.

Одесский университет

Поступила 08.02.83

УДК 612.111.547.931

Я. В. Ганиткевич, В. И. Швец

ВЛИЯНИЕ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ НА ПРОНИЦАЕМОСТЬ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН

Исследования последних лет обнаружили выраженное влияние малых концентраций желчных кислот на свойства эритроцитарных мембран [1, 4, 5]. Вместе с тем новые наблюдения подтверждают значение постоянного присутствия в периферической крови интактных животных и здоровых людей холановых кислот, поступающих из кишечника в процессе кишечно-печеночного кругооборота. В связи с этим нами [2] сделано предположение, что находящиеся во внутренней среде организма желчные кислоты принимают участие в регуляции мембранных процессов в организме, в частности, имеют значение для функционального состояния эритроцитарных мембран.

Мы исследовали проницаемость эритроцитов крыс для воды и неэлектролитамочевины в условиях выведения желчных кислот организма секвестрантом холестирамином, а также в условиях дополнительного введения в организм желчных кислот и синтетических поверхностно-активных веществ (ПАВ).

Методика исследований

Опыты проводили на 30 крысах линии Вистар массой 180—210 г. Дефицит желчных кислот в организме вызывали добавлением к рациону крыс секвестранта холестирамина в дозе 2 % от массы корма на протяжении 10 дней, который увеличивает выведение желчных кислот с фекалиями [3] и, нарушая таким образом кишечно-печеночный кругооборот желчных кислот, приводит к снижению их содержания в плазме крови [7].

Повышение содержания желчных кислот в крови вызывали посредством дополнительного их введения. Препараты натриевых солей холевой, таурохолевой и хенодезоксихолевой кислоты растворяли в физиологическом растворе и вводили внутрибрюшинно в дозе 10 мг/кг. Исследования проводили через 15—240 мин после инъекций.

Кровь для исследования брали из хвостовых сосудов. Определяли проницаемость эритроцитарных мембран для воды и мочевины по [6] путем наблюдения гемолиза эри-

троцитов в изотоническом ($0.3M$) растворе мочевины. Для этого в кювету, содержащую 1,8 мл раствора мочевины, вносили 0,2 мл крови, наблюдали динамику гемолиза через каждые 10 с в течение 120 с. Оптическую плотность определяли на спектрофотометре СФ4-А при длине волн 615 нм. Для расчета количества гемолизированных эритроцитов определяли исходную оптическую плотность при добавлении 0,2 мл крови к 1,8 мл физиологического раствора, а также оптическую плотность при полном гемолизе эритроцитов, вызванном добавлением 2—3 капель раствора аммиака.

Всего проведено 600 исследований.

Результаты исследований

В контрольных опытах гемолиз эритроцитов за 10; 30 и 60 с составлял соответственно $87 \pm 0,4$, $93 \pm 0,2$ и $95 \pm 0,2\%$ и заканчивался на 90 с исследования.

В серии опытов на крысах, получающих холестирамин, в течение первых четырех дней изменений не наблюдалось и только на пятый день скармливания холестирамина появился изменения проницаемости эритроцитарных мембран. Наиболее выраженные изменения наблюдаются на шестой день (рис. 1). Количество гемолизированных эритроцитов увеличивается на $5,0 \pm 0,4$ — $3,0 \pm 0,2\%$, что указывает на повышение скорости транспорта в клетку мочевины и воды.

Дополнительное введение животным желчных кислот оказывает противоположно направленное влияние на проницаемость эритроцитов.

Наиболее выраженные изменения вызывает таурохолат натрия, который не только восстанавливает повышенную в условиях потери желчных кислот проницаемость эри-

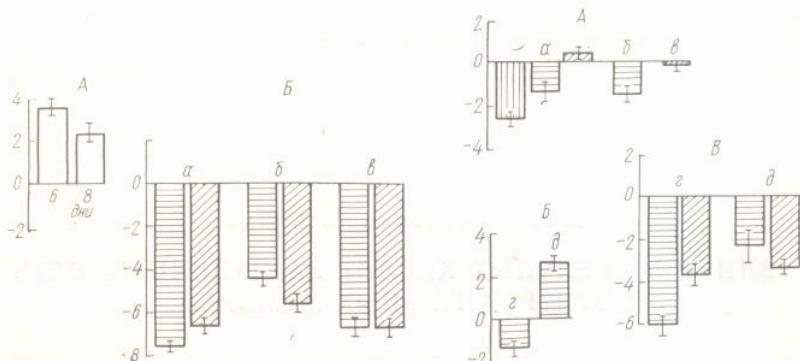


Рис. 1. Проницаемость для мочевины и воды эритроцитов крыс в условиях потери желчных кислот (A) и после введения холановых кислот на фоне потери желчных кислот организма (B).

A — на 6 и 8 дни скармливания холестирамина; B — на 6 день скармливания холестирамина через 30 мин (горизонтальная штриховка) и 60 мин (косая штриховка) после внутривенного введения 10 мг/кг таурохолата (a), холата (b) и хенодезоксихолата (c). Столбиками представлены изменения (в процентах) эритроцитов, гемолизированных в 0,3 М растворе мочевины в течение 60 с; $M \pm m$, $n=5$.

Рис. 2. Влияние холановых кислот (A) и синтетических ПАВ (Б, В) на проницаемость для мочевины и воды эритроцитов крыс.

A — после введения таурохолата (a), холата (b) и хенодезоксихолата натрия (c) интактным крысам; после введения этана (d) и трилон-Х-100 (e) интактным крысам — Б, и в условиях потери желчных кислот на 8 день скармливания холестирамина — В. Доза препаратов — 10 мг/кг внутривенно. Вертикальная штриховка — через 15 мин после инъекции. Остальные обозначения см. рис. 1.

троцитов, но и снижает ее на 11—12 % по сравнению с уровнем, наблюдаемым у интактных крыс. На 60—90 с исследования гемолиз его снижение примерно в 2 раза меньше и показатели гемолиза приближаются к нормальным величинам. Спустя 1 ч после инъекции эффект таурохолата натрия несколько уменьшается, а к концу 2 ч резко ослабевает.

Сравнительное изучение действия других холановых кислот обнаружило у них несколько менее выраженное влияние. Через 30 мин после инъекции холат натрия снижает гемолиз эритроцитов в первые 30 с исследования на 13—14 %, а хенодезоксихолат натрия — на 10—13 %, причем этот эффект сохраняется в основном спустя 1 ч после инъекции. На 60—90 с гемолиза степень снижения составляет 5—7 %, т. е. гемолиз несколько ниже уровня интактных животных или не отличается от него.

Дополнительное введение нормального кругооборота и с изменения проницаемости эритроцитов наблюдается нерезкое снижение выраженное на 30—60 с исследований.

Холат натрия снижает первые 20 с. В этом периоде чем таурохолата натрия. Хенодезоксихолат натрия в первые 30 с занимает место между таурохолата.

Поскольку синтетические подобно желчным кислотам [1] мости эритроцитов [5], предст.

Установлено, что после введения трилон-Х-100 в дозе 10 мг/кг могут теряющих желчные кислоты, животных заметное снижение кислот действие этана имеет 3—5 раз сильнее.

Трилон-Х-100 у интактных особенно в конечном периоде 30 мин после инъекции трилон-Х-100, в отличие от эритроцитов интактных крыс и проницаемость эритроцитов у крыс, теряющих желчные кислоты.

Данные опытов об увеличении кругооборота желчных амин в дозе 2 % массы корма и его действие сводится к повышенному количеству желчных кислот в организме желчных кислот у кровь, снижается порог резорбции и уменьшается содержание холановых кислот в крови отмечено, что в условиях потери некоторое влияние на важным доказательством не было изменениях являются результаты кислот в условиях их доз (10 мг/кг) холановых кислот проницаемость эритроцитов.

Наиболее выраженным действием является таурохолат натрия, что первичная парная тригидроксихолат кислотам крыс [2].

Совершенно понятно, что желчных кислот в плазме крови выраженный и менее продолжительный.

Противоположная направление в организме при потере желчных кислот восстанавливать проницаемость желчных кислот, позволяя содержания в организме желчных кислот.

Значительный интерес представляет измененную дефицитом жира. Результаты опытов подтверждают синтетических ПАВ для у

Дополнительное введение холановых кислот интактным животным, в условиях нормального кругооборота и содержания в организме желчных кислот, вызывает иные изменения проницаемости эритроцитов (рис. 2). После инъекции таурохолата натрия наблюдается нерезкое снижение количества гемолизированных эритроцитов, наиболее выраженное на 30—60 с исследования.

Холат натрия снижает количество гемолизированных эритроцитов, особенно в первые 20 с. В этом периоде действие холата натрия выражено значительно сильнее, чем таурохолата натрия. Хенодезоксихолат натрия снижает гемолиз эритроцитов преимущественно в первые 30 с исследования и по степени действия занимает промежуточное место между таурохолатом и холатом натрия.

Поскольку синтетические ПАВ в ряде случаев действуют на клеточные мембранны подобно желчным кислотам [1, 4] и могут вызвать аналогичные изменения проницаемости эритроцитов [5], представляет интерес их действие в животном организме.

Установлено, что после внутрибрюшинных инъекций крысам этония или тритона X-100 в дозе 10 мг/кг могут возникать изменения проницаемости как у животных, теряющих желчные кислоты, так и у интактных крыс. Этоний вызывает у интактных животных заметное снижение гемолиза эритроцитов. В условиях дефицита желчных кислот действие этония имеет такую же направленность, но выражено в среднем в 3—5 раз сильнее.

Тритон X-100 у интактных животных заметно повышает гемолиз эритроцитов, особенно в конечном периоде исследования. В условиях потери желчных кислот через 30 мин после инъекции тритона X-100 наблюдается некоторое снижение гемолиза, которое через 30 мин в части случаев становится более выраженным. Таким образом, тритон X-100, в отличие от желчных кислот и этония, повышает проницаемость эритроцитов интактных крыс и лишь частично восстанавливает повышенную проницаемость эритроцитов у крыс, теряющих желчные кислоты.

Данные опытов об увеличении проницаемости эритроцитарных мембран у крыс на 6—8 сут скармливания холестирамина позволяют связывать эти изменения с нарушением кругооборота желчных кислот и дефицитом их в крови. Известно, что холестирамин в дозе 2 % массы корма не вызывает каких-либо нарушений в организме животных, и его действие сводится к связыванию в кишечнике и выведению с фекалиями повышенного количества желчных кислот [3]. В результате усиленного выведения из организма желчных кислот уменьшается их обратное поступление из кишечника в кровь, снижается порог резорбции гепатоцитами желчных кислот из протекающей крови и уменьшается содержание холатов в периферической крови. Снижение концентрации желчных кислот в крови отмечено при назначении холестирамина больным [7]. Не исключено, что в условиях потери желчных кислот уменьшение усвоения жиров может оказывать некоторое влияние на состав липидов эритроцитарных мембран. Поэтому важным доказательством непосредственной роли желчных кислот в обнаруженных изменениях являются результаты опытов с дополнительным введением животным желчных кислот в условиях их дефицита в организме, а именно, способность небольших доз (10 мг/кг) холановых кислот снижать повышенную в условиях потери желчных кислот проницаемость эритроцитарных мембран.

Наиболее выраженным действием на проницаемость эритроцитарных мембран обладает таурохолат натрия, что связано, очевидно, с тем, что таурохолевая кислота, как первичная парная тригидроксихолановая кислота принадлежит к основным холановым кислотам крыс [2].

Совершенно понятно, что у интактных животных с нормальным содержанием желчных кислот в плазме крови, экзогенные холановые кислоты вызывают слабо выраженный и менее продолжительный эффект.

Противоположная направленность изменений проницаемости эритроцитарных мембран в организме при потере и при введении желчных кислот, способность желчных кислот восстанавливать проницаемость эритроцитов, изменившуюся в результате потери желчных кислот, позволяют сделать заключение о зависимости этих изменений от содержания в организме желчных кислот.

Значительный интерес представляют данные о том, что проницаемость эритроцитов, измененную дефицитом желчных кислот, можно восстановить введением этония. Результаты опытов подтверждают наши предположения [1] о возможности использования синтетических ПАВ для управления проницаемостью мембран в организме.