

ИЗМЕНЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА В УСЛОВИЯХ УГНЕТАНИЯ ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗА ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЖИВОТНЫХ ПОНИЖЕННОГО БАРОМЕТРИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ

Нами установлено, что при действии на организм кроликов пониженного барометрического давления нейтрофильный лейкоцитоз сопровождается уменьшением количества лизосом, лизосомальных катионных белков и повышением активности плазменного лизосомального катепсина Д. При этом происходит активация процессов гемокоагуляции и фибринолиза [11, 14, 15].

Активация свертывающей и фибринолитической систем крови в условиях пониженного барометрического давления, вероятно, обусловлена изменениями лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов и активацией фактора Хагемана солибилизованными ферментами. Возможность прямой активации фактора Хагемана лизосомальными ферментами нейтрофильных лейкоцитов была показана в нашей лаборатории [10].

Целью настоящего исследования было установление зависимости изменений в системе гемостаза при действии на организм пониженного барометрического давления от количества нейтрофильных лейкоцитов и функционального состояния их лизосомального аппарата.

Методика

Эксперименты проведены на 60 кроликах обоего пола массой 2—3,5 кг. Все животные с целью угнетения гранулоцитопоэза получали цитостатический препарат миелобромол (Будапешт, Венгрия), который вводили перорально по 80 мг/кг в течение 5—8 дней до уменьшения числа лейкоцитов в 1 мм³ периферической крови на 70—82 % по сравнению с исходным уровнем. Затем кроликов в течение 1 ч выдерживали в вентилируемой барокамере при давлении 304 мм рт. ст. (404 гПа). Для поглощения водяных паров и СО₂ использовали натронную известь.

В зависимости от изучаемых показателей все животные были разделены на три серии. У животных I серии изучали количество лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в 1 мм³ периферической крови, гранулоцитопоэз, содержание лизосом в нейтрофильных лейкоцитах периферической крови [13]; у животных II серии — время свертывания крови [12], индекс контактной активности крови (активность фактора Хагемана [9], время рекальцификации плазмы [2], потребление протромбина [8], активность протромбинового комплекса [6], концентрацию фибриногена [16], активность фибрин-стабилизирующего фактора [11], тромбиновое время [12], фибринолитическую активность крови [7]; у животных III серии — активность плазменного катепсина Д [3] и проницаемость мембран лизосом [4].

Определение показателей свертывающей и фибринолитической систем крови проводили до и после введения препарата, через 1, 2, 3, 4, 5 сут после опыта, а количество лейкоцитов, содержание нейтрофильных лейкоцитов, гранулоцитопоэз, содержание лизосом, проницаемость мембран лизосом и активность катепсина Д дополнительно и через 3 ч.

Результаты

Как показали исследования, миелобромол приводит к уменьшению как общего количества лейкоцитов, так и нейтрофильных лейкоцитов в единице объема периферической крови, что обусловлено угнетением гранулоцитопоэза (см. табл. 1). Изменений показателей, характеризующих состояние лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов, свертывающую и фибринолитическую системы крови, при этом не выявлено (см. табл. 2, 3).

Таблица 1. Влияние пониженного барометрического давления на содержание лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови и некоторые показатели гранулоцитопоэза ($M \pm m$)

Показатели	До введения препарата	После введения препарата	Время определения после опыта через					
			3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
Количество лейкоцитов (тыс./мм ³)	9,4±0,3	4,4±0,2 <0,001	4,7±0,2 >0,2	5,1±0,2 <0,1	5,9±0,2 <0,01	6,5±0,1 <0,001	7,3±0,2 <0,001	8,1±0,1 <0,001
Количество нейтрофильных лейкоцитов (тыс./мм ³)	4,6±0,1	0,8±0,06 <0,001	2,2±0,2 <0,001	2,9±0,2 <0,001	3,8±0,1 <0,001	4,0±0,1 <0,001	4,0±0,1 <0,001	4,2±0,1 <0,001

Таблица 1. Влияние пониженного барометрического давления на содержание лейкоцитов и нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови и некоторые показатели гранулоцитопоза ($M \pm m$)

Показатели	До введения препарата	После введения препарата	Время определения после опыта через					
			3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
Количество лейкоцитов (тыс./мм ³) <i>p</i>	9,4±0,3	4,4±0,2 <0,001	4,7±0,2 >0,2	5,1±0,2 <0,1	5,9±0,2 <0,01	6,5±0,1 <0,001	7,3±0,2 <0,001	8,1±0,1 <0,001
Количество нейтрофильных лейкоцитов (тыс./мм ³) <i>p</i>	4,6±0,1	0,8±0,06 <0,001	2,2±0,2 <0,001	2,9±0,2 <0,001	3,8±0,1 <0,001	4,0±0,1 <0,001	4,0±0,1 <0,001	4,2±0,1 <0,001
Количество миелокарионцов (тыс./мм ³) <i>p</i>	86,6±2,6	35,6±3,0 <0,001	38,5±2,7 <0,5	45,4±2,7 <0,05	53,2±2,7 <0,001	62,7±3,2 <0,001	72,2±3,4 <0,001	83,4±2,8 <0,001
Абсолютное количество кле- ток гранулоцитарного ряда (тыс./мм ³) <i>p</i>	25,2±1,2	8,7±0,5 <0,001	10,9±0,85 <0,05	11,9±0,37 <0,001	14,6±0,37 <0,001	15,5±0,85 <0,001	21,9±0,91 <0,001	23,3±0,48 <0,001

Таблица 2. Влияние пониженного барометрического давления на лизосомальный аппарат нейтрофильных лейкоцитов ($M \pm m$)

Показатели	До введения препарата	После введения препарата	Время определения после опыта через						
			3 ч	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	
Количество лизосом в 100 нейтрофилах:									
30 и больше <i>p</i>	100	99,7±0,2 >0,05	85,0±0,7 <0,001	63,0±0,8 <0,001	61,0±0,5 <0,001	64,0±2,3 <0,001	86,0±0,8 <0,001	99,3±0,2 >0,5	
меньше 30 <i>p</i>	—	—	5,0±0,8 <0,001	7,0±0,7 <0,001	6,0±0,6 <0,001	6,0±0,7 <0,001	4,0±1,0 <0,001	—	
меньше 10 <i>p</i>	—	0,3±0,2 >0,1	10,0±0,3 <0,001	30,0±1,3 <0,001	33,0±0,4 <0,001	30,0±1 <0,001	10,0±0,5 <0,001	0,7±0,2 >0,1	
Катепсин (E ₂₈₀) <i>p</i>	0	0	0,0003±0,0002 >0,1	0,003±0,0004 <0,001	0,03±0,005 <0,001	0,035±0,003 <0,001	0,0002± ±0,0001 >0,05	0	
Время инкубации мазков до выявления кислой фосфатазы, мин <i>p</i>	27,0±0,4	26,7±0,4 >0,5	23,0±0,5 <0,001	19,0±0,6 <0,001	16,0±0,5 <0,001	17,0±0,4 <0,001	23,0±0,5 <0,001	27,0±0,3 >0,5	

Таблица 3. Влияние пониженного барометрического давления на

Изучаемые показатели	До введения препарата	После введения препарата	Время исследования после опыта чер	
			1 сут	2 сут
Время, свертывания, с	262,0±9,9	263,0±9,7	+1,0±0,6	+26,6±2,5
Индекс контактной активности крови	2,0±0,1	2,0±0,1	>0,05	<0,001
Время рекальцификации, с	95,1±3,5	95,0±3,5	+0,4±1,0	0
Потребление протромбина, %	99,5±1,3	100,0±1,2	>0,5	-1,0±0,7
Протромбиновый индекс, %	66,0±1,6	67,0±1,3	+1,0±0,4	>0,05
Концентрация фибриногена, мг %	167,4±5,7	167,0±5,8	<0,01	-5,0±0,5
Фибрин — стабилизирующий фактор, с	73,0±1,2	73,5±1,2	+4,0±1,2	<0,001
Громбиновое время, с	24,5±0,5	24,0±0,4	<0,01	-0,3±1,4
Фибринолитическая активность, %	7,0±0,4	7,2±0,5	-7,0±1,0	>0,5
			<0,001	+28,0±1,8
			-1,5±0,3	<0,001
			<0,001	+1,5±0,5
			0	<0,05
			0	-0,5±0,2
			-1,1±0,3	<0,05
			<0,01	-2,2±0,3
				<0,001

Примечание. Достоверность различия приведена для разниц по сравнению с величинами

после введения препарата.

При действии пониженного барометрического давления на организм животных, получавших миелобромол, отмечалось увеличение общего количества лейкоцитов через 2 сут, а нейтрофильных лейкоцитов через — 3 ч после опыта. В последующие сроки исследования в циркуляции сохранялось увеличенное содержание нейтрофильных лейкоцитов.

При исследовании миелопоза в этих условиях была установлена активация гранулоцитопоза. Однако относительное и абсолютное содержание клеток гранулоцитарного ряда во все сроки исследования не превышало величин до введения препарата (см. табл. 1).

После воздействия пониженного барометрического давления наблюдались изменения в состоянии лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов. Увеличивалась проницаемость мембран лизосом, уменьшалось количество лизосом в нейтрофилах. В плазме крови происходило повышение активности лизосомального катепсина Д (см. табл. 2). Продолжающееся увеличение общего количества лейкоцитов и нейтрофилов при отсутствии реакции лизосомального аппарата и на 5 сут после воздействия связано с естественным восстановлением гранулоцитопоза [5] после прекращения введения миелобромол (см. табл. 1, 2).

Как видно из табл. 3, у кроликов после воздействия пониженного барометрического давления установлены изменения, характеризующие появление гипокоагуляционного эффекта в системе свертывания и угнетения фибринолитической активности.

Таким образом, при действии пониженного барометрического давления на организм животных, получавших миелобромол, развивается характерный для стресс-синдрома нейтрофильный лейкоцитоз. Однако в этом случае он был менее выражен, чем у интактных животных.

Так, нашими исследованиями [14, 15] было установлено, что через 2 сут после воздействия пониженного барометрического давления у интактных кроликов содержание нейтрофильных лейкоцитов в циркуляции увеличивалось на $(4,4 \pm 0,2)$ тыс/мм³, а в условиях угнетения гранулоцитопоза лишь на $(3,0 \pm 0,1)$ тыс/мм³.

Изменения лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов были идентичными как у интактных кроликов [11, 14, 15], так и у кроликов, получавших миелобромол. Отмечалось повышение проницаемости лизосомальных мембран, солюбилизация лизосомального катепсина Д в плазме крови, что приводило к уменьшению числа лизосом в нейтрофильных лейкоцитах.

Несмотря на нейтрофилов в ц нулоцитопоза б интактных живот

Следовательно трофилов у инта мол, у последни лизосомальных ф ного катепсина Д метрического дав ков [11, 14].

В условиях у и фибринолиз, уг далась выраженн

На основании о зависимости из ской систем кро лизосомального а ного барометриче ной для активаци рых является фа

CHANGES OF GRANULOCYTES IN THE PERIPHERIC BLOOD OF HYPER

Experiment on hypertension under the coagulating and very insufficient for reaction of lysosomes in the peripheric blood

Pedagogical Institute,

Время	исследования после опыта через				
	1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут
$+1,0 \pm 0,6$ $>0,05$ 0	$+26,6 \pm 2,5$ $<0,001$ 0	$+16,0 \pm 5,0$ $<0,01$ $-0,1 \pm 0,03$ $<0,01$	$+0,6 \pm 1,0$ $>0,5$ 0	$+0,5 \pm 0,5$ $>0,2$ 0	
$+0,4 \pm 1,0$ $>0,5$	$-1,0 \pm 0,7$ $>0,05$	$+1,5 \pm 0,4$ $<0,01$	$+0,6 \pm 0,4$ $>0,05$	$+0,2 \pm 0,3$ $>0,5$	
$+1,0 \pm 0,4$ $<0,01$	$-5,0 \pm 0,5$ $<0,001$	$-2,0 \pm 0,6$ $<0,01$	0	$-0,5 \pm 0,4$ $>0,2$	
$+4,0 \pm 1,2$ $<0,01$	$-0,3 \pm 1,4$ $>0,5$	$-0,4 \pm 1,5$ $>0,5$	$-1,5 \pm 0,7$ $>0,2$	$-0,7 \pm 0,5$ $>0,2$	
$-7,0 \pm 1,0$ $<0,001$	$+28,0 \pm 1,8$ $<0,001$	$+20,0 \pm 1,0$ $<0,001$	$+1,0 \pm 0,6$ $>0,1$	0	
$-1,5 \pm 0,3$ $<0,001$ 0	$+1,5 \pm 0,5$ $<0,05$	$+1,0 \pm 0,3$ $<0,01$	$+0,2 \pm 0,1$ $>0,05$	$-0,3 \pm 0,2$ $>0,1$	
0	$-0,5 \pm 0,2$ $<0,05$	$-0,5 \pm 0,2$ $<0,05$	0	0	
$-1,1 \pm 0,3$ $<0,01$	$-2,2 \pm 0,3$ $<0,001$	$-1,1 \pm 0,3$ $<0,01$	$-0,4 \pm 0,2$ $<0,05$	0 0	

с величинами

после введения препарата.

сравнению с величинами

после введения препарата.

Несмотря на развитие нейтрофильного лейкоцитоза, количество нейтрофилов в циркуляции у животных с исходным торможением гранулоцитопоэза было значительно меньше ($3,8 \pm 0,1$) тыс/мм³, чем у интактных животных ($7,7 \pm 0,2$) тыс/мм³ [14, 15].

Следовательно, при одинаковой интенсивности дегрануляции нейтрофилов у интактных кроликов и у животных, получавших миелобромол, у последних в плазму поступало меньшее суммарное количество лизосомальных ферментов, вследствие этого и активность лизосомального катепсина Д в плазме крови после воздействия пониженного барометрического давления была в 10 раз меньше, чем у интактных кроликов [11, 14].

В условиях угнетения гранулоцитопоэза свертываемость крови, как и фибринолиз, угнетались, в то время как у интактных животных наблюдалась выраженная активация этих систем [11].

На основании полученных данных можно высказать предположение о зависимости изменений показателей свертывающей и фибринолитической систем крови от количества нейтрофильных лейкоцитов, реакция лизосомального аппарата которых при действии на организм пониженного барометрического давления оказывается количественно недостаточной для активации регуляторных систем, ключевым ферментом которых является фактор Хагемана.

N. V. Lunina, A. F. Poltavsky

CHANGES IN THE HEMOSTASIS SYSTEM UNDER CONDITIONS OF GRANULOCYTOPOIESIS INHIBITION WITH THE BAROMETRIC HYPERTENSION EFFECT ON THE ANIMAL ORGANISM

Experiment on rabbits has shown that single (1 hour) effect of the barometric hypertension under conditions of granulocytopenia induces no activation of the coagulating and fibrinolytic blood systems, that is, probably, caused by qualitatively insufficient for activating regulatory systems dependent on the Hageman factor reaction of lysosomal apparatus of neutrophilic leukocytes with their lowered content in the peripheral blood.

Pedagogical Institute, Voroshilovgrad

Список литературы

1. Балуда В. П., Жукова Н. А., Рукавенкова Ж. Н. Определение активности фибрин-стабилизирующего фактора.— В кн.: Исследования факторов свертывания крови: Метод. указания. Л., 1971, с. 57—58.
2. Бергерхоф Х. Д., Рока Л. Определение времени рекальцификации плазмы.— Там же, с. 19.
3. Баррет А. Д., Хит М. Ф. Лизосомные ферменты.— В кн.: Лизосомы: Методы исследования. М.: Мир, 1980, с. 25—156.
4. Битенски Л., Чейен Дж. Гистохимические методы изучения лизосом.— Там же, с. 219—256.
5. Драмарецкая М. К., Михайлов З. Д. Изучение свертывающей и фибринолитической систем крови при разовых введениях больших доз бензотэфа.— В кн.: Вопросы радиобиологии и биологического действия цитостатических препаратов. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1969, с. 91—93.
6. Квик А. Одноступенчатый метод определения активности факторов протромбинового комплекса.— В кн.: Исследования факторов свертывания крови: Метод. указания. Л., 1971, с. 42—44.
7. Котовщикова М. А., Кузник Б. И. Определение фибринолитической активности цельной крови.— Там же, с. 61—62.
8. Котовщикова М. А., Федорова З. Д. Определение потребления протромбина.— Там же, с. 31—32.
9. Климова К. Н., Шитикова А. С., Локтев А. Ф. Индекс контактной активности крови.— Там же, с. 18.
10. Лунина Н. В., Коваль С. Б. Влияние лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов на синтез простагландинов.— Вopr. мед. химии, 1983, 29, № 1, с. 23—26.
11. Лунина Н. В., Полтавский А. Ф. Зависимость свертывающей и фибринолитической систем крови от функционального состояния лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов при действии на организм пониженного барометрического давления.— Косм. биология и авиакосм. медицина, 1984, 18, № 3, с. 90—92.
12. Ли Уайт. Определение времени свертывания крови.— В кн.: Исследования факторов свертывания крови: Метод. указания. Л., 1971, с. 17—18.
13. Пигаревский В. Е. Зернистые лейкоциты и их свойства.— М.: Медицина, 1978.— 128 с.
14. Полтавский А. Ф. Изменение лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов при действии на организм пониженного барометрического давления.— В кн.: Проблемы общей и возрастной физиологии в педагогических вузах страны. Ставрополь, 1983, ч. 1, с. 162—163.
15. Полтавский А. Ф., Шинкарев С. И., Якимчук М. И. Реакция лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов на действие некоторых физических факторов.— В кн.: XI съезд Укр. физиол. о-ва: Тез. докл. Киев: Наук. думка, 1982, с. 331—332.
16. Рутберг Р. А. Определение концентрации фибриногена.— В кн.: Исследования факторов свертывания крови: Метод. указания. Л., 1971, с. 56—57.
17. Сирмаи Э. Определение тромбинового времени.— Там же, с. 59.

Ворошиловград. пед. ин-т

Поступила 16.03.84

УДК 612.4.018

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ

В последние годы углубляют существование экспрессии генов в различных механизмах их действия.

Общая схема действия андрогенов в половой системе является свободным, не связанным с рецепторами, клетками и связывается с цитозольным рецептором, связывается с определенными изменяется экспрессия генов.

Рассмотрим более подробно из этих этапов в действии андрогенов.

Связывание тестостерона с андрогеном глобулином, который в детально охарактеризован, выделен, равен 88000 дальтон, субъединичную структуру субъединиц равен 4, соответственно. Аналогично рофокусированием в гетерогенности этих андрогенов, причем для каждого андрогена личная интенсивность, но и количество стерон-связывающего белка.

Биологически активные в клетки органов и является свободный андроген, лирующихся в крови андрогенов, кающий в клетки тестостерон — 5α-дигидротестостерон активно взаимодействует с андрогеном, который в клетках.

Цитоплазматический звеном в действии андрогенов с рецепторами [4]. Известно, что специфичность других стероидных гормонов, имеющей константу связывания 300000 дальтон, которая при 20 °C или увеличении рецептора андрогенов или глицерина в оболочке клетки, полученный из клеток, имел молекулярную массу.