

ISSN 0201-8489

# Физиологический журнал

Том 32  
1986

3

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

*Ф. Н. Серков*  
(главный редактор)  
*В. А. Березовский*  
*Н. В. Братусь*  
*М. И. Гуревич*  
*Б. Е. Есипенко*  
*А. Г. Задорожный*  
(ответственный секретарь)  
*Н. Н. Зайко*  
*Н. В. Ильевич*  
*П. Г. Костюк*  
*А. А. Мойбенко*  
(зам. главного редактора)  
*В. В. Фролькис*  
*В. А. Черкес*  
*З. А. Сорокина*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

*Ф. Н. Серков*  
*Г. М. Бутенко*  
*Ф. П. Ведяев*  
*Н. Н. Горев*  
*З. С. Донцова*  
*В. Н. Казаков*  
*А. В. Квасницкий*  
*К. В. Кованов*  
*В. П. Комиссаренко*  
*А. О. Навакатилян*  
*В. Н. Никитин*  
*Е. Н. Панасюк*  
*В. С. Райцес*  
*П. И. Сябро*  
*Г. И. Федорович*  
*Г. А. Хасабов*  
*А. И. Хомазюк*

Научный редактор *Ф. Н. Серков*

Ответственный секретарь редакции *Г. С. Сокирко*

Адрес редакции: 252024 Киев 24, ул. Богомольца, 4  
тел. 91 20 84

Редактор *В. В. Войтенко*

Художественный редактор *Т. М. Немеровская*

Технические редакторы *Т. М. Шендерович, О. В. Дивуля*

Корректоры *Н. А. Струк, Е. Н. Жмуйда*

---

Сдано в набор 03.03.86. Подп. в печ. 24.04.86. БФ 01578. Формат 70×108/16. Выс. печ.  
Усл. печ. л. 11,2. Усл. кр.-отт. 11,7. Уч.-изд. л. 12,45. Тираж 1000. Заказ 6-188.

---

Киевская книжная типография научной книги, 252004, Киев 4, ул. Репина, 4



# ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-теоретический журнал ● Основан в 1955 г. ● Выходит 1 раз в 2 месяца

Том 32, № 3, май — июнь, 1986

Киев Наукова думка

УДК 612.827:612.814.1—02

Н. В. Братусь, М. В. Иолтуховский

## ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЙ ГИПОТАЛАМУСА НА КОРУ МОЗЖЕЧКА

Морфологически установлено наличие связей мамиллярного тела с мозжечком [8, 9]. В единичных работах описаны вызванные потенциалы (ВП) коры мозжечка (КМ) при раздражении гипоталамуса без указания стимулируемой области [13], при раздражении преоптической, средней и задней областей [10], мамиллярных тел [12]. В результате стимуляции передней и средней областей гипоталамуса происходит изменение ответоспособности КМ по отношению к импульсам из периферии [7, 11]. Импульсные реакции нейронов КМ [3, 6] наряду с ВП [4, 5] мы изучали при раздражении преоптической, передней, средней, латеральной и задней областей гипоталамуса.

Интерес представляет сопоставление влияний вентромедиального ядра (ВМЯ) и латеральной области (ЛОГ) гипоталамуса на КМ. Как ВМЯ, так и ЛОГ получают информацию от рецепторных полей разных модальностей, обладают обширными межцентральными связями. Эти структуры гипоталамуса входят в состав пищевого мотивационного центра.

В настоящем исследовании предпринят электрофизиологический анализ особенностей влияния ВМЯ и ЛОГ на КМ путем регистрации ВП, реакций нейронов с оценкой роли в этом холинергических и адренергических структур.

### Методика

Опыты проводили на 27 беспородных взрослых кошках массой 2,5—4,5 кг. Подготовительную операцию осуществляли на животных, наркотизированных введением внутривенно 35 мг/кг нембутала и 20 мг/кг хлоралозы. В серии опытов, выполненных в условиях наркоза, дополнительно вводили наркотизирующую смесь, доза которой составляла 1/4 первоначальной. В серии опытов, выполненных в безнаркозных условиях, производили инфильтрационное обезболивание 0,5 %-ным раствором новокаина зон операционного вмешательства и точек жесткой фиксации головы животного. Животных обездвигивали внутривенным введением 1 мл d-тубокуарина на 1 кг



массы и обеспечивали искусственную вентиляцию легких. Амизил (доза 1 мг/кг) вводили на растворе Рингера, аминазин (доза 5 мг/кг) — на 10 %-ном растворе глюкозы. Билатеральное раздражение ВМЯ и ЛОГ осуществляли стереотаксически введенными электродами.

Отведение ВП от поверхности КМ осуществляли униполярно серебряным шариковым электродом. Отведение импульсных реакций нейронов КМ осуществляли внеклеточно с помощью стеклянных микроэлектродов, заполненных раствором KCl (3 моль/л), сопротивлением 5—20 МОм. Для контроля локализации раздражения на замораживающем микротоме изготавливали срезы мозга. Подробнее методика описана в предыдущих работах [3, 4].

## Результаты

При раздражении вентромедиального ядра выделено два типа ВП в КМ (рис. 1).

ВП первого типа возникали в коре VI долики и были представлены двухфазным положительно-отрицательным комплексом с латентным периодом (ЛП)  $1,6 \text{ мс} \pm 0,3 \text{ мс}$ . Частота ритмического воспроизведения составляла 7 Гц. В опытах, проведенных на наркотизированных живот-

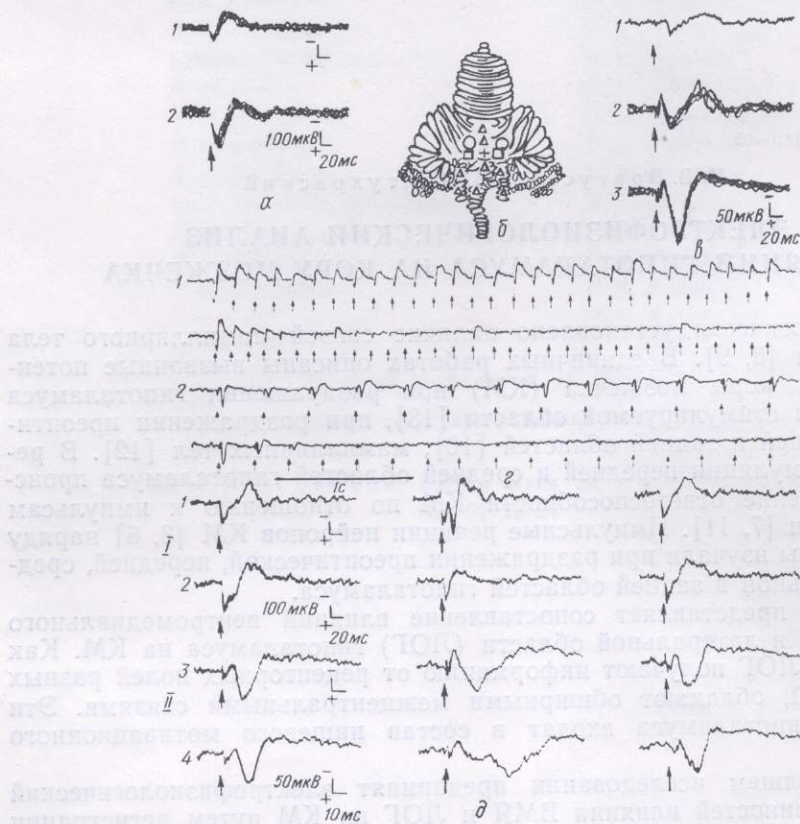


Рис. 1. Вызванные потенциалы коры мозжечка при раздражении вентромедиального ядра:

а — ВП первого типа в условиях наркоза (1) и без наркоза (2); б — зоны возникновения ВП первого (нарк — кружочки, без нарк — крестики) и второго (нарк — квадратики, без нарк — треугольники) типов; в — ВП второго типа: 1 — в условиях наркоза при пороговой и 2 — сверхпороговой силе раздражения, 3 — без наркоза; г — ритмическое воспроизведение (без нарк) ВП первого (I) и второго (II) типов; д — влияние амизила (1, 3) и аминазина (2, 4) на ВП первого (I) и второго (II) типов через 15 (средний столбик) и 60 мин (первый столбик) после внутривенного введения; исходные ВП — левый столбик. Стрелками обозначены моменты нанесения раздражений.

ных, наступало достоверное ( $P < 0,05$ ) снижение амплитуды обоих компонентов. Под влиянием амизила (холинолитика) амплитуда ВП повышалась на 50 %, электроположительный компонент расщеплялся. После введения аминазина (адренолитика) амплитуда ВП уменьшалась на 25 %, продолжительность — на 50.



ВП второго типа возникали в долях V—VIII, H—VIIB, H—VIIIА КМ и имели более сложную форму. Основной комплекс в виде положительно-отрицательного колебания потенциала характеризовался ЛП  $9,5 \text{ мс} \pm 2,1 \text{ мс}$ . При усилении раздражения до его значений, находящихся в пределах двух порогов, основному комплексу предшествовали три коротколатентных компонента (ЛП 2, 4 и 6 мс). Частота ритмиче-

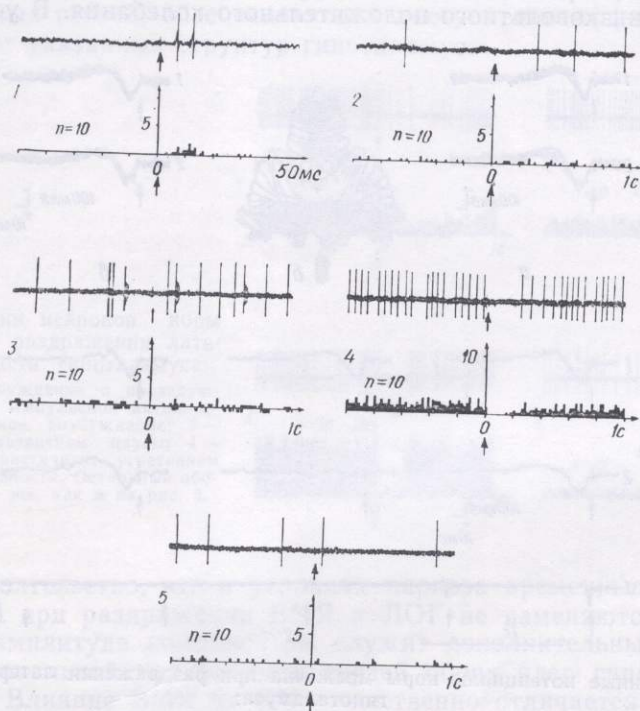


Рис. 2. Реакции нейронов коры мозжечка при раздражении вентромедиального ядра:

1 — фазное возбуждение; 2 — тоническое возбуждение; 3 — тоническое возбуждение клетки Пуркинье; 4 — торможение с развитием паузы; 5 — торможение с частичным угнетением импульсной активности.

На соответствующих перистимульных гистограммах по оси абсцисс — время, по оси ординат — число импульсов в бине,  $n$  — число накоплений. Ширина квантования (бин) составляет 0,02 эпохи анализа. На перистимульной гистограмме 3 — накопление простых разрядов клетки Пуркинье (над осью), сложных (под осью абсцисс). Стрелками обозначены моменты нанесения раздражений.

ского воспроизведения составляла 3 Гц. У наркотизированных животных амплитуда электроположительного компонента основного комплекса уменьшалась ( $P < 0,05$ ), зона возникновения ограничивалась VI долей, способность к повторному воспроизведению ухудшалась. Под влиянием амизила продолжительность электроположительного компонента основного комплекса увеличивалась, повышалась амплитуда дополнительного электроотрицательного. После введения аминазина амплитуда электроположительного компонента основного комплекса уменьшалась на 50 %, возникал дополнительный электроположительный компонент с ЛП  $26 \text{ мс} \pm 5 \text{ мс}$ . Максимальный эффект при введении амизила и аминазина наблюдался через 8—15 мин. Через 50—60 мин происходило полное восстановление ВП как по форме, так и по параметрам.

При раздражении ВМЯ ответоспособными были 38,7 % нейронов (12 из 31 зарегистрированного) VI доли КМ. Преобладали реакции возбуждения тонического типа (рис. 2). Они характеризовались повышением частоты фоновых разрядов ( $0,8\text{—}1,9 \text{ с}^{-1}$ ) в 1,5—2 раза. Один из этих нейронов — клетка Пуркинье (судя по наличию комплексных разрядов). У этой клетки в составе тонической реакции на раздражение наряду с учащением простых разрядов отмечалась тенденция к повышению частоты комплексных. Фазные реакции возбуждения проявлялись 1—3 простыми разрядами с ЛП  $8,5 \text{ мс} \pm 2,2 \text{ мс}$ . Тонические реакции торможения проявлялись урежением частоты фоновых им-



пульсных разрядов в течение 0,4—0,8 с. У одного нейрона зарегистрирована реакция (ЛП  $10,0 \text{ мс} \pm 3,1 \text{ мс}$ ), выражавшаяся полным прекращением разрядов на  $247 \text{ мс} \pm 78,2 \text{ мс}$ .

При раздражении латеральной области гипоталамуса возникали двухкомпонентные ВП (ЛП  $2,0 \text{ мс} \pm 0,6 \text{ мс}$ ) в V, VI, VIIA долях КМ (рис. 3). При усилении раздражения до двух порогов первый компонент ВП в коре V доли мог усложняться в связи с появлением начального низковольтного положительного колебания. В условиях нар-

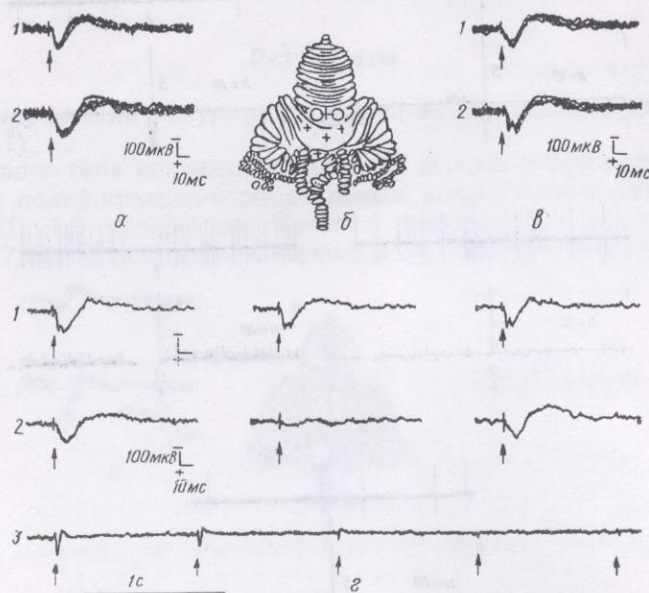


Рис. 3. Вызванные потенциалы коры мозжечка при раздражении латеральной области гипоталамуса:

а — двухкомпонентные ВП в условиях наркоза (1) и без наркоза (2); б — зоны возникновения ВП (наркоз — кружочки и без наркоза — крестики); в — ВП в условиях без наркоза с усложненным электроположительным компонентом; г — влияние амизила (1), аминазина (2) и ритмического раздражения (3) на ВП. Левый столбик — исходные ВП, средний — через 15, правый — через 60 мин после внутривенного введения. Остальные обозначения такие же как и на рис. 1.

коза продолжительность первого компонента уменьшалась ( $P < 0,05$ ). Зона возникновения ВП ограничивалась V долей. Истощение ВП наступало при частоте раздражения 1 Гц. Введение амизила не сказывалось на форме и других характеристиках ВП. Аминазин вызывал снижение амплитуды обоих компонентов ВП на 50 % и более, вплоть до полного ее подавления.

Реакции нейронов V доли КМ при раздражении ЛОГ, отмеченные у 20 % общего числа зарегистрированных (8 из 40), были возбуждающие и тормозящие (рис. 4) и встречались одинаково часто. Частота фоновых разрядов у отвечающих нейронов колебалась от 5 до 60  $\text{с}^{-1}$ . В состав вызванных реакций нейронов любого знака входили фазные и тонические компоненты. У части нейронов сочетались оба типа ответов. Возбуждающие фазные реакции всегда сопровождалась тоническим компонентом. У большинства нейронов, реагирующих возбуждением, фазный компонент реакции проявлялся простым разрядом, ЛП которого составлял  $17,8 \text{ мс} \pm 2,0 \text{ мс}$ . Тонический компонент реакции выражался понижением (по сравнению со средней фоновой импульсацией) частоты разрядов в течение 0,3—0,4 с. Тоническая реакция возбуждения характеризовалась повышением частоты разрядов вдвое в течение 0,5—0,6 с. ЛП реакции с прекращением импульсной активности составлял  $23,8 \text{ мс} \pm 11,0 \text{ мс}$ . Продолжительность таких пауз составляла  $279,4 \text{ мс} \pm 167,5 \text{ мс}$ . Наблюдали также реакции торможения, проявляющиеся лишь урежением фоновых разрядов в течение 0,1—0,3 с.



## Обсуждение результатов

Основным результатом проведенных исследований следует считать выявление своеобразия ответов в КМ, их распространенности при раздражении ВМЯ и ЛОГ как в виде ВП, так и импульсных реакций нейронов и возможности возникновения нескольких типов ответов при раздражении каждого из этих ядер. Все это свидетельствует о наличии многообразных связей, обеспечивающих поступление афферентной импульсации от указанных структур гипоталамуса.

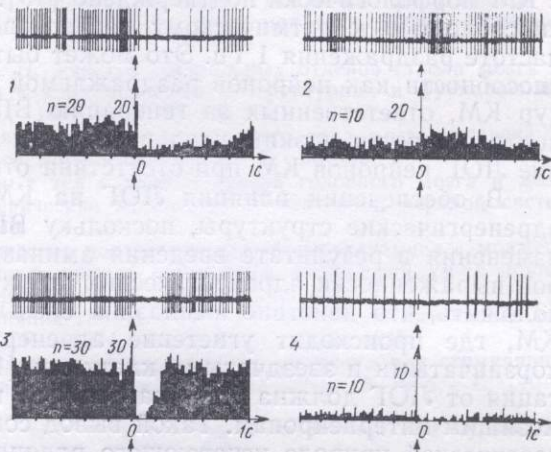


Рис. 4. Реакции нейронов коры мозжечка при раздражении латеральной области гипоталамуса:

1 — фазное возбуждение с последующим угнетением импульсной активности; 2 — тоническое возбуждение; 3 — торможение с развитием паузы; 4 — торможение с частичным угнетением импульсной активности. Остальные обозначения такие же, как и на рис. 2.

То обстоятельство, что в условиях наркоза временные параметры реакций КМ при раздражении ВМЯ и ЛОГ не изменяются, а снижается лишь амплитуда компонентов, служит дополнительным показателем функциональной устойчивости связей обоих ядер гипоталамуса с мозжечком. Влияние ВМЯ на КМ существенно отличается от влияния других областей гипоталамуса [3, 5, 6] по некоторым показателям, в частности по возникновению ВП на обширной поверхности, охватывающей не только старую, но и новую КМ, появлению двух типов ВП с высокой способностью к повторному воспроизведению, преобладанию тонических реакций возбуждения нейронов, развитию их фазных реакций возбуждения с наиболее коротким ЛП. ВМЯ оказывает многообразное воздействие на КМ. Гетерогенность потока импульсов от этого ядра к мозжечку может быть связана с неоднородностью клеточного состава различных участков ядра [1, 19].

С учетом возможности возникновения ВП нескольких типов в КМ при раздражении ВМЯ, церебеллопетальные импульсы от него могут передаваться по моно- и полисинаптическим связям. Наличие прямых связей ВМЯ с КМ в настоящее время получило подтверждение с помощью метода ретроградного транспорта пероксидазы хрена [15]. В пользу многообразия связей ВМЯ с КМ свидетельствует также своеобразие изменений ВП разных типов под влиянием аминазина и амизила. В результате введения аминазина происходило уменьшение амплитуды ВП обоих типов без изменения временных параметров. Такой результат можно объяснить ослаблением афферентации к мозжечку вследствие выключения части норадренергических нейронов ядра и их связей. После введения амизила установлено дифференцированное повышение амплитуды отдельных компонентов ВП. Эти результаты можно оценить двояко. С одной стороны, правомочно представление о значении холинергических структур ВМЯ для организации ВП (в таком случае холинергические синапсы должны быть тормозящими), с другой, выявленный эффект можно трактовать как результат вовлечения холинергических структур на уровне КМ. Известны данные о холинергической природе клеток Гольджи [14], являющихся тормозящими элементами КМ. Эти элементы мог подавлять амизил.



Раздражение ВМЯ вызывало фазные импульсные реакции возбуждающего характера лишь неидентифицированных клеток КМ. Вероятно, афферентация из ВМЯ по интенсивности недостаточна для ответа клеток Пуркиньи и в условиях наших экспериментов могла изменять лишь их ответоспособность по сравнению с другими видами афферентных импульсов. Влияние ЛОГ на КМ имеет ряд признаков, свидетельствующих о своеобразии связей между этими структурами. ВП КМ при раздражении ЛОГ характеризовались коротким ЛП, что само по себе указывает на моносинаптический характер связей. Наличие прямых связей ЛОГ с КМ морфологически подтверждено [15]. Однако ВП обладали низкой способностью к ритмическому воспроизведению: они истощались при частоте раздражения 1 Гц. Это может быть показателем низкой ответоспособности как нейронов раздражаемой области (ЛОГ), так и структур КМ, ответственных за генерацию ВП при этом раздражении, что подтверждается низким удельным весом реагирующих на раздражение ЛОГ нейронов КМ при отсутствии ответов клеток Пуркиньи.

В обеспечении влияния ЛОГ на КМ решающее значение имеют адренергические структуры, поскольку ВП претерпевали существенные изменения в результате введения аминазина. Учитывая данные о слабой выраженности адренергических структур в ЛОГ [17], можно предположить, что действие аминазина сказывается в основном на уровне КМ, где происходит угнетение адренергических связей, образуемых корзинчатыми и звездчатыми клетками [16]. В таком случае афферентация от ЛОГ должна быть направлена в первую очередь к этим тормозящим интернейронам. Такой вывод согласуется с данными об адренергической природе угнетающего влияния ЛОГ на вызванную активность КМ [11]. Так как после введения амизила эта активность КМ при раздражении ЛОГ не изменялась, значит, роль холинергических структур в обеспечении связи ЛОГ с мозжечком невелика.

Как следует из наших опытов, ЛОГ связана со старыми структурами мозжечка (V, VI и VIIA долями). В эти же отделы мозжечка поступают афферентные импульсы от многих сенсорных систем, в том числе и от интероцептивных полей [2]. Такое перекрытие зон представительства в КМ интероцептивной афферентации и следующей от ЛОГ может быть условием для координирующей деятельности мозжечка. Существуют указания на то, что ЛОГ во время пищевого и питьевого поведения обеспечивает двигательный контроль [18, 20]. Взаимодействие ЛОГ с мозжечком в этом плане обоснованно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии морфофункциональных связей, обеспечивающих афферентацию в мозжечок от ВМЯ и ЛОГ. Каждая область гипоталамуса, различные ядра в составе одной и той же области гипоталамуса оказывают стабильное, но своеобразное влияние на КМ [4, 5, 6]. Особенности ответоспособности КМ к импульсам, поступающим от разных ядер гипоталамуса, и ее настройка в результате этого должны соответствовать назначению каждого из ядер гипоталамуса в организации компонентов поведенческих актов в зависимости от доминирующей мотивации.

N. V. Bratus, M. V. Yoltukhovsky

#### ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF HYPOTHALAMIC INFLUENCES ON THE CEREBELLAR CORTEX

Evoked potentials and neuronal extracellular reactions of the cerebellar cortex were revealed during stimulation of the ventromedial hypothalamic nucleus and the lateral hypothalamic nucleus in narcotized and locally anesthetized cats. The cerebellohypothalamic influences of the ventromedial nucleus are monosynaptic and polysynaptic. They are adrenergic and cholinergic ones too. The principal type of the influences is the exciting effect. The influences of the lateral hypothalamic nucleus on the cerebellar cortex are monosynaptic and adrenergic. Their effects may be activating and inhibitory.

N. I. Pirogov Medical Institute, Vinnitsa



1. Боголепова И. Н. Строение и развитие гипоталамуса человека.— Л.: Медицина, 1968.—176 с.
2. Братусь Н. В. Мозжечок и висцерорецепторы.— Л.: Наука, 1969.—159 с.
3. Братусь Н. В., Дацишин П. Т. Йолтуховский М. В., Янчик Г. В. Об афферентных межцентральных связях мозжечка // Современные представления о функциях мозжечка.— Ереван, 1984.— С. 123—131.
4. Братусь Н. В., Йолтуховский М. В. О взаимодействии между некоторыми вегетативными центрами // Физиол. журн. СССР.—1982, 68, № 2, с. 248—255.
5. Йолтуховский М. В. Электрические реакции коры мозжечка при раздражении передней и наружной областей гипоталамуса. // Материалы пятой Всесоюз. конф. по физиологии вегетатив. нерв. системы, посвящ. 100-летию со дня рождения акад. Л. А. Орбели.— Ереван, 1982.— С. 148.
6. Йолтуховский М. В. Афферентные влияния на кору мозжечка преоптической и средней областей гипоталамуса // 1-я объединен. науч. мед.-техн. конф.— Винница, 1983.— С. 43—44.
7. Климовская Л. Д., Смирнова Н. П. Участие ростральных отделов ствола мозга в регуляции афферентного притока к коре мозжечка // Структурная и функциональная организация мозжечка.— Л., 1971.— С. 90—96.
8. Львович А. И. Развитие проводящих путей мамиллярного тела мозга человека // Вопросы морфологии нервной системы.— М., 1973.— С. 26—35.
9. Львович А. И. Связи мамиллярных тел с ядрами ствола головного мозга и мозжечком // Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы.— Ереван, 1980.— С. 137—139.
10. Осипова Э. А. Электрофизиологические показатели связей гипоталамуса с мозжечком // Материалы науч. объедин. конф. кафедр нормальной физиологии Ун-та дружбы народов и Физиол. ин-та Лейпциг. ун-та. М., 1965.— С. 30—32.
11. Смирнова Н. П. О характере влияния гипоталамуса на вызванную активность коры мозжечка // Физиол. журн. СССР.— 1974.—60, № 9.— С. 1336—1345.
12. Янчик Г. В. Взаимодействие вызванных ответов в коре мозжечка при стимуляции гипоталамуса и периферических нервов // Физиол. журн.—1972, 18, № 2.— С. 140—145.
13. Ban T., Inoue K. Interrelation between anterior lobe of cerebellum and hypothalamus // Med J. Osaka Univ.—1957.—7, N 4.— P. 841—858.
14. Crawford J. M., Curtis D. R., Voorhoeve P. E., Wilson V. J. Acetylcholine sensitivity of cerebellar neurons in the cat // J. Physiol., London.—1966.—186, N 1.— P. 139—165.
15. Espen Dietrichs. Cerebellar autonomic functions: direct hypothalamocerebellar pathway // Science.—1984.—223.— P. 591—593.
16. Freedman R., Hoffer B., Woodward D., Puro D. Interaction of norepinephrine with cerebellar activity evoked by mossy and climbing fibers // Exp. Neurol.—1977.—55, N 1.— P. 269—288.
17. Leibowitz Sarah E., Jhanwar-Uniyal Meena, Dvorkin B., Makman Maynard H. Distribution of  $\alpha$ -adrenergic,  $\beta$ -adrenergic and dopaminergic receptors in discrete hypothalamic areas of rat // Brain Res.—1982.—203, N 1.— P. 97—114.
18. Ono T., Nishino H., Sasaki K. et al. Responses of lateral hypothalamus and amygdala neurons to food and non-food stimuli. // Integrative control function. Vol. 3. Brain.—Tokyo etc., 1981.— P. 323—325.
19. Van Houten Mark, Brawer James R. Cytology of neurons of the hypothalamic ventromedial nucleus in the adult male rat // J. Comp. Neurol.—1978.—178, N 1.— P. 89—115.
20. Wayner M. J., Loullis C. C., Barone F. C. Effects of lateral hypothalamic lesions on schedule dependent and schedule induced behavior // Physiol. and Behav.—1977.—18, N 3.— P. 503—511.

Винниц. мед. им. Н. И. Пирогова МЗ УССР

Поступила 08.07.85

УДК 612.826:91.88

Н. Н. Олешко

## РОЛЬ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В РАЗВИТИИ КАУДАТОВЫЗВАННОЙ ВЕРЕТЕНОВИДНОЙ АКТИВНОСТИ У КОШЕК

Одинокная электрическая стимуляция хвостатого ядра млекопитающих подобно раздражению отдельных ядер таламуса вызывает веретеновидную активность в коре и подкорковых структурах головного мозга [1, 7, 9]. В последующем было показано, что микроинъекции карбахолина, ацетилхолина с прозеринном или прозерина в хвостатое



ядро вызывают такую же активность [5, 15]. Наоборот, микроинъекция или локальная аппликация кристаллического атропина в неостриатум крыс или хвостатое ядро кошек препятствует возникновению веретен на электрическое и химическое раздражение этих структур [14, 15].

Известно, что стимуляция дофаминовых (ДА) рецепторов ДА-агонистами снижает активность неостриатных холинергических нейронов: уменьшается метаболизм и высвобождение ацетилхолина, увеличивается его концентрация в неостриатуме [12, 17, 18]. На этом основании высказывается предположение, что ДА-рецепторы, расположенные, вероятно, непосредственно на холинергических интернейронах неостриатума, вовлечены в регуляцию активности этих нейронов и тем самым могут участвовать в механизме развития каудатовыванной синхронизированной активности в виде веретен [1, 4]. Действительно, недавно [14] в опытах на ненаркотизированных обездвиженных крысах было показано, что системное введение блокаторов ДА-рецепторов значительно увеличивает продолжительность и амплитуду веретен, вызванных электрической стимуляцией неостриатума. Этот усиливающий эффект ДА-антагонистов полностью снимался в результате системного введения ДА-агониста — апоморфина. Следует, однако, отметить, что авторы применили количество ДА-антагониста во много раз превышающее терапевтические дозы как в клинике, так и в экспериментах на животных. В связи с этим не исключено токсическое, неспецифическое действие вводимых препаратов. Кроме того, известно, что параметры и сонных веретен, и вызванных искусственно электрическим раздражением зависят от состояния животного, которое под воздействием системного введения ДА-антагонистов и агонистов соответственно изменяется [1, 8].

В настоящей работе была предпринята попытка выяснить роль ДА-ергической системы в развитии веретен, вызванных электрической стимуляцией хвостатого ядра в хронических опытах на кошках при системном введении применяемых в клинике с терапевтической целью ДА-антагониста и агониста. В качестве контроля в тех же опытах были исследованы параметры веретен, вызванных одиночным электрическим раздражением отдельных ядер таламуса: многочисленными нейрехимическими исследованиями показано, что ДА-цептивные структуры локализованы преимущественно в нигростриатной системе, мезокортикальной и мезолимбической областях и в пределах бугорково-воронковой системы, а не в ядрах таламуса [13].

### Методика

Опыты проведены на шести кошках массой 3,5–5,0 кг. Вживление раздражающих электродов в головку и тело хвостатых ядер и ядра таламуса, а также отводящих электродов в фронтальные области коры головного мозга осуществляли под нембуталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно) в стереотаксическом аппарате по ориентирам топографических карт [16]. Раздражение производили прямоугольными импульсами (полярность выбирали оптимальную для генерации веретен и оставляли ее постоянной на протяжении всего опыта) через нихромовые биполярные электроды диаметром 0,12 мм. Длина неизолированных кончиков электродов составляла 0,5 мм, межэлектродное расстояние — 0,5 мм. Отведение биоэлектрической активности осуществляли с помощью серебряных электродов, неизолированные кончики которых были в виде шарика диаметром до 0,7 мм. Индифферентный электрод находился в кости дорсальной поверхности лобной пазухи. За пороговую силу раздражения принимали такое значение раздражающих стимулов, при котором в ответ на 10 импульсов не менее чем в семи случаях развивались веретена у бодрствующего животного. Регистрацию ЭЭГ производили на электроэнцефалографе с анализатором и интегратором. Анализировали волны ЭЭГ в диапазоне  $\theta$ - (4–7 с<sup>-1</sup>),  $\alpha$ - (8–13 с<sup>-1</sup>) и  $\beta$ - (14–20 с<sup>-1</sup>) частот. Растворы ДА-антагониста пимозид<sup>1</sup> (0,025 %-ный) и ДА-агониста апоморфина (1,25 %-ный)

<sup>1</sup> Пимозид фирмы «Гедон Рихтер А. О.», Венгрия



готовили на бидистиллированной воде. Вводили пимозид и апоморфин внутривенно (0,15 мг/кг и 1,2—2,5 мг/кг соответственно), что находится в пределах применяемых в клинике с терапевтической целью доз. Животных брали в опыт не чаще, чем один раз в 2 мес. Эксперименты проводили в затемненной, частично звуконепроницаемой камере. После окончания опытов мозг морфологически исследовали для определения локализации кончиков вживленных электродов. Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием двухвыборочного рангового критерия Вилкоксона (Манна-Уитни) [6]. Сравнивали параметры веретен по отношению к исходным значениям лишь в случаях их усиления после введения пимозида или подавления в результате введения апоморфина.

## Результаты

*Влияние пимозида и апоморфина на поведение животных и спонтанную ЭЭГ.* После введения пимозида у животных через 20—45 мин развивается дремотное состояние, которое сопровождается медленно-волновой активностью с характерными сонными веретенами в коре головного мозга. Подача в камеру звуковых раздражений приводит к десинхронизации и исчезновению спонтанных веретен. Спустя 1—3 мин на ЭЭГ вновь регистрируется медленно-волновая активность. Введение же апоморфина через 30—60 мин после пимозида приводит в первые 10—15 мин к стойкой десинхронизации ЭЭГ и исчезновению спонтанных веретен. У некоторых животных в это время наблюдали вегетативные реакции в виде саливации, а в поведении отмечали элементы страха, слуховые и зрительные галлюцинации. Животные как бы к чему-то прислушивались, приглядывались, поворачивая голову из стороны в сторону или запрокидывая ее назад. Изредка они совершали короткие пробежки. На хлопки или легкое прикосновение к шерсти головы животные резко и сильно вздрагивали, запрокидывая голову назад. Характерно, что при введении применяемых в клинике с терапевтической целью доз препаратов обычно не наблюдали реакцию активного избегания или сильного двигательного возбуждения. Однако в некоторых случаях движение головы животного препятствовало записи ЭЭГ. Это не позволяло длительно анализировать эффект введения апоморфина на веретенovidную активность. Через 3—4 ч после введения препаратов поведение животных внешне не отличалось от нормального.

*Влияние пимозида и апоморфина на каудатовыванную веретенovidную активность.* Одиночное электрическое (пороговое и сверхпороговое) раздражение (5—20 В, 0,5 мс) хвостатого ядра в медиальных и латеральных его областях на уровне фронтальных плоскостей от +15,5 до +19,0 (рис. 1, а) вызывало в коре веретенovidную активность. Она представлена рядом высокоамплитудных колебаний в диапазоне  $\alpha$ - и  $\beta$ -частот с хорошо выраженными фазами нарастания и спада (см. рис. 1, б, 1). В среднем по продолжительности веретено у бодрствующего животного составляло около 1 с, а частота его колебаний 12—15 с<sup>-1</sup>. В зависимости от силы раздражения отдельные колебания веретена могли достигать 250—400 мкВ (табл. 1, кошка № 293; табл. 2, кошка № 295).

Исследовали действие препаратов на веретена, отводимые от поверхностных и глубоких участков коры и подлежащего белого вещества сигмовидных извилин на стороне раздражения, поскольку длительность и амплитуда вызванных веретен наиболее выражена в фронтальных областях головного мозга.

Введение пимозида приводит к усилению вызванных веретен на пороговую и сверхпороговую стимуляции хвостатого ядра. Продолжительность или амплитуда, или одновременно оба эти параметра веретен возрастают у разных животных через 15—60 мин после введения препарата (см. рис. 1, б, 2; табл. 1). Так, статистически достоверное увеличение продолжительности веретен на 50 % и более наблюдали у животных № 294 и 293 при пороговом и сверхпороговом раздражении, а возрастание амплитуды на 50 % и более — у животных № 297 и 293 на



Таблица 1. Влияние пимозиды (0,15 мг/кг) и апоморфина (2,5 мг/кг) на продолжительность (с; числитель) и амплитуду (мкВ; знаменатель) каудатовыванных веретен в коре головного мозга

| № жив отнот | Параметры стимуляции | Исходное значение параметра веретена        | Значение параметра веретена через определенное время после введения |                                                       |                                                  |                                                       |                                    |
|-------------|----------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------|
|             |                      |                                             | пимозиды                                                            |                                                       |                                                  | апоморфина                                            |                                    |
|             |                      |                                             | 15 мин                                                              | 30 мин                                                | 60 мин                                           | 15 мин                                                | 45 мин                             |
| 294         | 7 В;<br>0,5 мс       | $1,0 \pm 0,10$<br>$157,8 \pm 18,4$<br>(18)* | $1,1 \pm 0,07$<br>$155,0 \pm 28,3$<br>(10)                          | $1,5 \pm 0,05^{**}$<br>$201,7 \pm 19,7^{**}$<br>(10)  | Не исследовали                                   | $0,2 \pm 0,03^{***}$<br>$33,3 \pm 4,7^{***}$<br>(16)  | $0,0^{***}$<br>$0,0^{***}$<br>(10) |
| 297         | 7 В;<br>0,5 мс       | $1,7 \pm 0,07$<br>$123,3 \pm 7,6$<br>(18)   | $1,0 \pm 0,05$<br>$190,0 \pm 16,3^{***}$<br>(10)                    | $1,4 \pm 0,06$<br>$186,6 \pm 11,1^{***}$<br>(10)      | $1,6 \pm 0,13$<br>$182,5 \pm 20,6^{**}$<br>(10)  | $0,5 \pm 0,08^{***}$<br>$38,3 \pm 3,2^{***}$<br>(5)   |                                    |
| 293         | 8 В;<br>0,5 мс       | $1,3 \pm 0,17$<br>$104,6 \pm 13,6$<br>(18)  | $1,8 \pm 0,22$<br>$125,0 \pm 27,5$<br>(10)                          | $2,2 \pm 0,16^{***}$<br>$160,0 \pm 22,3^{**}$<br>(10) | $1,6 \pm 0,05$<br>$209,2 \pm 28,3^{***}$<br>(10) | $0,0^{***}$<br>$0,0^{***}$<br>(3)                     |                                    |
| 293         | 20 В;<br>0,5 мс      | $1,1 \pm 0,02$<br>$244,6 \pm 12,8$<br>(17)  | $1,2 \pm 0,03^{**}$<br>$193,3 \pm 15,6$<br>(14)                     | $1,4 \pm 0,09^{**}$<br>$268,3 \pm 15,4$<br>(10)       | $2,1 \pm 0,07^{***}$<br>$273,7 \pm 21,2$<br>(19) | $0,9 \pm 0,09^{***}$<br>$138,9 \pm 16,8^{***}$<br>(9) |                                    |

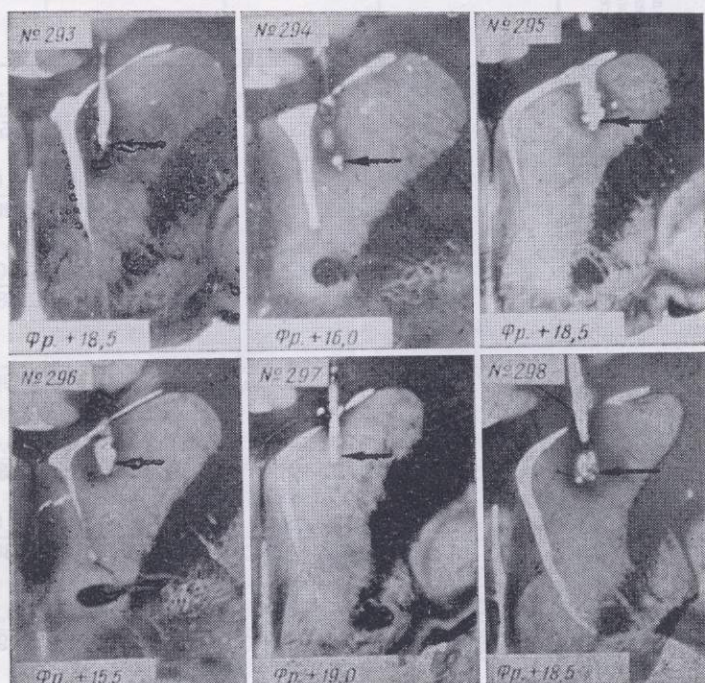
В скобках — число наблюдений. \*\*  $P < 0,05$ ; \*\*\*  $P < 0,001$  по отношению к исходному значению.

\* В скобках — число наблюдений. \*\*  $P < 0,05$ ; \*\*\*  $P < 0,001$  по отношению к исходному значению.



пороговую стимуляцию ядра. Частота колебаний в веретене осталась прежней —  $12-15\text{ с}^{-1}$  (см. рис. 1, б, 2). Следует подчеркнуть, что всем животным вводили одинаковую дозу пимозиды —  $0,15\text{ мг/кг}$ .

Системное введение апоморфина (доза  $2,5\text{ мг/кг}$ ) в первые 15 мин во всех случаях полностью снимает усиливающий эффект пимозиды на каудатовывзванные веретена. Более того: под действием апоморфина



а

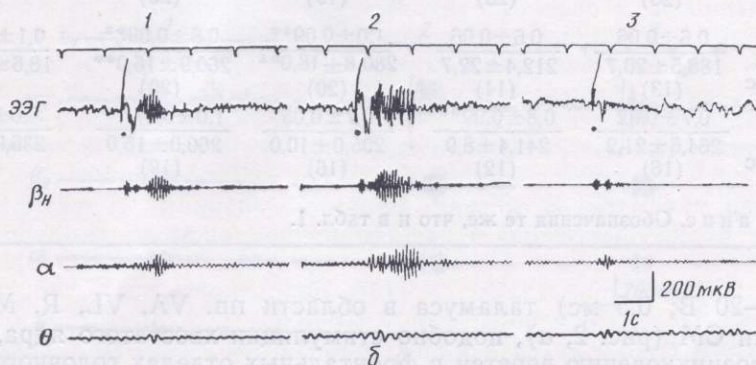


Рис. 1. Локализация кончиков раздражающих электродов в хвостатом ядре у животных №№ 293—298, обозначенная стрелками на фронтальных срезах ядра (а) и пример влияния пимозиды и апоморфина на каудатовывзванную веретеновидную активность в области ипсилатеральной передней сигмовидной извилины коры головного мозга (б): 1 — до введения препаратов; 2 — через 45 мин после введения пимозиды ( $0,15\text{ мг/кг}$ ); 3 — через 60 мин после введения пимозиды и 15 мин после дополнительного введения апоморфина ( $2,5\text{ мг/кг}$ ). Моменты нанесения раздражения ( $17\text{ В}$ ;  $0,5\text{ мс}$ ) обозначены точками на ЭЭГ (кошка № 296).

продолжительность и амплитуда веретен оказывается достоверно меньше по сравнению с исходными значениями (см. рис. 1, б, 3; табл. 1). При пороговой же силе раздражения хвостатого ядра веретеновидная активность после введения апоморфина иногда вообще не регистрировалась (см. табл. 1, опыт с животным № 293; сравнение действия апоморфина при пороговом ( $8\text{ В}$ ;  $0,5\text{ мс}$ ) и сверхпороговом ( $20\text{ В}$ ;  $0,5\text{ мс}$ ) раздражении ядра).

Влияние пимозиды и апоморфина на веретеновидную активность, вызванную стимуляцией таламуса. Одиночное электрическое раздраже-



Таблица 2. Влияние пимозиды и апоморфина на продолжительность (с; числитель) и амплитуду (мкВ; знаменатель) веретена, вызванного одиночным электрическим раздражением хвостатого ядра (ХЯ) и отдельных ядер таламуса (Т) в коре головного мозга

| № животного | Параметры стимуляции | Исходное значение параметра веретена | Значение параметра веретена через определенное время после введения |                               |                                |                                |
|-------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|             |                      |                                      | пимозиды                                                            |                               |                                | апоморфина                     |
|             |                      |                                      | 15 мин                                                              | 30 мин                        | 60 мин                         | 15 мин                         |
| 293         | ХЯ                   | $0,8 \pm 0,04$                       | $1,0 \pm 0,03^{***}$                                                | $1,0 \pm 0,003^{***}$         | $1,5 \pm 0,07^{***}$           | $0,7 \pm 0,03^{***}$           |
|             | 15 В;<br>0,5 мс      | $212,5 \pm 7,7$<br>(10)*             | $214,1 \pm 8,5$<br>(20)                                             | $202,5 \pm 9,0$<br>(20)       | $229,6 \pm 15,0$<br>(20)       | $135,8 \pm 10,3^{***}$<br>(10) |
|             | Т                    | $0,9 \pm 0,06$                       | $0,7 \pm 0,03$                                                      | $1,0 \pm 0,03$                | $1,0 \pm 0,10$                 | $0,8 \pm 0,04$                 |
|             | 18 В;<br>0,5 мс      | $210,4 \pm 10,3$<br>(8)              | $197,5 \pm 7,7$<br>(10)                                             | $206,7 \pm 5,1$<br>(10)       | $238,3 \pm 9,4^{**}$<br>(10)   | $206,0 \pm 10,2$<br>(18)       |
| 295         | ХЯ                   | $0,7 \pm 0,02$                       | $1,2 \pm 0,12^{***}$                                                | $1,4 \pm 0,10^{***}$          | Не исследовали                 |                                |
|             | 18 В;<br>0,5 мс      | $381,5 \pm 20,0$<br>(20)             | $401,6 \pm 27,5$<br>(20)                                            | $330,8 \pm 20,0$<br>(20)      |                                |                                |
|             | Т                    | $1,3 \pm 0,10$                       | $1,6 \pm 0,13$                                                      | $1,9 \pm 0,11^{**}$           | » »                            |                                |
|             | 8 В;<br>0,5 мс       | $346,9 \pm 11,3$<br>(19)             | $361,7 \pm 15,4$<br>(10)                                            | $350,8 \pm 25,5$<br>(20)      |                                |                                |
| 298         | ХЯ                   | $0,9 \pm 0,08$                       | $1,4 \pm 0,06^{***}$                                                | $1,4 \pm 0,11^{***}$          | $1,4 \pm 0,11^{***}$           | $0,4 \pm 0,03^{***}$           |
|             | 15 В;<br>0,5 мс      | $318,3 \pm 26,5$<br>(15)             | $449,6 \pm 14,0^{***}$<br>(20)                                      | $417,5 \pm 23,8^{**}$<br>(19) | $398,7 \pm 17,5^{**}$<br>(20)  | $103,0 \pm 11,1^{***}$<br>(11) |
|             | Т                    | $1,0 \pm 0,08$                       | $1,0 \pm 0,06$                                                      | $1,0 \pm 0,04$                | $1,1 \pm 0,06$                 | $0,9 \pm 0,07$                 |
|             | 18 В;<br>0,5 мс      | $336,1 \pm 16,6$<br>(15)             | $399,5 \pm 15,0^{*}$<br>(20)                                        | $370,0 \pm 11,0$<br>(20)      | $368,7 \pm 15,5$<br>(20)       | $309,2 \pm 20,0$<br>(20)       |
| 296         | ХЯ                   | $0,6 \pm 0,09$                       | $0,6 \pm 0,08$                                                      | $0,7 \pm 0,03$                | $1,0 \pm 0,04^{***}$           | $0,2 \pm 0,01^{***}$           |
|             | 18 В;<br>0,5 мс      | $126,2 \pm 23,4$<br>(14)             | $94,2 \pm 12,5$<br>(20)                                             | $105,4 \pm 11,0$<br>(20)      | $240,4 \pm 22,5^{***}$<br>(20) | $19,8 \pm 1,1^{***}$<br>(18)   |
|             | Т                    | $0,8 \pm 0,05$                       | $0,7 \pm 0,03$                                                      | $0,7 \pm 0,03$                | $1,0 \pm 0,08^{**}$            | $0,6 \pm 0,02^{***}$           |
|             | 15 В;<br>0,5 мс      | $220,4 \pm 9,8$<br>(20)              | $177,5 \pm 9,0$<br>(20)                                             | $200,0 \pm 7,1$<br>(19)       | $184,8 \pm 13,0$<br>(20)       | $168,3 \pm 10,0^{***}$<br>(20) |
| 296         | ХЯ                   | $0,6 \pm 0,06$                       | $0,6 \pm 0,06$                                                      | $1,0 \pm 0,09^{**}$           | $0,8 \pm 0,09^{**}$            | $0,1 \pm 0,09^{***}$           |
|             | 17 В;<br>0,5 мс      | $188,5 \pm 20,7$<br>(13)             | $212,4 \pm 22,7$<br>(14)                                            | $280,8 \pm 18,0^{**}$<br>(20) | $260,9 \pm 16,0^{**}$<br>(20)  | $18,6 \pm 15,7^{***}$<br>(17)  |
|             | Т                    | $0,7 \pm 0,02$                       | $0,8 \pm 0,09^{**}$                                                 | $0,7 \pm 0,05$                | $1,0 \pm 0,07^{***}$           | $0,6 \pm 0,04^{**}$            |
|             | 17 В;<br>0,5 мс      | $264,6 \pm 21,2$<br>(16)             | $241,4 \pm 8,9$<br>(12)                                             | $205,0 \pm 10,0$<br>(16)      | $260,0 \pm 15,0$<br>(19)       | $236,9 \pm 9,7^{**}$<br>(14)   |

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

ние (5—20 В; 0,5 мс) таламуса в области пп. VA, VL, R, MD, LP, VPM или SM (рис. 2, а), подобно стимуляции хвостатого ядра, приводило к возникновению веретен в фронтальных отделах головного мозга. Латентный период появления веретен, их продолжительность, амплитуда, а также частота колебаний в отдельных веретенах совпадали при стимуляции обеих структур — хвостатого ядра и таламуса (см. рис. 1, б, 1 и рис. 2, б, 1).

Для более достоверной оценки участия дофаминергической системы в развитии веретеновидной активности сравнение параметров веретен, вызванных стимуляцией хвостатого ядра и ядер таламуса, производили в одном и том же опыте, в тех же временных интервалах после введения фармакологических препаратов, а также при одних и тех же отведениях биоэлектрической активности в фронтальных областях головного мозга.

После введения пимозиды (доза 0,15 мг/кг) веретена, вызванные раздражением ядер таламуса, так же как и каудатовываемые веретена, статистически достоверно увеличивались, но только по продолжительности или по амплитуде, и ни в одном случае не превышали



50 % исходных значений. Наибольшее (25—46 %) увеличение веретен наблюдалось при стимуляции таламуса в области п. VA (см. табл. 2, кошки №№ 295, 296) меньшее (10—19 %) — при раздражении области пп. CM, VPM, LP, MD (см. табл. 2; кошки №№ 293, 298). Эта особенность сохранялась при пороговой и сверхпороговой стимуляции ядер таламуса, повторяясь из опыта в опыт (см. табл. 2; кошки №№ 295, 296).

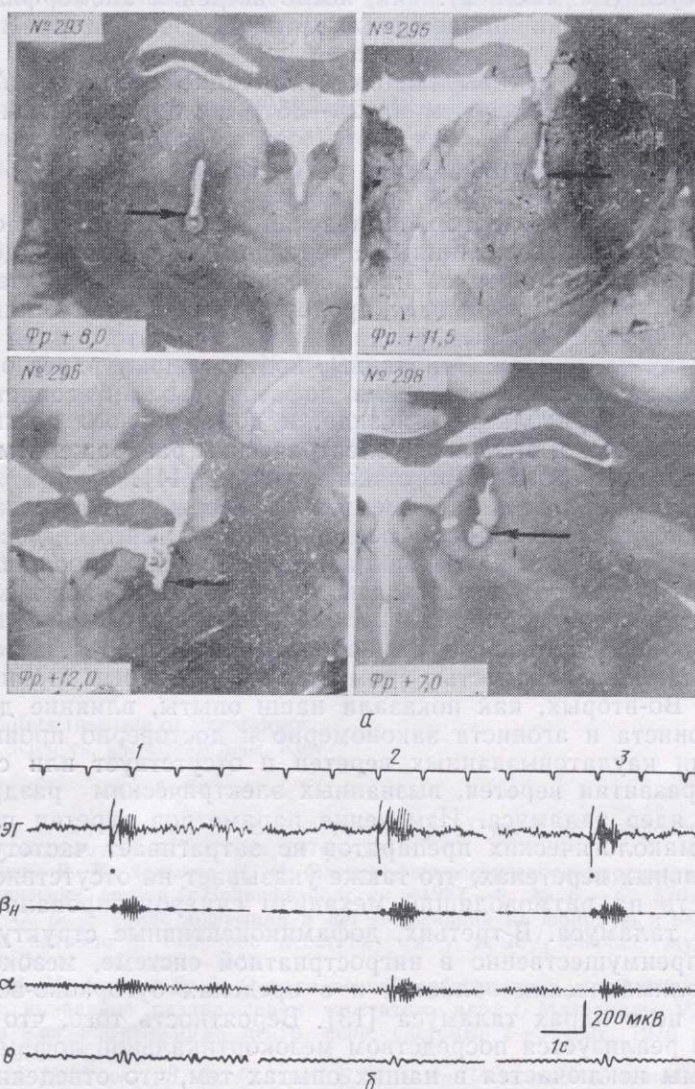


Рис. 2. Локализация кончиков раздражающих электродов в области пп. CM—LP—VPM (№ 293), VA—VL (№ 295), VA—R (№ 296) MD—LP (№ 298) таламуса, обозначенная стрелками на фронтальных срезах таламуса (а) и пример влияния пимозиды и апоморфина на веретеновидную активность, вызванную стимуляцией области пп. CM—LP—VPM в ипсилатеральной коре крестовидной борозды (б):

1—до введения препаратов; 2—через 60 мин после введения пимозиды (0,15 мг/кг); 3—через 75 мин после введения пимозиды и 15 мин после дополнительного введения апоморфина (1,2 мг/кг). Моменты нанесения раздражения (18 В, 0,5 мс) обозначены точками на ЭЭГ (кошка № 293).

Введение 1,2 мг/кг (см. табл. 2; кошки №№ 293, 296) и 2,5 мг/кг (см. табл. 2; кошки №№ 295, 298) апоморфина приводило в некоторых случаях к статистически достоверному уменьшению по отношению к исходным значениям продолжительности или амплитуды, или одновременно обоих параметров веретен, вызванных раздражением ядер таламуса. Характерно, что после введения апоморфина уменьшались лишь те веретена, которые вызывали стимуляцией области п. VA таламуса.



Эта отличительная черта вентрального переднего ядра по отношению к другим исследованным ядрам таламуса не зависела от дозы введенного апоморфина (см. табл. 2; кошки №№ 295, 296).

Проведенное в этих же опытах изучение состояния каудатовывзванных веретен после введения апоморфина показало, что их уменьшение было, как правило, более значительно, высоко достоверно (по сравнению с контролем), чем у веретен, вызванных стимуляцией области п.VA таламуса (см. табл. 2). Так, после введения апоморфина каудатовывзванные веретена по продолжительности в некоторых случаях уменьшались в 2—6 раз, а по амплитуде — на порядок, в то время как параметры веретен, вызванных стимуляцией области п.VA таламуса, снижались не более чем на 25—35 % исходных значений.

### Обсуждение результатов

В результате проведенных исследований оказалось, что системное введение применяемых в клинике с терапевтической целью доз блокатора дофаминовых рецепторов пимозид увеличивает, а дофаминового агониста апоморфина уменьшает продолжительность и амплитуду веретен, вызванных одиночным раздражением хвостатого ядра в хронических опытах на кошках. Эти данные подтверждают ранее описанный факт влияния системного введения дофаминовых антагонистов хлорпромазина, галоперидола и пимозидов, и дофаминового агониста апоморфина на веретена, вызванные электрическим раздражением неостриатума у крыс в условиях острого эксперимента [14].

Результаты наших экспериментов подтверждают предположение, что дофаминергическая система мозга, вероятно всего nigrostriatalная, участвует в регуляции каудатовывзванной синхронизированной активности в виде веретен. Во-первых, дофаминовый антагонист пимозид, который мы применяли, в противоположность хлорпромазину и галоперидолу блокирует только дофаминовые рецепторы [10]. Эффект, вызванный пимозидом, полностью снимается дофаминовым агонистом апоморфином. Во-вторых, как показали наши опыты, влияние дофаминовых антагониста и агониста закономерно и достоверно проявляется в организации каудатовывзванных веретен и отсутствует или слабо выражено в развитии веретен, вызванных электрическим раздражением отдельных ядер таламуса. Изменение параметров веретен после введения фармакологических препаратов не затрагивает частоту колебаний в отдельных веретенах, что также указывает на отсутствие влияния этих веществ на ритмоводящий механизм синхронизированной активности ядер таламуса. В-третьих, дофаминоцептивные структуры локализованы преимущественно в nigrostriatalной системе, мезокортикальной и мезолимбических областях и в пределах бугорково-воронковой системы, а не в ядрах таламуса [13]. Вероятность того, что действие препаратов реализуется посредством мезокортикальной дофаминергической системы исключается в наших опытах тем, что отведение веретеновидной активности производилось из одних и тех же фронтальных областей головного мозга при стимуляции хвостатого ядра и раздражении ядер таламуса. В-четвертых, что касается слабовыраженного влияния препаратов на развитие веретен, вызванных раздражением таламуса, которое наблюдалось в наших опытах лишь при стимуляции области п. VA, то ранее с помощью метода парной стимуляции мы показали наличие наиболее тесной функциональной связи между хвостатым ядром и вентральным передним ядром таламуса в период развития синхронизированной активности [2].

Механизм действия дофаминовых антагониста и агониста на каудатовывзванные веретена можно представить следующим образом. Как указывалось выше, активация холинорецептивных структур неостриатума ведет к появлению синхроактивности [1, 5, 15], а блокада его холинорецепторов сопровождается подавлением каудатовывзванных веретен [14, 15], что указывает на возможное участие холинергических нейро-



нов ядра в развитии каудатовывзванных веретен. Активация дофаминовых рецепторов тормозит высвобождение ацетилхолина из холинергических нейронов неостриатума [12, 17, 18], а стимуляция черной субстанции, подобно ионофоретической аппликации ДА на ядро, способна угнетать его нейронную активность [3, 11]. Отсюда можно сделать предположение, что нигростриатные дофаминергические нейроны контролируют активность холинергических нейронов хвостатого ядра посредством тормозных процессов. Таким образом, усиление каудатовывзванных веретен под действием пимозиды скорее всего связано с блокадой постсинаптических ДА-рецепторов на холинергических нейронах хвостатого ядра, что ведет к гиперактивности этих нейронов. Увеличение активности неостриатных холинергических нейронов может сопровождаться со стороны хвостатого ядра более мощными импульсными послылками к таламусу или к коре головного мозга и тем самым усиливать веретена. Гиперактивность холинергических нейронов может быть уменьшена путем стимуляции ДА-рецепторов с помощью апоморфина, что, вероятно, подавляет каудатовывзванную синхронизированную активность в виде веретен.

N. N. Oleshko

# A ROLE OF DOPAMINERGIC SYSTEM IN DEVELOPMENT OF THE CAUDATE SPINDLE ACTIVITY IN THE CAT

Chronic experiments with cats have shown that dopamine antagonist, pimozide, significantly increased the duration and amplitude of caudate spindles, and in less degree influenced the spindle in frontal brain parts, elicited by stimulation of some thalamic nuclei. Dopamine agonist, apomorphine, suppressed the caudate spindle and had no apparent effect on the spindle activity caused by thalamic stimulation. Thus, dopaminergic system of the brain is involved in development of caudate spindle mainly by inhibitory action of the nigro-striatal system on the cholinergic structures in the caudate nucleus.

A. A. Bogomolets Institute of Physiology,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

1. Арушанян Э. Б., Отеллин В. А. Хвостатое ядро: Очерки по морфологии, физиологии и фармакологии.— Л.: Наука, 1976.—224 с.
2. Березовский В. К., Олешко Н. Н. Электрофизиологическая характеристика каудато-таламических связей // Нейрофизиология.—1977.—9, № 6.—С. 570—574.
3. Годухин О. В. Влияние дофамина и мет-энкефалина на фоновую и вызванную импульсную активность нейронов неостриатума у крыс // Физиол. журн. СССР.—1984.—70, № 11.—С. 1551—1558.
4. Олешко Н. Н., Черкес В. А. О роли черной субстанции в синхронизированной активности, вызванной раздражением хвостатого ядра // Материалы VII Всесоюз. конф. по электрофизиологии центр. нерв. системы, 7—9 сент. 1976 г., Каунас.—Каунас, 1976.—С. 293.
5. Олешко Н. Н., Черкес В. А., Ройтлуб Б. А. и др. Ритмическая активность головного мозга, вызванная локальным введением карбахолина в подкорковые ядра // Физиол. журн. СССР.—1982.—68, № 5.—С. 569—575.
6. Оуэн Д. Б. Сборник статистических таблиц.—М.: Вычисл. центр АН СССР, 1966.—586 с.
7. Серков Ф. Н., Казаков В. Н. Нейрофизиология таламуса.—Киев: Наук. думка, 1980.—260 с.
8. Суворов Н. Ф., Суворов В. В. Адренергические системы и поведение.—Л.: Наука, 1978.—48 с.
9. Черкес В. А. Базальные ганглии // Частная физиология нервной системы.—Л.: Наука, 1983.—С. 383—411.
10. Andén N.-E., Butcher S. G., Corrodi H. et al. Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics // Europ. J. Pharmacol.—1970.—11, N 2.—P. 303—314.
11. Connor J. D. Caudate nucleus neurones: correlation of the effects of substantia nigra stimulation with iontophoretic dopamine // J. Physiol., London.—1970.—208, N 3.—P. 691—703.
12. Guyenet P. G., Agid Y., Javoy F. et al. Effects of dopaminergic receptor agonist and antagonist on the activity of the neostriatal cholinergic system // Brain Res.—1975.—84, N 2.—P. 227—244.



13. *Joyce J. N.* Multiple dopamine receptors and behavior // *Neurosci Biobehav. Rev.*—1983.—7, N 2.—P. 227—256.
14. *Kamata K., Aoki H., Kameyama T.* Involvement of the dopaminergic system in the regulation of the caudate spindle in the rat // *Arch. Int. Pharmacodyn.*—1982.—256, N 2.—P. 228—235.
15. *Langlois J. M., Poussart Y.* Electro cortical activity following cholinergic stimulation of the caudate nucleus in the cat // *Brain Res.*—1969.—15, N 2.—P. 581—583.
16. *Reinoso-Suarez F.* Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen.—Darmstadt: Merck, 1961.—72 S.
17. *Stadler H., Lloyd K. G., Gadea-Ciria M. et al.* Enhanced striatal acetylcholine release by chlorpromazine and its reversal by apomorphine // *Brain Res.*—1973.—85, N 2.—P. 476—480.
18. *Trabucchi M., Cheney D. L., Racagni G. et al.* In vivo inhibition of striatal ACh turnover by L-dopa, apomorphine and (+)amphetamine // *Ibid.*—1975.—85, N 1.—P. 130—134.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца  
АН УССР, Киев

Поступила 11.07.85

УДК 612.825

И. И. Коренюк, Н. М. Усаченко, В. Б. Павленко

## РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ ТЕМЕННОЙ АССОЦИАТИВНОЙ КОРЫ МОЗГА КОШКИ НА СТИМУЛЯЦИЮ ПИРАМИДНОГО ТРАКТА

В настоящее время особое внимание нейрофизиологов привлекает проблема корковых механизмов управления движением. Показано, что теменная ассоциативная кора (ТАК) играет важнейшую роль в переработке и интеграции афферентных потоков различных сенсорных модальностей и участвует в программировании, запуске и контроле произвольных движений [1, 2, 10—12, 14, 15]. Морфологическим субстратом организации таких двигательных реакций, очевидно, является наличие в этой области нейронов, направляющих свои аксоны в моторную кору (МК), ядра моста (ЯМ), пирамидный тракт (ПТ), базальные ганглии, красное ядро [2, 8, 10, 13, 16, 20]. Необходимо отметить, что нервные клетки ТАК, аксоны которых входят в состав ПТ, изучены только морфологическими методами [16]. Электрофизиологически исследованы лишь фокальные реакции, возникающие в ТАК при раздражении медуллярных пирамид [17], тогда как особенности распределения в отдельных слоях по глубине коры и функциональные свойства нейронов ТАК, проецирующихся в ПТ, до сих пор остаются невыясненными.

Цель настоящей работы — изучение функциональных особенностей нервных клеток полей 5 и 7 ТАК, идентифицированных по антидромным реакциям в ответ на раздражение ПТ, и пространственного расположения этих нейронов в указанных зонах коры головного мозга.

### Методика

Опыты проведены на 20 кошках, наркотизированных тиопенталом натрия (30—40 мг/кг внутривенно), а затем обездвиженных *d*-тубокурарином (1 мг/кг внутривенно). ПТ раздражали в области ножек мозга коаксильным электродом, наружный диаметр которого — 0,75 мм, а межэлектродное расстояние — 1 мм. Электрод вводили в ножки мозга по координатам А 6,0; L 5,0; Н 4,0 [18]. О правильном попадании в ПТ судили по появлению в сенсомоторной коре (в ответ на данную стимуляцию) коротколатентного фокального потенциала. У части идентифицированных нейронов ПТ исследовали реакции на раздражение МК в области представления передней контралатеральной лапы и ЯМ (серое вещество моста). Моторную область коры раздражали на глубине 1,5—2,0 мм от ее поверхности биполярно (две электролитически заточенные проволочки с межэлектродным расстоянием 1,0—1,5 мм). Для стимуляции ЯМ



электрод, аналогичный применяемому для раздражения ПТ, вводили в точку с координатами А 1,5; L 1,0; Н 1,0 [18]. Все электроды располагали ипсилатерально по отношению к исследуемой области коры мозга. Раздражение ПТ и ЯМ производили одиночными прямоугольными толчками электрического тока, длительностью 0,2 мс, силой до 400 мкА, а раздражение МК — длительностью 0,2 мс, силой до 1000 мкА.

Импульсную активность нейронов ТАК отводили внеклеточно стеклянными микроэлектродами сопротивлением 8—20 МОм, заполненными раствором хлористого натрия (4 моль/л). Поиск нейронов осуществляли при постоянном раздражении ПТ частотой 4 с<sup>-1</sup>. Антидромные реакции нейронов идентифицировали по короткому стабильному латентному периоду (ЛП) ответа, способности нейрона отвечать на серию из 4—5 стимулов, следующих с частотой 300—500 с<sup>-1</sup>; при наличии у нейронов фоновой активности критерием антидромности ответа служил тест столкновения импульсов в аксоне. Остальные особенности методики описаны ранее [3].

## Результаты

Исследованы коротколатентные реакции 208 нейронов полей 5 и 7 на стимуляцию ножек мозга. На предъявленное раздражение 198 (95,5 %) нервных клеток отвечали антидромным потенциалом действия (ПД) и были идентифицированы как нейроны ПТ (рис. 1, а, б). У 19 (9,1 %) нейронов ТАК в ответ на стимуляцию ПТ регистрировали ортодромные реакции (рис. 1, б, в). При этом у девяти из них ортодромному ответу предшествовал антидромный ПД (рис. 1, б). О принадлежности одному и тому же нейрону анти- и ортодромного импульсов свидетельствовало однонаправленное изменение их амплитуды и полярности при смещении микроэлектрода по глубине коры. Фоновая

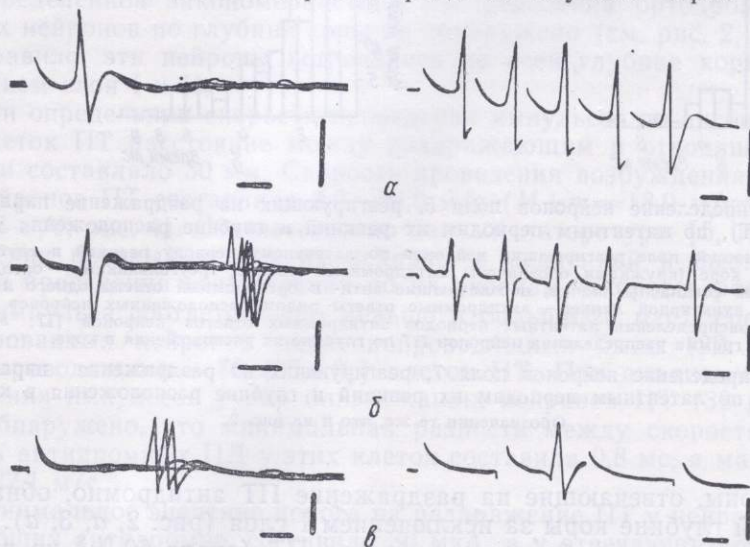


Рис. 1. Реакции нейронов теменной ассоциативной коры на раздражение пирамидного тракта:

а — антидромный ответ нейрона на одиночный импульс и на серию с частотой 500 с<sup>-1</sup>; б — анти- и ортодромный ответы одного и того же нейрона на одиночный импульс и на серию с частотой 500 с<sup>-1</sup>; в — ортодромный ответ нейрона на одиночный импульс и на серию с частотой 300 с<sup>-1</sup>. Калибровка: 0,5 мВ; 1 мс.

активность у рассматриваемых нейронов была выражена слабо и зарегистрирована лишь у 23 клеток, активируемых антидромно, и у шести нейронов с ортодромными ответами.

Значения ЛП антидромных ПД у разных нейронов ТАК варьировали в пределах 0,6—9,4 мс ( $M \pm m = 2,3 \text{ мс} \pm 0,1 \text{ мс}$ ;  $M_0 = 1,3 \text{ мс}$ ). Причем у нейронов поля 5 (рис. 2, а, б) значения ЛП ответов находились в пределах 0,6—6,7 мс ( $M \pm m = 2,1 \text{ мс} \pm 0,1 \text{ мс}$ ;  $M_0 = 1,3 \text{ мс}$ ), а у нейронов поля 7 (рис. 3, а, б) — 0,6—9,4 мс ( $M \pm m = 2,6 \text{ мс} \pm 0,1 \text{ мс}$ ;  $M_0 = 1,3 \text{ мс}$ ). У каждого отдельно взятого нейрона ПТ антидромный ПД возникал со стабильным ЛП (коэффициент вариации не превы-



шал 5 %). Как видно из гистограмм распределения ЛП ответов (рис. 2, б, 3, б), у большинства нейронов (56,1 %) исследуемых полей антидромные реакции на раздражение ПТ возникали в пределах 1,0—2,5 мс. Среднее значение ЛП антидромных ПД у нейронов ПТ поля 5 достоверно меньше, чем у аналогичных нейронов поля 7 ( $P \leq 0,05$ ). В поле 5 обнаружено больше нейронов, у которых ЛП антидромных ответов был короче 1,0 мс, чем в поле 7 (16,4 и 9,2 % соответственно).

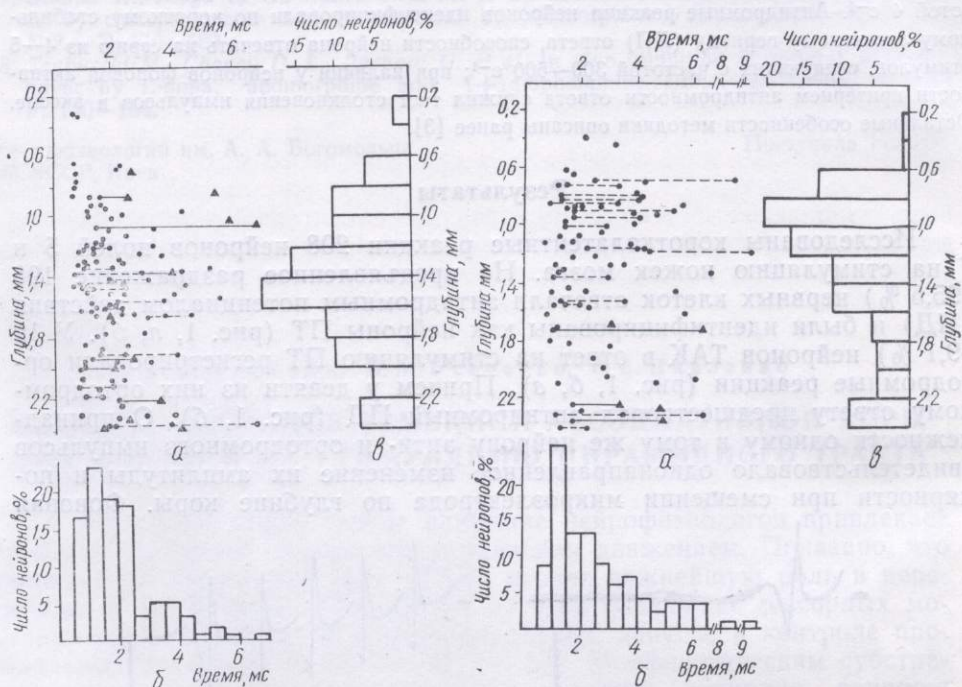


Рис. 2. Распределение нейронов поля 5, реагирующих на раздражение пирамидного тракта (ПТ), по латентным периодам их реакций и глубине расположения в коре: а — корреляционное поле реагирующих нейронов по латентному периоду реакций и глубине расположения в коре (кружками обозначены антидромные ответы, треугольниками — ортодромные; прямой линией соединены знаки, обозначающие анти- и ортодромный ответы одного и того же нейрона ПТ, пунктирной линией — антидромные ответы рядом расположенных нейронов ПТ; б — гистограмма распределения латентных периодов антидромных ответов нейронов ПТ; в — гистограмма распределения латентных периодов ПТ по глубине их расположения в коре.

Рис. 3. Распределение нейронов поля 7, реагирующих на раздражение пирамидного тракта, по латентным периодам их реакций и глубине расположения в коре. Обозначения те же, что и на рис. 2.

Нейроны, отвечающие на раздражение ПТ антидромно, обнаружены по всей глубине коры за исключением I слоя (рис. 2, а, 3, а). Отмечено выраженное преобладание нейронов ПТ (около 60 %) на глубине 800—1 600 мкм. Причем в поле 5 максимум плотности распределения этих нейронов находился на глубине 1 200—1 600 мкм (рис. 2, в), а в поле 7 — 800—1 200 мкм (рис. 3, в).

Необходимо отметить, что нейроны ПТ в исследуемой зоне распределены неравномерно. На это указывает то, что при прохождении микроэлектрода через кору в некоторых треках можно было увидеть до восьми нейронов ПТ, но в большинстве треков такие клетки вообще не были обнаружены. К тому же, в 28 наблюдениях в ответ на одиночную стимуляцию ПТ одновременно регистрировали два-три антидромных импульса, генерируемых близлежащими нейронами. О принадлежности импульсов разным нейронам свидетельствовало то, что при смещении микроэлектрода амплитуда и полярность регистрируемых ПД изменялись разнонаправленно. Такие группы нервных клеток обнаружены в полях 5 и 7 на глубине 750—2 400 мкм (рис. 2, а, 3, а). На рис. 2, а, и 3, а видно, что в поле 5 группы нейронов чаще встре-



чаются в глубоких слоях коры, а в поле 7 основное число таких клеток — в средних корковых слоях.

Ортодромные реакции нейронов ТАК на раздражение ПТ возникали с ЛП в пределах 1,7—6,7 мс ( $M \pm m = 3,6 \text{ мс} \pm 1,5 \text{ мс}$ ; рис. 2, а, 3, а). Как правило, коэффициент вариации ЛП ответов ортодромно отвечающих нейронов не превышал 15 %. Однако у десяти ортодромно активируемых нервных клеток (шесть — нейроны ПТ и четыре — не-

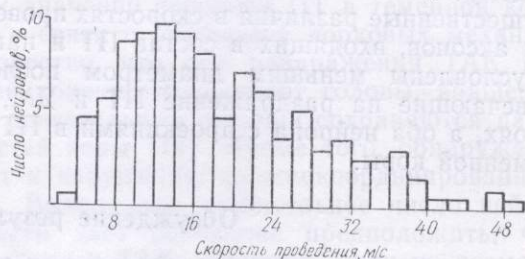


Рис. 4. Гистограмма распределения скоростей проведения возбуждения по аксонам нейронов пирамидного тракта ( $n=198$ ).

идентифицированные) коэффициент вариации меньше 5 %. Малая вариабельность ЛП ортодромных ответов у этих нейронов, а также способность этих клеток воспроизводить частоту стимуляции порядка 70—100  $\text{с}^{-1}$  может свидетельствовать о возможности моносинаптической активации нейронов ТАК через возвратные коллатерали волокон ПТ [9]. Если анти- и ортодромный ПД регистрировали у одного и того же нейрона, второй импульс возникал через 0,8—5,2 мс после первого.

Определенной закономерности в распределении ортодромно отвечающих нейронов по глубине коры не обнаружено (см. рис. 2, а и 3, а). Как правило, эти нейроны встречались по всей глубине коры, за исключением слоя I и II.

При определении скорости проведения импульсов по аксонам нервных клеток ПТ расстояние между раздражающим и отводящим электродами составляло 30 мм. Скорость проведения возбуждения по аксонам нейронов ПТ составляла 3,2—50,0 м/с ( $M \pm m = 18,9 \text{ м/с} \pm 0,7 \text{ м/с}$ ;  $M_0$  12,6 м/с; рис. 4). Соответственно данным литературы [5, 19] о подразделении нервных клеток на нейроны с медленной и быстрой скоростями проведения возбуждения по их аксонам (скорость распространения импульса соответственно меньше и больше 20 м/с), среди зарегистрированных нейронов медленнопроводящими были 122 (61,6 %), быстропроводящими — 76 (38,4 %) клеток ПТ. При анализе скоростей проведения импульсов у пар близлежащих нейронов ПТ (38 наблюдений) обнаружено, что минимальная разность между скоростями проведения антидромных ПД у этих клеток составила 0,8 мс, а максимальная — 27,1 м/с.

Минимальное значение порога на раздражение ПТ у нейронов ТАК, отвечающих антидромно, составило 30 мкА, а у отвечающих ортодромно — 60 мкА. У нейронов, отвечающих антидромно, а затем ортодромным ПД, пороговая сила стимулов, необходимая для возникновения первого импульса, всегда была ниже, чем для второго.

У 51 нейрона методом парных стимулов измеряли рефрактерный период на повторное тестирующее раздражение ПТ. Обнаружено, что абсолютный рефрактерный период у разных нейронов варьировал в пределах 0,5—2,5 мс. У большинства нейронов (76,5 %) он не превышал 1,5 мс.

В отдельной серии экспериментов, кроме стимуляции ПТ, в 65 нейронах ТАК раздражали ЯМ и в 120 — МК. При этом обнаружены четыре нейрона, отвечавшие антидромно на стимуляцию ПТ и ЯМ, а также два нейрона, отвечавших антидромно на стимуляцию ПТ и МК, что свидетельствует о наличии у аксонов нейронов ПТ теменной коры коллатералей к ЯМ или к МК. У нейронов ТАК с двойной проекцией в ПТ и ЯМ значение ЛП ответов на раздражение ЯМ превышало значение ЛП на раздражение ПТ в пределах 0,9—3,9 мс. У этих нейронов ско-



рость распространения нервного импульса по волокнам ПТ на участке ТАК — ножки мозга составила 9,4; 17,6; 23,1 и 33,3 м/с, а из ТАК к ЯМ — 7,6; 6,2; 15,7 и 11,5 м/с соответственно. Значения ЛП антидромных ответов двух нейронов ТАК с двойной проекцией в ПТ и МК на стимуляцию ПТ — 1,0 и 1,3, а на раздражение МК — 1,0 и 5,3 мс, что соответствует скорости проведения возбуждения: по волокну, направляющемуся в ПТ — 30,0 и 23,3 м/с, а из ТАК к МК — 20,0 и 3,8 м/с. Существенные различия в скоростях проведения импульсов между ветвями аксонов, входящих в состав ПТ и направляющихся к МК или ЯМ, обусловлены меньшим диаметром последних. Нейроны, антидромно отвечающие на раздражение ПТ и ЯМ, зарегистрированы в III и V слоях, а оба нейрона с проекциями в ПТ и МК обнаружены в VI слое теменной коры.

### Обсуждение результатов

В экспериментах было обнаружено 198 нейронов ТАК, отвечающих на стимуляцию ПТ антидромным ПД. Таким образом, получены новые доказательства наличия в составе ПТ волокон, являющихся аксонами нервных клеток ТАК.

Сравнивая полученные в настоящем исследовании результаты с соответствующими данными других авторов, изучавших сенсомоторную кору, можно отметить сходные и отличительные свойства нейронов ПТ этих областей коры. Для ТАК характерно расположение основной массы нейронов ПТ не только в глубоких, но и в средних слоях коры в отличие от сенсомоторной области, где большинство таких клеток обнаружено в глубоких слоях [6]. Выявленные особенности локализации нейронов ПТ в теменной коре, очевидно, обусловлены наличием в этой области крупных пирамид не только в V, но и в III слое коры [7]. Вероятно, эти нервные клетки дают начало кортикофугальным путям.

Установленные в настоящем исследовании максимальные скорости проведения возбуждения по аксонам нейронов ПТ (50,0 м/с) оказались ниже, чем для нейронов ПТ сенсомоторной коры, у которых они достигали 70—80 м/с [5, 6, 19]. Такое различие, по-видимому, обусловлено большими размерами клеток ПТ и соответственно большим диаметром их аксонов в сенсомоторной коре по сравнению с теменной. В то же время процентное соотношение между медленно и быстропроводящими нейронами ПТ (61,6 и 38,4 %) в исследуемой области оказалось близким к аналогичному между такими же группами клеток в сенсомоторной коре [6].

Одновременная регистрация нескольких антидромных импульсов, принадлежащих разным нейронам, а также регистрация в одном треке до восьми нейронов ПТ указывает на тенденцию клеток ПТ теменной области располагаться в определенных микроучастках коры. Необходимо отметить, что скорости проведения возбуждения по аксонам у лежащих нейронов ПТ могли значительно отличаться или быть сходными, из чего следует, что в ТАК размеры рядом расположенных нервных клеток ПТ также могут существенно отличаться или быть приблизительно одинаковыми. Такая особенность расположения нейронов была отмечена ранее и для клеток ПТ сенсомоторной области коры [6].

Обнаруженные при раздражении ПТ коротколатентные ортодромные ответы у нейронов ПТ и неидентифицированных нервных клеток ТАК свидетельствуют о том, что нервные элементы ТАК получают вход по системе обратной связи от нейронов ПТ. Причем, нейроны ТАК в этом случае могут активироваться как моно-, так и олигосинаптически. Возникновение у нейронов ПТ ортодромного ПД вслед за антидромным через 0,8—5,2 мс указывает на отсутствие у этих эфферентных нервных клеток тормозных процессов в течение нескольких миллисекунд после генерации ПД. Наличие антидромных ответов у некоторых нейронов ПТ на раздражение МК или ЯМ свидетельствует о существовании у этих клеток аксонных коллатералей к МК или ЯМ.



Наличие возвратных коллатералей, а также многочисленных ответвлений по ходу аксонов характерно и для нейронов ПТ сенсомоторной коры [5, 6, 19].

На основе сопоставления функциональных особенностей и пространственного расположения нейронов ПТ теменной и сенсомоторной коры можно считать, что система ПТ, берущая начало в разных областях мозга характеризуется целым рядом общих свойств.

Вопрос о функциональном значении нейронов ПТ в теменной коре представляет особый интерес в связи с проблемой корковых механизмов регуляции движений. Известно, что при раздражении ТАК наблюдаются движения передней конечности, поворот головы, вращение глаз [1, 2, 10—12, 14]. Такие двигательные реакции сохраняются даже при удалении моторных областей коры [14]. Кроме того, обнаружено, что разрушение ТАК приводит к нарушению сложнокоординированных произвольных движений [12]. Выявленное значительное число нейронов ПТ в исследуемой области дает основание предположить, что пирамидный путь, берущий начало в ТАК, вероятно, один из возможных каналов, через который теменная кора может осуществлять контроль нижележащих двигательных центров, включая и сегментарные уровни спинного мозга. Следовательно, нейроны ТАК выполняют не только функцию реле в корково-корковых цепях передачи информации к МК [4, 12, 20], но и (наряду с нервными клетками МК) самостоятельно передают информацию по нисходящим путям, включая и пирамидный путь, принимают участие в регуляции и коррекции сложнокоординированных двигательных актов. Обнаруженные коллатерали аксонов нейронов ПТ к МК или ЯМ (последние, как известно, — релейные структуры на пути сигналов из коры к мозжечку [13]) играют, по-видимому, существенную роль в формировании функциональных связей ТАК с моторной областью коры и мозжечком в процессах регуляции и коррекции двигательных реакций. Таким образом, обнаруженные в настоящем исследовании нейроны ПТ, вероятно, те структурные элементы ТАК, посредством которых может осуществляться ее участие в организации движений с учетом текущих потребностей организма.

I. I. Korenyuk, N. M. Usachenko, V. B. Pavlenko

#### NEURONAL REACTIONS IN PARIETAL ASSOCIATION CORTEX OF CAT TO PYRAMIDAL TRACT STIMULATION

Experiments were performed on cats anaesthetized with thiopental sodium and immobilized with tubocurarine. Reactions of the parietal association cortex neurons to the pyramidal tract (PT) stimulation were studied. Antidromic spikes were recorded in 198 neurons and orthodromic ones — in 10 neurons. The orthodromic potential following the antidromic one was recorded in nine PT neurons. Latencies of the antidromic spikes ranged from 0.6 to 9.4 msec, that corresponded to conduction velocities between 3.2–50.0 m/s. The latencies of area 5 PT cells were revealed to be reliably shorter than those of area 7. The PT cells sent axon collaterals to the motor cortex and to pontine nuclei. The participation of the parietal association cortex in regulation of the movement is discussed.

M. V. Frunze University, Simferopol.

1. Батуев А. С. Высшие интегративные системы мозга. — Л.: Наука, 1981. — 255 с.
2. Батуев А. С., Васильева Л. А., Таиров О. П. Функции таламо-париеальной ассоциативной системы мозга млекопитающих // Эволюция теменных долей мозга. — Л.: Наука, 1973. — С. 44—117.
3. Кореньюк И. И., Павленко В. Б. Реакции нейронов ассоциативной коры на раздражение подкоркового белого вещества // Физиол. журн. — 1982. — 28, № 2. — С. 139—144.
4. Кореньюк И. И., Хитрова Т. В. Электрофизиологическое изучение проекций теменной ассоциативной области в двигательную зону коры головного мозга кошки // Там же. — 1985. — 31, № 2. — С. 126—133.



5. Пилявский А. И. Нейронная организация быстро- и медленнопроводящих компонентов пирамидной системы // Нейрофизиология.—1978.—10, № 5.— С. 534—549.
6. Стороожук В. М. Функциональная организация нейронов соматической коры.— Киев: Наук. думка, 1974.—270 с.
7. Толченова Г. А. Нейронная организация теменной коры кошки // Нервная система.— Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1978.— С. 16—30.
8. Фанарджян В. В., Городонов В. Л. Постсинаптические потенциалы в руброспинальных нейронах мозга кошки при разных кортикофугальных влияниях // Нейрофизиология.—1984.—16, № 1.— С. 67—74.
9. Эзрохи В. М., Гречушников Л. С. Идентификация транскаллозальных моносинаптических ответов // Журн. высш. нерв. деятельности.—1978.—28, № 6.— С. 1271—1280.
10. Geez P. H., Geez E. G. The control of movement by the brain // Trends Neurosci.—1980.—3, N 11.— P. 1—4.
11. Leinonen L. M., Hyvärinen J. Functional differentiation within the parietal association cortex of the monkey // Neurosci. Lett.—1978. Suppl. N 4.— P. 346.
12. Lynch James C. The functional organization of posterior parietal association cortex // Behav. and Brain Sci.—1980.—3, N 4.— P. 485—534.
13. Mizuno N., Mochizuki K., Akimoto C. et al. Projections from the parietal cortex to the brain stem nuclei in the cat with special reference to the parietal cerebro-cerebellar system // J. Comp. Neurol.—1973.—147, N 3.— P. 511—522.
14. Moffic D. The parietal lobe, a survey of its anatomy and function // Folia psychiat. neurol. et neurochirurg.—1949.—52, N 4.— P. 418—425.
15. Mouncastle V., Lynch G. C., Georgopoulos A. et al. Posterior parietal association cortex of the monkey: command function for operation within extrapersonal space // J. Neurophysiol.—1975.—38, N 4.— P. 871—908.
16. Nyberg-Hansen R. Further studies on the origin of corticospinal fibres in the cat, an experimental study the Nauta method // Brain Res.—1969.—18, N 1.— P. 39—54.
17. Porter R. Antidromic conduction of volleys in pyramidal tract // J. Neurophysiol.—1955.—16, N 2.— P. 138—150.
18. Reinoso-Suares F. Topografischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen.— Darmstadt: Merck, 1961.—74 S.
19. Wiesendanger M. The pyramidal tract: Recent investigation on its morphology and function // Ergebn. Physiol.—1969.—61.— P. 72—136.
20. Zarzecki P., Strick P. L., Asanuma H. Input to primate motor cortex from posterior parietal cortex (area 5). II. Identification by antidromic activation // Brain Res.—1978.—157, N 2.— P. 331—335.

Симферопол. ун-т им. М. В. Фрунзе

Поступила 19.02.85

УДК 612.766.1:613.6

А. О. Навакатилян, В. А. Бузунов, В. Тиле, Х. Френцель

## ВЛИЯНИЕ ГИПОДИНАМИИ И НЕРВНО-ЭМОЦИОНАЛЬНОГО НАПРЯЖЕНИЯ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ СИСТЕМ КРОВООБРАЩЕНИЯ И ДЫХАНИЯ ПРИ МЫШЕЧНОЙ РАБОТЕ

Знание о физиологическом регулировании организма при профессиональной деятельности человека должно базироваться на знании закономерностей влияния условий и характера труда на работоспособность и здоровье. В свете указанного, особую значимость имеют функционально-эргометрические исследования, позволяющие получить объективную информацию о физической работоспособности и состоянии важнейших жизнеобеспечивающих систем — дыхания и кровообращения [1, 6, 15, и др.], показатели которых считаются характеристиками общей работоспособности и, следовательно, здоровья [5, 7].

Учитывая недостаточную освещенность проблемы в литературе, цель настоящих исследований — установление ранних критериев неблагоприятного влияния на общую работоспособность гиподинамии и высокого нервно-эмоционального напряжения, которые характерны для многих современных профессий. Действие этих факторов у многих людей значительно выражено и во внерабочее время.



## Методика

Для решения поставленной задачи были подобраны контингенты работающих, условия труда которых существенно отличаются по тяжести и напряженности выполняемой работы, но одинаковы по комфортности производственной среды. Возраст, стаж, антропометрические параметры (рост, масса) существенных профессиональных различий не имели. О состоянии общей работоспособности и здоровья судили по показателям легочной вентиляции, газообмена, кислотно-щелочного равновесия, гемодинамики при физических нагрузках разной интенсивности и по  $PWC_{170}$ . Применительно к 8-часовой продолжительности рабочего дня, по данным литературы [10, 14, 17], был принят следующий модус физических нагрузок на велоэргометре — 50 Вт (легкая работа), 100 Вт (работа средней тяжести), 150 Вт (тяжелая работа). Продолжительность нагрузки 50 Вт составляла до 8 мин, 100 и 150 Вт — до 10–12 мин. Отдых после первой нагрузки составлял 5 мин, после второй — 10 мин.

В состоянии покоя и при нагрузках осуществляли записи ЭКГ (2-е грудное отведение по Нэбу), спирограммы  $\dot{V}O_2$ ,  $\dot{V}CO_2$  в выдыхаемом воздухе, измеряли систолическое АД с помощью тонометра.

Для измерения параметров легочной вентиляции — минутного объема дыхания ( $\dot{V}_E$ ), потребления кислорода ( $\dot{V}O_2$ ), выделения двуокиси углерода ( $\dot{V}CO_2$ ) и альвеолярной вентиляции ( $\dot{V}_A$ ) использовали современную прецизионную аппаратуру.  $\dot{V}O_2$  и  $\dot{V}CO_2$  измеряли в системе STPD, другие вентиляционные параметры — в системе BTPS.

При достижении устойчивого состояния в покое и при нагрузках из предварительно гиперемированной мочки уха брали артериальную кровь. Парциальное напряжение  $O_2$  и  $CO_2$  ( $p_{aO_2}$ ,  $p_{aCO_2}$ ), параметры кислотно-щелочного равновесия (pH, BB — общие буферные основания) определяли с помощью комплекса аппаратуры для микроаналитического исследования производства ГДР [9, 10], идентифицированной с оригинальными методиками.

Важнейшими параметрами, характеризующими физическую работоспособность и состояние здоровья исследуемых являлись:  $\dot{V}_E$ ;  $\dot{V}O_2$  — как критерий экономичности дыхания;  $\dot{V}_E$ ;  $\dot{V}_A$  — как критерий эффективности альвеолярной вентиляции;  $\dot{V}O_2$  (и вычисляемый на его основе ватт-эквивалент — в данном случае  $\dot{V}O_2 \cdot 100$  Вт) — как критерий обмена веществ при аэробной затрате энергии; RQ — дыхательный эквивалент, BB, pH — как критерий обмена веществ при анаэробно-лактацидной затрате энергии;  $p_{aO_2}$  — как общий критерий качества дыхательной функции или респираторной недостаточности;  $p_{aO_2} / \dot{V}_A$  — как критерий эффективности компенсаторного повышения  $\dot{V}_A$  для поддержания нормальных параметров газов крови во время работы [6, 8, 12, 16, 18, 19].

Обследовано 167 практически здоровых мужчин в возрасте 18–60 лет. Оценка тяжести и напряженности их труда проведена по имеющейся классификации [4, 5] и по стандарту ГДР. При оценке факторов производственной среды был принят следующий принцип: оптимум — 1 балл; на уровне ПДК, ПДУ или незначительные отклонения от нормативов — 2 балла. Обследованные были представителями следующих трех профессиональных групп: 1-я группа (62 человека) — работники электронной промышленности, труд которых характеризуется незначительным физическим (1 балл) и нервным (1–2 балла) напряжением и протекает в благоприятных условиях производственной среды: микроклимат, шум, пыль оцениваются 1 баллом; 2-я (44 человека) — операторы электростанций, нервное напряжение труда которых оценивается 3–4 баллами, с незначительным физическим компонентом (1 балл) без существенных отклонений условий труда от нормативов: уровни шума и микроклимата составляют 1–2 балла; 3-я (61 человек) — работники сельского хозяйства, занятые тяжелым физическим трудом (напряжение составляет 3–4 балла) с умеренным нервно-эмоциональным напряжением (1–2 балла), подвергающиеся действию органической пыли [2], производственный микроклимат оценен 2 баллами.

Средние значения и значения среднеквадратического отклонения по возрасту, стажу, росту и массе для всей выборки составили соответственно: 39,9 лет  $\pm$  9,2 лет; 17,0 лет  $\pm$  7,6 лет; 172 см  $\pm$  6,7 см; 75,3  $\pm$  7,2 кг.



## Результаты и их обсуждение

Данные статистического анализа ( $\bar{x} \pm S_x$ ) показали существенные профессиональные отличия как по  $PWC_{170}$ , так и по другим функциональным параметрам.

В таблице представлены результаты, полученные при выполнении нагрузки 100 Вт. В 1-й группе обследованных, работа которых связана с гиподинамией, по сравнению с работниками тяжелого физического труда (3-я группа) обращает внимание больший минутный объем дыхания и альвеолярной вентиляции. Экономичность дыхания у этой группы уменьшилась. Для поддержания парциального давления кислорода в артериальной крови им требуется большее напряжение дыхания и гемодинамики, на что указывают достоверно низкие значения  $p_{aO_2}$ ;  $p_{aO_2}/\dot{V}_A$  и высокие АД и ЧСС. Большой объем  $\dot{V}_A$  ведет к снижению  $p_{aCO_2}$ . Аэробные затраты энергии ( $\dot{V}_{O_2}$ ) имеют тенденцию к повышению, а показатели, отражающие анаэробные затраты (RQ, pH, BB), свидетельствуют о неадекватной анаэробно-лактационной фазе обмена, ведущей, в частности, к снижению щелочных резервов. В соответствии с этими функциональными сдвигами снижена физическая работоспособность ( $PWC_{170}$  составляет  $225 \text{ Вт} \pm 5,5 \text{ Вт}$ ).

Показатели дыхания и гемодинамики у работников разных профессиональных групп при выполнении нагрузки 100 Вт ( $\bar{x} \pm S_x$ )

| Показатель                        | Группа                  |                        |                  |
|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------|
|                                   | 1-я                     | 2-я                    | 3-я              |
| $\dot{V}_E$ , л/мин               | $32,2 \pm 0,7^{1; 2}$   | $31,6 \pm 0,8^{1; 2}$  | $29,4 \pm 0,5$   |
| $\dot{V}_A$ , л/мин               | $26,4 \pm 0,5^{1; 2}$   | $24,6 \pm 0,5$         | $23,7 \pm 0,3$   |
| $\dot{V}_E/\dot{V}_A$ , л/мин     | $1,22 \pm 0,02$         | $1,28 \pm 0,03^1$      | $1,24 \pm 0,02$  |
| $\dot{V}_{O_2}$ , л/мин           | $1,25 \pm 0,02$         | $1,30 \pm 0,02^{1; 2}$ | $1,22 \pm 0,01$  |
| $\dot{V}_E/\dot{V}_{O_2}$ , л/мин | $25,0 \pm 0,5^{1; 2}$   | $24,3 \pm 0,5$         | $23,3 \pm 0,2$   |
| RQ                                | $0,93 \pm 0,005^{1; 2}$ | $0,92 \pm 0,20$        | $0,88 \pm 0,002$ |
| $p_{aO_2}$ , кПа                  | $10,5 \pm 0,06^{1; 2}$  | $10,8 \pm 0,12^1$      | $11,6 \pm 0,07$  |
| $p_{aO_2}/\dot{V}_A$              | $0,40 \pm 0,01^{1; 2}$  | $0,43 \pm 0,02^1$      | $0,54 \pm 0,01$  |
| $p_{aCO_2}$ , кПа                 | $5,05 \pm 0,10$         | $5,17 \pm 0,10$        | $5,21 \pm 0,03$  |
| BB, мэкв/л                        | $44,6 \pm 0,3^{1; 2}$   | $45,9 \pm 0,5$         | $46,8 \pm 0,3$   |
| pH                                | $7,36 \pm 0,007^{1; 2}$ | $7,37 \pm 0,004$       | $7,38 \pm 0,005$ |
| ЧСС, мин <sup>-1</sup>            | $116 \pm 1,3^{1; 2}$    | $118 \pm 1,9^1$        | $107 \pm 1,0$    |
| АД систолическое, кПа             | $18,1 \pm 0,18^{1; 2}$  | $22,9 \pm 0,45$        | $16,7 \pm 0,10$  |
| n, число обследованных            | 62                      | 40                     | 61               |

<sup>1</sup> Данные, отражающие достоверные различия между 1-й и 2-й группами; <sup>2</sup> данные, достоверно отличающиеся от данных 3-й группы.

Во 2-й группе (высокое нервно-эмоциональное напряжение в сочетании с гиподинамией) также снижена физическая работоспособность ( $PWC_{170}$  составляет  $230 \text{ Вт} \pm 6,3 \text{ Вт}$ ). Только 70 % испытуемых смогли выдержать нагрузку 150 Вт. При нагрузке 100 Вт (см. таблицу) все функциональные показатели, характеризующие эффективность дыхания и гемодинамики, хуже, чем в 3-й группе, выполняющей тяжелую физическую работу. При этом по некоторым показателям разница статистически достоверна, по другим, наблюдается тенденция к ее снижению. Достоверно повышены легочная вентиляция и затраты энергии при выполнении работы, снижены бикарбонаты крови и парциальное давление кислорода. Гипоксемия, вероятно, является следствием дистрибуционных нарушений в легких, недостаточной регуляторной адаптации к выполнению физической работы и способствует, в свою оче-



редь, выраженному учащению сердечных сокращений и повышению АД при нагрузке. По большинству показателей существенной разницы между 1-й и 2-й группами испытуемых не наблюдается. Во 2-й группе отмечается более выраженная реакция сердечно-сосудистой системы, что можно объяснить влиянием повышенного нервно-эмоционального напряжения в период работы (а отчасти и после него) на нервную и сердечно-сосудистую системы [2, 5].

Для 3-й группы, занятой тяжелым физическим трудом, характерна высокая физическая работоспособность ( $PWC_{170}$  составляет  $275 \text{ Вт} \pm$

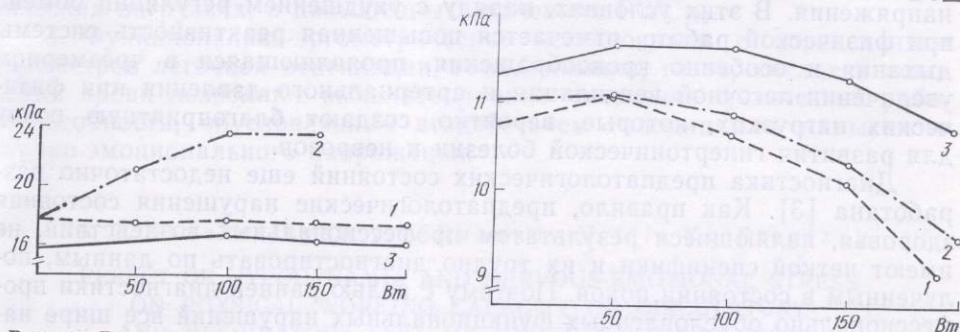


Рис. 1. Регрессионная зависимость систолического артериального давления (кПа) от мощности нагрузки (Вт) в различных (1, 2, 3) профессиональных группах:  
 $1 - y = 16,77 + 0,20x - 0,024x^2$ ;  $2 - y = 17,05 + 5,17x - 0,966x^2$ ;  $3 - y = 15,64 + 0,42x - 0,055x^2$  (объяснения в тексте).

Рис. 2. Регрессионная зависимость  $p_{aO_2}$  (кПа) от мощности нагрузки (Вт) в различных (1, 2, 3) профессиональных группах:  
 $1 - y = 10,71 + 0,58x - 0,26x^2$ , ( $r^2 = 0,98$ );  $2 - y = 10,97 + 0,22x - 0,15x^2$ , ( $r^2 = 0,99$ );  $3 - y = 11,95 + 0,53x - 0,18x^2$ , ( $r^2 = 0,99$ ). Обозначения те же, что и на рис. 1.

$\pm 6,6 \text{ Вт}$ ). Большинство испытуемых группы выдерживали нагрузку 200 Вт. Характерные признаки высокой работоспособности группы при нагрузке 100 Вт проявляются в оптимальном значении кровяного давления, эффективных метаболизме и альвеолярной вентиляции, высокой экономичности дыхания. Поэтому при выполнении тяжелой работы сохраняется нормоксемия. Таким образом, регуляторная адаптация к выполнению физической работы в данном случае оптимальна, что можно объяснить тренированностью организма к физическим нагрузкам и стихийным профессиональным отбором.

На рис. 1 представлена зависимость систолического АД от нагрузки. С увеличением нагрузки самые низкие значения АД отмечены в 3-й группе, несколько большие — в 1-й, и существенно повышенные — во 2-й. У большинства работников этой профессии систолическое АД превышает верхнюю границу нормы при нагрузках 21,3 КПа (160 мм рт. ст.), характеризуя развитие гипертензии напряжения.

На рис. 2 представлена регрессионная зависимость  $p_{aO_2}$  от мощности эргометрической нагрузки. В состоянии покоя  $p_{aO_2}$  в 3-й группе выше по сравнению с другими группами. Эта разница значительно увеличивается при нагрузках, что говорит о хорошей физической работоспособности:  $p_{aO_2}$  повышается при первой (а иногда и при второй) нагрузке (50 и 100 Вт), что вероятно, есть следствие уменьшения неравномерности вентиляции легких при напряжениях. При последующих нагрузках показатель снижается, что особенно выражено в 1-й и 2-й группах.

Более низкий уровень и снижение  $p_{aO_2}$  в 1-й и 2-й группах ограничивает аэробную биоэнергетическую способность, компенсаторно повышает анаэробно-лактационную часть продукции энергии, усиливает рабочий ацидоз. Вследствие этого физическая работоспособность мужчин этих профессиональных групп лимитируется биоэнергетически.

Результаты предыдущих исследований операторов ТЭС [1, 5] показали, что у молодых операторов физическая работоспособность не ниже, чем у работников физического труда средней тяжести, в то же время с увеличением возраста и стажа функции организма операторов



более выражено ухудшаются. Согласно результатам настоящих исследований, в группе с гиподинамией ухудшение регуляции функций проявляется при нагрузках средней тяжести. Однако не представляется возможным оценить реальную значимость этих изменений для здоровья и квалифицировать их как предпатологические, поскольку нагрузки средней (и выше) тяжести у людей умственного труда встречаются сравнительно редко, а отдаленные последствия их влияния не изучали. Более определенно можно оценивать изменения, наблюдаемые под влиянием сочетания гиподинамии и высокого нервно-эмоционального напряжения. В этих условиях, наряду с ухудшением регуляции обмена при физической работе, отмечается повышенная реактивность системы дыхания и особенно кровообращения, проявляющаяся в чрезмерном увеличении легочной вентиляции и артериального давления при физических нагрузках, которые, вероятно, создают благоприятную почву для развития гипертонической болезни и неврозов.

Диагностика предпатологических состояний еще недостаточно разработана [3]. Как правило, предпатологические нарушения состояния здоровья, являющиеся результатом профессиональных воздействий, не имеют четкой специфики и их трудно диагностировать по данным, полученным в состоянии покоя. Поэтому с целью ранней диагностики профессионально обусловленных функциональных нарушений все шире начинают проводить эргометрические исследования.

Замеренные во время работы на велоэргометре функциональные параметры в количественном отношении находятся в существенной зависимости от профиля отдельной нагрузки, что нужно учитывать при сравнении полученных результатов с данными литературы. Ранее в лабораторных исследованиях [10, 13, 14, 17] был определен профиль нагрузки, при котором на основании параметров функций можно надежно судить о пригодности к работе разной тяжести (применительно к 8-часовому рабочему дню). Учитывая профиль нагрузки и соблюдая методические требования точности измерений функциональных параметров легочной вентиляции, гемодинамики, газов, кислот, оснований крови, можно обеспечить высокую их информативность [9—14, 16—19].

Как следует из результатов наших исследований, тяжелый труд, осуществляемый в свободном темпе и ритме, положительно влияет на организм, подобно эффекту длительной тренировки у спортсменов. Вероятно, тренирующее влияние оказывают и небольшие отклонения микроклимата от ПДУ. Состояние системы транспорта кислорода и качество регуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем улучшаются, что обеспечивает высокую физическую работоспособность. В то же время проведенные исследования не выявили отрицательного влияния небольшого повышения концентрации органической пыли во вдыхаемом воздухе. Это, возможно, связано с тем, что ухудшение изученных функций в период предпатологии маскируется положительным тренирующим влиянием работы. Следует принять во внимание, что только люди с высокой физической работоспособностью могут успешно выполнять тяжелую физическую работу. Поэтому целесообразно проводить профессиональный отбор перед принятием человека на физическую тяжелую работу.

Настоящие результаты отражают особенности развития функциональных нарушений здоровья работающих как следствие гиподинамии и высокого нервно-эмоционального напряжения, которые могут быть выявлены с помощью оптимальных нагрузочных проб.

### Выводы

1. Гиподинамия в сочетании с умеренным нервным напряжением обуславливает ухудшение аэробного и анаэробного обменов при физических нагрузках, снижение экономичности легочной вентиляции, способности выполнять динамическую физическую работу большой мощности.



2. Для работников, занятых трудом высокого нервно-эмоционального напряжения в сочетании с гиподинамией, типичными изменениями функционального состояния являются гипервентиляция, гипертония напряжения, снижение  $PWC_{170}$ , эффективности альвеолярной вентиляции и относительная гипоксемия при физических нагрузках, которые могут рассматриваться как проявления предпатологии.

3. Для работников, занятых тяжелым физическим трудом, характерно состояние тренированности, проявляющееся в высокой эффективности и экономичности регуляции дыхания и кровообращения при физических нагрузках, в повышенных значениях  $PWC_{170}$ .

4. Функционально-эргометрические исследования с определением параметров легочной вентиляции, гемодинамики, газов, кислот и оснований крови позволяют выявлять ранние изменения физической работоспособности, обусловленные воздействием гиподинамии и высокого нервно-эмоционального напряжения.

A. O. Navakatikyan, V. A. Buzunov, V. Tile, Kh. Frenzel

#### EFFECT OF HYPODYNAMIA AND NERVOUS-EMOTIONAL STRESS ON PHYSICAL WORKING CAPACITY OF CIRCULATORY AND RESPIRATORY SYSTEMS UNDER MUSCULAR WORK

Parameters of ventilation, hemodynamics, buffer bases, acids, gases of blood have been determined in 167 healthy people from three professional groups by means of specially optimized ergometry. Hypodynamia induces a decrease in the efficiency of respiration and circulation as well as of physical working capacity. Hypodynamia being combined with the high nervous-emotional stress evokes not only the above changes but also distinct stress hypertension, which is considered as prepathology.

Institute of Labour Hygiene and Professional Diseases, Kiev

1. Бузунов В. А., Майдинов Ю. Л. К вопросу о влиянии характера трудовой деятельности на возрастные изменения физической работоспособности // Гигиена и санитария.—1977.—№ 1.—С. 107—110.
2. Кундиев Ю. И., Навакатикян А. О., Бузунов В. А. Гигиена и физиология труда на тепловых электростанциях.—М.: Медицина, 1982.—224 с.
3. Навакатикян А. О. Проблема развития предпатологических состояний (переутомления и перенапряжения) под влиянием работы и факторов окружающей среды // Гигиена труда и профзаболевания.—1981.—№ 11.—С. 14—17.
4. Навакатикян А. О., Кундиев Ю. И., Охрименко А. И. и др. О принципах количественной оценки тяжести и напряженности труда по данным физиологических исследований // Там же. 1971.—№ 7.—С. 3—9.
5. Навакатикян А. О., Чукмасова Г. Т., Шантала А. А. и др. Влияние условий труда на работоспособность и здоровье операторов.—Киев: Здоров'я, 1984.—256 с.
6. Пярнат Я. П., Виру А. А. Возрастные особенности физической (аэробной и анаэробной) работоспособности // Физиология человека.—1975.—5, № 4.—С. 692—696.
7. Чеботарев Д. Ф., Коркушко О. В., Ярошенко Ю. Т. Особенности анаэробного энергообеспечения физической нагрузки в различные возрастные периоды // Физиол. журн.—1984.—30, № 1.—С. 53—59.
8. Astrand P.-O., Rodahl K. Textbook of work physiology.—New York: Mc Grow Hill book co, 1977.—681 p.
9. Thiele W., Wüstenberg P.-W., Roth W., Busunow V. A. Blutgasund säuren — basenanalytische Prüfmethode der Laboratoriumsdiagnostik: Kommentarheft N 10.—Berlin: Akademie-Verlag, 1984.—59 S.
10. Thiele W., Busunow V. A., Frenzel H. et al. Methodik und Bewertungskriterien spezialisierter ergometrischer Tauglichkeits — untersuchungen // Wiss. Z. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald / Medizinische Reihe.—1983.—N 4.—S. 53—60.
11. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (EKGs): Leitfagen für die Praxis der Belastungsprüfungen auf dem Gebiet der Arbeitsmedizin // Schriftenreihe-Arbeits-hygiene und Arbeitsmedizin, Luxemburg.—N 12—S. 30.
12. Falls A. Exercise physiology.—New York; London: Acad. press, 1969.—57 p.
13. Huyoff H., Jäger H., Wosnitzka H. Analyse der steady — state — Einstellzeit in Abhängigkeit von der Belastungsintensität an Gesunden und Patienten // Erg. Exp. Med., Berlin.—1974.—N 15.—S. 236—241.
14. Jäger., Thiele E., Thiele W., Wosnitzka H. Studie zum Einfluss der berufsbedingten physischen Aktivität auf den Funktions und Leistungszustand während dynamischer Arbeit // Z. gesamte Hyg., Berlin.—1976.—22, N 5.—S. 336—338.
15. Kirschner H., Kozlowski S., Kaminski A., Starnowski R. Wydatek energetyczny w



- pracy zawodowej a wydolnosk fizyczna pracownikow // Med. pracy.—1970.—21 N 3.—S. 227—240.
16. Stegemann J. Leistungsphysiologie.—Stuttgart: Thieme Verlag, 1971.—201 S.
17. Thiele W., Busunow W., Frenzel H. et al. Kriterien und Zugangswege zur Bestimmung der Dauerleistungsgrenze // Med. und Sport.—1981.—21, N 9.—S. 260—264.
18. Ulmer W.-T., Berta G. Herzminutenvolumen und Herzindex, Schlagvolumenindex, Sauerstoffverbrauch und arterielle und venöse Blutgaswerte von gesunden Versuchspersonen in Ruhe und bei körperlicher Belastung // Pflügers Arch. ges. Physiol.—1964.—280.—S. 281—298.
19. Woitowicz H.-J. Die Blutgasanalyse in der Beurteilung der Arbeitsunsuffizienz aus pulmonaler Ursache // Dtsch. med. Wschr.—1971.—96.—S. 862—874.

Киев, ин-т гигиены труда и профзаболевания МЗ УССР;  
Ун-т им. Э. М. Арндта, Грейсвальд, ГДР

Поступила 04.02.85

УДК 613.6:612.172.2:612.67

А. Л. Решетюк, В. Л. Бакалейникова, А. А. Поляков

## КОРРЕЛЯЦИОННАЯ РИТМОГРАФИЯ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКЕ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Для оценки функционального состояния организма человека в клинической практике, космической медицине, физиологии труда и спорта широко используется корреляционная ритмография [1—4, 10, 21].

В настоящей работе рассматривается возможность применения этого метода при функциональной (умственной) нагрузке у здоровых лиц разного возраста.

### Методика

Обследованы 86 практически здоровых мужчин, занимающихся физическим трудом. По возрасту они разделены на следующие три группы: 1-я — 20—29, 2-я — 48—59, 3-я — 60—75 лет. Исследования проводились утром (9—10 ч) в летние месяцы (июнь — август). Функциональной умственной нагрузкой служило сложение двухзначных чисел в уме в течение 2 мин по методике, описанной ранее [9]. Корреляционные ритмограммы (КРГ) регистрировали на ритмокардиоскопе РКС-01 в разные периоды времени: исходный, нагрузочный, восстановительный (на 3-й минуте) по 70—100 кардиоинтервалов в каждом замере. Получаемые графики фотографировали специальной фотопроставкой.

Прибор РКС-1 автоматически преобразует  $RR$ -интервалы в график (область точек) на экране электронно-лучевой трубки в заданной координатной сетке, состоящей из трех квадратов разной площади (рис. 1). Сторона наименьшего квадрата соответствует интервалу 0,25 с, среднего — 0,5, большого — 0,75. Скопление точек на биссектрисе координатного угла называется основной совокупностью.

Как показано на рис. 1, а и в соответствии с данными, изложенными в других работах [2, 4, 11], можно выделить (в зависимости от расположения точек) зоны, соответствующие нормосистолии (НС), тахисистолии (ТС), пароксимальной тахикардии (ПТ) или умеренной брадикардии (УБ).

Анализ и оценка статистических параметров КРГ, согласно выполненным работам [2, 4, 11], производится следующим образом. Средняя частота сердечного ритма ( $RR_{ср}$ ) определяется как проекция центра основной совокупности точек на координатную ось (рис. 1, б). По координатам ближайшей и максимально удаленной от осей точек определяются значения  $RR_{мин}$ ,  $RR_{макс}$  и разброс интервалов  $RR$  ( $\Delta RR$ ). Отношение большей оси  $a$  эллипса, охватывающего основную совокупность точек, к его малой оси  $b$  ( $a/b$ ) характеризует выраженность составляющих сердечного ритма. Для определения отношения следует измерять размер проекций осей  $a$  и  $b$  на оси координат (рис. 1, в). Параллельно регистрации КРГ производились ритмография, подобно описанному ранее методу [6], и мониторинг ЭКГ-сигнала на портативном электрокардиоскопе ПЭКС-01.



Анализ полученного по КРГ материала выявил ряд общих закономерностей. Так, в исходном состоянии в соответствии с известными данными [7, 13] отчетливо прослеживается уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с увеличением возраста испытуемых. Средняя ЧСС в группе 20—29-летних мужчин составляет 78 уд/мин, 48—59-летних — 68, 60—75-летних — 61.

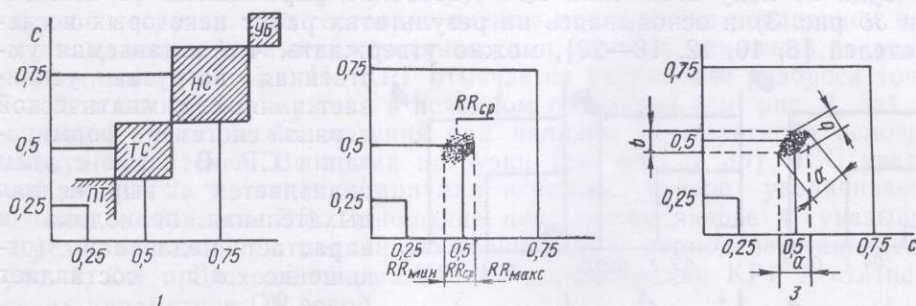


Рис. 1. Методика оценки корреляционной ритмограммы (КРГ):

1 — примерное расположение точек КРГ в зависимости от частоты сердечного ритма в масштабе изображения 1; 2 — определение средней частоты ритма сердца; 3 — определение составляющих ритма.

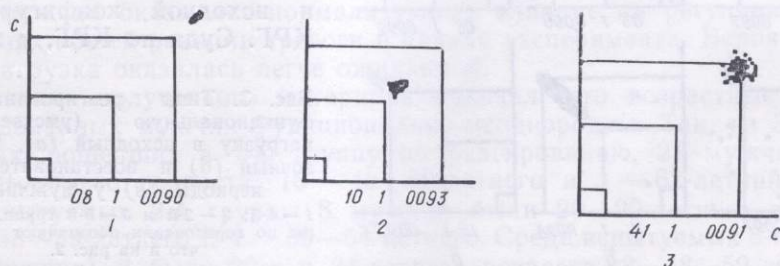


Рис. 2. Типы регуляции сердечного ритма, проявляющиеся на КРГ, снятой с экрана дисплея РКС-01:

1 — нормотонический; 2 — симпатикотонический; 3 — парасимпатикотонический. Первые две цифры по горизонтали обозначают номер кадра, третья — номер масштаба координатной сетки, следующие четыре — число фиксируемых кардиоциклов.

По исходным данным КРГ можно определить тип регуляции сердечного ритма (СР): нормотонический, симпатикотонический, парасимпатикотонический (рис. 2). Для нормотонического типа (рис. 2, 1) характерно формирование основной совокупности точек на биссектрисе координатного угла в виде эллипса малой площади со средней длительностью интервалов  $RR$  0,75—1,00 с и довольно большим разбросом  $\Delta RR$  0,20—0,50 с. Отношение  $a/b$  составляет 1,4—2,0. Это свидетельствует о выраженной дыхательной периодике. При симпатикотоническом типе (рис. 2, 2) основная совокупность точек также представлена эллипсом малой площади со средней длительностью интервала  $RR$ , составляющей 0,55—0,70 с и малым разбросом  $\Delta RR$  (0,04—0,06 с). Отношение  $a/b$  составляет 1,1—1,3. Парасимпатикотонический тип (рис. 2, 3) проявляется на КРГ кругом большой площади равномерно распределенных точек на координатном поле и большим разбросом  $RR$  (0,60—0,80 с). Средняя длительность интервалов  $RR$  превышает 1,00 с. Отношение  $a/b$  составляет 1,0.

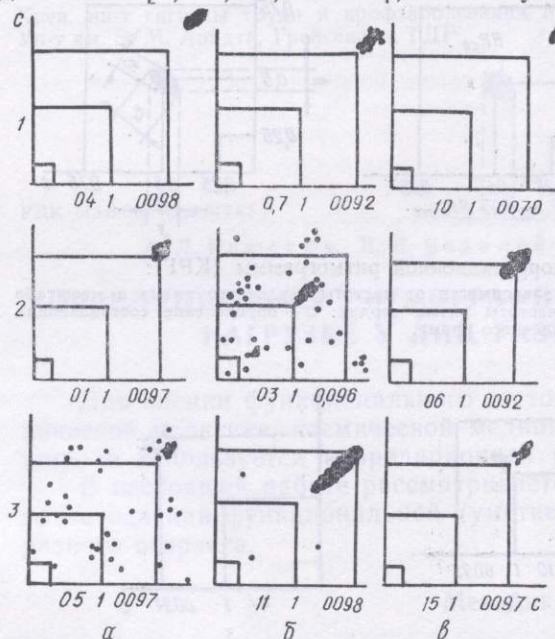
Среди 20—29-летних мужчин чаще (65 %) встречались мужчины с симпатикотоническим типом регуляции СР. В группу 48—59-летних вошли парасимпатикотоники (51 %) и нормотоники (32 %). Среди 60—75-летних явно преобладали парасимпатикотоники (82 %). У остальных (18 %) мужчин этой группы был нормотонический тип регуляции сердечного ритма. Распределение испытуемых по типам регуляции сердечного ритма согласуется с ослаблением симпатических и



усилением парасимпатических влияний на сердце при старении [15, 16].

По данным функциональной нагрузки у всех испытуемых увеличивается ЧСС (особенно у молодых мужчин): в среднем прирост ЧСС составляет 30 % исходного значения. У мужчин старше 60 лет наблюдался наименьший прирост ЧСС: не более 5—6 % исходного значения.

Судя по ходу изменений КРГ (особенно выраженных на позиции 2б и 3б рис. 3) и основываясь на результатах работ некоторых исследователей [8, 10, 12, 18—20], можно утверждать, что задаваемая ум-



ственная нагрузка усиливает влияние симпатической нервной системы в формировании СР. В связи с этим подавляется выраженная дыхательная периодика и нарастает медленная (отношение  $a/b$  составляет более 2).

По данным КРГ на 3-й минуте отдыха у большинства испытуемых наблюдается полное восстановление ЧСС и исходной конфигурации КРГ. Судя по КРГ, у неко-

Рис. 3. Типы реагирования на функциональную (умственную) нагрузку в исходный (а), нагрузочный (б) и восстановительный периоды (в) у мужчин:

1 — 1-й; 2 — 2-й и 3 — 3-й групп. Цифры по горизонтали обозначают то же, что и на рис. 2.

торых мужчин в этот период функциональное состояние улучшается по сравнению с исходным. Вместе с тем у 30 % мужчин старшего возраста наблюдается затяжное восстановление ЧСС (на 4—7-й минуте после прекращения нагрузки) при восстановившейся конфигурации основной совокупности точек.

Наряду с описанными, выявлены и другие особенности регуляции сердечного ритма при нагрузке, в частности типы реагирования, по которым испытуемые также были разделены на три основные группы (рис. 3).

Для 1-й группы характерна брадикардия (ЧСС составляет 64 уд/мин) в исходном состоянии, нормотонический тип регуляции СР и выраженная дыхательная периодика (см. рис. 3, 1а). Во время умственной нагрузки (см. рис. 3, 1б) происходит увеличение ЧСС на 7—8 %. Разброс интервалов  $RR$  не изменяется по отношению к исходному значению. Соотношение  $a/b$  увеличивается, что свидетельствует о подавлении дыхательной периодики [2, 4, 21]. В период восстановления (см. рис. 3, 1в) у них происходит полная реституция ЧСС в течение первых 3 мин, восстанавливается коэффициент  $a/b$  и общая конфигурация КРГ до исходного состояния.

Сопоставление картины разброса точек на КРГ с особенностями поведения испытуемых и успешностью выполнения задания показало наличие зависимости между ними. Так, состоянию высокой работоспособности, собранности, четкости действий испытуемых данной группы и правильности их ответов на КРГ соответствует эллипс малой площади.

У мужчин 2-й группы (рис. 3, 2а) в исходном состоянии ЧСС выше на 10—15 % по сравнению с мужчинами 1-й группы. Визуально конфигурации КРГ сходны. При выполнении умственного задания (см. рис. 3,



26) ЧСС значительно возрастает (до 30 % исходного значения). Увеличение отношения  $a/b$  в 2 раза свидетельствует об усилении медленной периодики в формировании СР. Разброс интервалов  $RR$  увеличивается в 4 раза. На КРГ это проявляется рассеиванием точек по всему координатному полю. В течение 2-минутного отдыха (см. рис. 3, 2в) полное восстановление ЧСС и конфигурации основной совокупности не происходит. Для мужчин этой группы характерно неврозоподобное состояние «тревожности» [5, 14, 16], развивающееся во время информационной нагрузки. Это состояние внешне проявляется появлением пота на лице, нервной мимики, суетливости и лишних движений, а также ошибочными ответами. На КРГ отмечается увеличение разброса точек.

Для 3-й группы мужчин в исходном состоянии (см. рис. 3, 3а) характерны аритмические явления при наличии «компактной» основной совокупности точек. Во время нагрузки (см. рис. 3, 3б) ЧСС учащается до 20—25 %, явления аритмии исчезают, второе увеличивается разброс интервалов  $RR$ . Отношение  $a/b$ , составляющее 4, указывает на резко выраженную медленную периодику. В период восстановления (рис. 3, 3в) происходит нормализация конфигурации КРГ и статистических параметров СР.

Провоцирующим психогенным фактором для мужчин этой группы явилось ожидание эксперимента. Эмоциональное возбуждение и фиксация внимания на «конфликтной» ситуации вызвали у них реакцию тревоги. Судя по изменению конфигурации КРГ умственная нагрузка у этих мужчин оказывает нормализующее влияние на регуляцию СР в условиях общей реакции тревоги в начале эксперимента. Вероятно, для них нагрузка оказалась легче ожидаемой.

Анализ полученного материала показал, что возрастные группы обследованных мужчин функционально неоднородны. Так, из 38 испытуемых, вошедших в 1-ю группу по реагированию, 21 мужчина был 20—29-летнего возраста, 16—48—59-летнего и 1—62-летний. Среди 32 испытуемых 2-й группы 8 мужчин были 20—29-летнего возраста, 20—48—59-летнего и 4—60—64-летнего. Среди испытуемых 3-й группы (16 мужчин) 2 были 22-х и 24-летнего возраста, 8—48—59-летнего и 6—66—75-летнего.

Учитывая различную подготовленность к информационной нагрузке и типологические особенности испытуемых на основании приведенных выше данных можно утверждать, что КРГ при умственной нагрузке отражает совокупный эффект условий и влияний разной модальности и направленности, не обнаруживая непосредственной связи с возрастом. В связи с этим необходим индивидуальный подход к анализу и оценке данных КРГ на основе выявленных типов регуляции и реагирования.

### Заключение

Ритмокардиоскопия на инструментальной основе РКС-01, как установлено в данной работе,— высокоинформативный и оперативный автоматизированный метод исследования функционального состояния организма здорового человека. Она наиболее эффективна при функциональной нагрузке. Такая незначительная умственная нагрузка, как 2-минутный счет в уме у мужчин, работающих физически, вызывает отчетливые изменения корреляционной ритмограммы в исходный, нагрузочный или восстановительный периоды в зависимости от особенностей функционального состояния организма. Так, на одних испытуемых ожидание нагрузки и сама нагрузка оказывают мобилизующее, а на других — демобилизующее воздействие.

Прослеживаются общие возрастные изменения, заключающиеся в усилении парасимпатических влияний у мужчин старшего возраста. Выявлена роль индивидуальности в особенностях регуляции сердечного ритма при функциональной нагрузке.

Нужно подчеркнуть следующие достоинства ритмокардиографии с помощью РКС-01: 1) автоматический анализ физиологических данных



в реальном масштабе времени; 2) графическое изображение результатов на дисплее; 3) фотографическая регистрация результатов; 4) высокая чувствительность и информативность метода при постановке опытов по изучению действия функциональной нагрузки.

A. L. Reshetyuk, V. L. Bakaleinikova, A. A. Polyakov

# CORRELATION SCATTERGRAM IN FUNCTIONAL LOADS IN THE HUMANS OF DIFFERENT AGES

The paper is concerned primarily with the regulation of the cardiac rhythm in functional intellectual load in the apparently healthy humans of different ages. It was found that rhythmocardiography according to RCS-01 device indications proves to be a highly informative and operative method for studying the functional state of a healthy human organism. Based on the initial scattergram data the following types of cardiac rhythm regulation are distinguished: normotonic, sympathotonic, parasympathotonic. In addition, the statistical parameters for the cardiac rhythm of the above types are described. The common age-dependent changes manifesting themselves in an enhancement of the parasympathetic effect on the heart of older persons are traced. The individual analysis of the scattergram during the initial, loaded and restitutional periods allows singling out three types of the response to mental loads depending on the typological characteristics of the reactivity of those persons under study.

Institute of Gerontology, Academy of Medical Sciences,  
USSR, Kiev

1. Баевский Р. М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии.— М.: Медицина, 1979.—296 с.
2. Баевский Р. М., Кириллов О. И., Клецкин С. Д. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе.— М.: Наука, 1984.—220 с.
3. Воскресенский А. Д., Вентцель М. Д. Статистический анализ сердечного ритма и показателей гемодинамики в физиологических исследованиях // Пробл. косм. биологии.—1974.—26.—С. 3—220.
4. Дембо А. Г., Земцовский Э. В. О значении исследования сердечного ритма в спортивной медицине // Теория и практика физ. культуры.—1980.—№ 3.—С. 13—15.
5. Карвасарский Б. Д. Неврозы: Руководство для врачей.— М.: Медицина, 1980.—448 с.
6. Кепеженас А. К., Жемайтис Д. И. Зависимость структуры сердечного ритма от физической работоспособности спортсменов // Физиология человека.—1983.—9, № 5.—С. 729—739.
7. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст.— Киев: Медицина, 1983.—
8. Кудрявцева В. И., Сычев В. А. Использование резонансно-поисковых вычислительных методов анализа для раннего выявления умственного утомления // Теоретические и прикладные аспекты анализа временной организации биосистем.— М.: Наука, 1976.—С. 12—14.
9. Методическое руководство по применению психо-физиологических методов профессионального отбора и адаптации оперативного персонала энергопредприятий / Сост.: В. А. Бузунов и др.— Горловка: Б. и., 1982.—126 с.
10. Навакатикян О. А., Карпенко А. В. Информационные возможности анализа периодической структуры сердечного ритма работающего человека // Физиология человека.—1981.—7, № 2.—С. 214—220.
11. Ритмокардиоскоп РКС-01: Техн. описание и инструкция по эксплуатации.— Л.: Б. и., 1982.—179 с.
12. Романов В. В., Левинский Н. И., Чернова И. Н. К вопросу о специфичности реакций сердечного ритма на некоторые виды умственной нагрузки // Физиология человека.—1984.—10, № 4.—С. 563—568.
13. Токарь А. В. Сердце и возраст.— Киев: Здоров'я, 1984.—45 с.
14. Ушаков Г. К. Пограничные нервно-психические расстройства.— М.: Медицина, 1978.—
15. Фроликс В. В. Регуляция сердечно-сосудистой системы при старении организма // Основы геронтологии.— М.: Медицина, 1969.—С. 190—202.
16. Фроликс В. В., Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система // Биология старения.— Л.: Наука, 1982.—С. 307—308.
17. Хананавили М. М. Патология высшей нервной деятельности (поведения).— М.: Медицина, 1983.—228 с.
18. Kalsbeek J. W. Sinus arrhythmia and the dual task method in measuring mental load // Measurement of man at work.— London, 1971.— Vol. 2.— P. 101—109.
19. Katona P. L., Joh F. Respiratory sinus arrhythmia: a noninvasive measure of parasympathetic cardiac control // J. Appl. Physiol.—1975.—39, N 6.— P. 801—812.
20. Lacey J. I., Bateman D. E., von Lehn R. Autonomic response specificity: An experimental study // J. Psychosomat. Med.—1953.—15.— P. 8—10.
21. Sayers B. A. Analysis of heart rate variability // Ergonomics.—1976.—16, N 1.—

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Поступила 17.05.85



## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТЕМПА ВСАСЫВАНИЯ ОСНОВНЫХ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ТОНКОЙ КИШКЕ

Обеспечение организма пластическими и энергетическими субстратами при ряде заболеваний, когда обычный путь поступления пищи ограничен или полностью исключен, производится средствами парентерального и энтерального зондового питания. Анализ литературы свидетельствует о том, что для сохранности функций желудочно-кишечного тракта энтеральное зондовое питание предпочтительнее парентерального введения нутриентов.

Однако при проведении полного энтерального питания путем внутрикишечного введения питательных смесей высокой калорийности, способных в суточном объеме удовлетворить энергетические и пластические потребности организма больного, нередко встречаются осложнения, препятствующие широкому распространению трансинтестинального пути коррекции питательной недостаточности. При использовании «элементных диет» высокая осмотичность растворов, неизбежно сопровождающая наличие олиго- и мономеров основных питательных веществ, нередко приводит к выходу в просвет пищеварительного канала значительного количества воды, стимулируя тем самым эвакуаторную активность тонкой кишки и обуславливая диспепсические расстройства [7, 8].

Увеличение содержания полимеров в смесях для внутрикишечного введения также может вызывать нарушения пищеварения вследствие ферментной недостаточности [5].

Цель настоящего сообщения — обоснование выбора состава высококалорийных питательных смесей для внутрикишечного введения, способных обеспечить оптимальные условия переваривания и всасывания вводимых нутриентов.

### Методика

Опыты проведены на здоровых, предварительно оперированных полифистульных собаках, которым во время операции вживляли фистулы в двенадцатиперстную кишку, начальный отдел тощей кишки. Между первой и второй, а также третьей и четвертой фистулами кишечные петли выводили в кожные мостики по типу «ручки чемодана», что позволяло изолировать исследуемый участок тонкой кишки из пищеварения лишь на время проведения эксперимента. Скорость всасывания ингредиентов исследуемых питательных смесей определяли с помощью метода аутоперфузии [6]. Тестируемые растворы многократно пропускались через временно изолированный участок тонкой кишки, вплоть до полного усвоения заданного объема (400 мл). Использование режима аутоперфузии позволяло более точно характеризовать не только скорость переваривания и всасывания отдельных нутриентов, но и влияние вводимых растворов на эвакуаторную деятельность тонкой кишки.

Во вводимых средах и перфузатах, получаемых после каждого пассажа смеси по временно изолированному участку тонкой кишки, определяли концентрационные показатели натрия, калия, кальция, хлора общего и небелкового азота, свободной глюкозы и глюкозы после гидролиза, а также измеряли объемы перфузатов. Полученные данные позволяли характеризовать темп поступления воды и нутриентов из энтеральной во внутреннюю среду организма. Всего выполнено 83 аутоперфузии на семи предварительно оперированных полифистульных собаках.

Исходя из результатов ранее проведенных исследований [3] о значении гомеостазирования химуса для оптимизации условий переваривания и всасывания основных питательных веществ в тонкой кишке, нами была предпринята попытка разработать высококалорийную питательную смесь для внутрикишечного введения, обеспечивающую поступление в 1 литре 1 000 ккал, с сохранением в ней соотношений основных питательных веществ, а также поли-, олиго- и мономерных субстратов, аналогичных обнаруженным в химусе. С этой целью были использованы белковые, углеводные и жировые



смеси, обеспечивающие наличие основных питательных веществ в виде полимеров и продуктов их гидролиза.

В качестве источника нативного белка использовали сухой белок куриного яйца, являющийся эталоном сбалансированности по аминокислотному составу. Для обеспечения в составе смеси дипептидов и свободных аминокислот использовали препарат «Аутолизин», полученный в ИНЭОС АН СССР путем аутолиза из пекарских дрожжей [1]. В качестве полимеров в составе углеводного модуля использовали крахмал, а источником продуктов его гидролиза — крахмальную патоку. Липидный компонент обеспечивался 20 %-ной жировой эмульсией, электролитный состав смесей — набором солей, позволяющим воспроизвести в составе разрабатываемой смеси соотношение натрия, калия, кальция, хлоридов, обнаруженное в химусе.

Т а б л и ц а 1. Состав исследуемых смесей, г/л

| Смесь        | Натрий | Калий | Кальций | Хлор | Белки | Жиры | Углеводы |
|--------------|--------|-------|---------|------|-------|------|----------|
| «Vivonex»    | 2,07   | 1,16  | 0,35    | 2,31 | 6,66  | 0,87 | 211      |
| «Vitel»      | 0,46   | 1,37  | 0,78    | 0,78 | 46    | 10,8 | 188      |
| По Вретлинду | 1,25   | 1,56  | 0,12    | 1,75 | 36    | 60   | 100      |
| «Инсит-3»    | 2,5    | 0,8   | 0,35    | 4,2  | 50    | 60   | 50       |
| «Инсит-1»    | 2,5    | 0,8   | 0,35    | 4,2  | 25    | 30   | 25       |

Интенсивность переваривания и всасывания ингредиентов из разработанной высококалорийной смеси «Инсит-3» сравнивали со скоростью всасывания нутриентов смеси, аналогичной по составу химусу «Инсит-1» и зарубежных смесей «Vivonex», «Vitel» для внутрикишечного введения, а также смеси, в которой количество и соотношение воды, электролитов и основных питательных веществ соответствует суточным потребностям при парентеральном питании, разработанным Вретлиндом [2] для больных средней тяжести (табл. 1).

### Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что время всасывания ингредиентов из исследуемых питательных смесей, как и число пассажей, за которое происходит их усвоение, широко варьируют. Так, стандартный объем кишечной питательной смеси «Vivonex» содержит свободные аминокислоты, незначительное количество жиров, олиго- и мономеры углеводов. Всасывается во временно изолированном участке тонкой кишки за 10—11 пассажей. При этом выход «эндогенных» продуктов, направленный на гомеостазирование состава энтеральной среды, достигает существенных значений и за весь период всасывания смеси превосходит начальный объем в 3—5 раз. В то же время следует отметить, что всасывание исследуемых компонентов начинается лишь с 8—9-го пассажа по мере стабилизации состава смеси в определенной полосе значений, близкой к обнаруженным в химусе. Гомеостазирование энтеральной среды происходит посредством двух разнонаправленных потоков — всасывания одних нутриентов — углеводов и

Т а б л и ц а 2. Всасывание, переваривание и эвакуация

| Смесь        | Скорость всасывания смеси, мл/мин | Скорость всасывания и перемещение |           |           |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------|
|              |                                   | Натрий                            | Калий     | Кальций   |
| «Vivonex»    | 0,06±0,001                        | 0,11±0,01                         | 0,52±0,03 | 0,11±0,01 |
| «Vitel»      | 0,65±0,05                         | 0,13±0,22                         | 0,71±0,04 | 0,51±0,03 |
| По Вретлинду | 1,23±0,25                         | 1,91±0,67                         | 1,14±0,53 | 0,13±0,06 |
| «Инсит-3»    | 3,01±0,35                         | 7,60±1,11                         | 2,30±0,26 | 0,89±0,10 |
| «Инсит-1»    | 6,91±0,47                         | 18,22±1,23                        | 5,47±0,36 | 1,85±0,13 |



аминокислот,— концентрация которых в исходной смеси достаточно велика, и выхода в просвет тонкой кишки других — воды, натрия, хлора.

Как видно из табл. 2, скорость всасывания всех компонентов смеси за исключением углеводов, по сравнению со смесью, аналогичной химусу, чрезвычайно низка, в то время как значение коэффициента эвакуации, достигающее  $25,5 \pm 5,09$  достаточно велико и свидетельствует о резко выраженном стимулирующим эвакуацию эффекте из-за гиперосмолярности смеси (коэффициент эвакуации для смеси, аналогичный химусу, составляет  $1,69 \pm 0,56$ ).

Несмотря на то что в состав высококалорийной смеси «Vitel» входят не только олиго- и момеры, но и полимерные компоненты, разбалансированность общего отношения входящих в ее состав нутриентов со значительным содержанием углеводов, превосходящим удельное содержание жиров и белков (см. табл. 1), также приводит к многопассажному усвоению смеси с постепенным гомеостазированием ее состава лишь к 5—6-му пассажу и усвоению за 7—9 пассажей. При этом следует отметить, что вследствие дефицита одних питательных веществ и избытка других балансный поток нутриентов так же, как и в случае со смесью «Vivonex», носит разнонаправленный характер: в то время как концентрация калия, кальция, азотистых продуктов и углеводов снижается, концентрация натрия и хлора — возрастает.

Анализ суммарного темпа усвоения смеси «Vitel» также свидетельствует о том, что эндогенная вода выходит в объеме в 3—4 раза, превышающем исходный. Результаты, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о непропорциональном характере усвоения нутриентов смеси. Чрезвычайно низкая скорость перехода из энтеральной во внутреннюю среду выявляется в отношении натрия, калия, кальция и хлоридов. В значительной мере угнетена и скорость всасывания азотистых продуктов. Высоким оказывается лишь темп переваривания и всасывания углеводов, составляя  $(190,35 \pm 38,43)$  и  $(184,01 \pm 37,19)$  мг/мин соответственно. Значительно повышенным по сравнению со смесью, аналогичной химусу, оказывается и коэффициент эвакуации ( $15,7 \pm 1,16$ ), что также свидетельствует о высокой выраженности гиперосмолярного эффекта.

Анализ данных, полученных при исследовании характера усвоения смеси, составленной, исходя из суточных потребностей, по Вретлинду (на 1 л смеси вводили 24 г сухого белка куриного яйца, 12 г аминокислотно-пептидной смеси «Аутолизин», 75 г крахмала, 25 г крахмальной патоки, 300 мл 20 %-й жировой эмульсии), прежде всего свидетельствует о снижении числа пассажей усвоения смеси до 3—4, хотя общее время усвоения остается продолжительным. При этом коэффициент эвакуации смеси по сравнению с «элементными» диетами снижается до  $3,60 \pm 0,96$ . Тем не менее скорость перехода питательных веществ во внутреннюю среду в отношении большинства нутриентов оказывается сниженной. Исключение составили углеводы, скорость поступления которых достигала  $(93,59 \pm 6,51)$  мг/мин, при том, что эти значения существенно уступают интенсивности избирательного всасы-

основных веществ исследуемых питательных смесей

ривания ингредиентов, мг/мин

| Хлориды    | Азот       |               | Углеводы     |               | Коэффициент эвакуации, усл. ед. |
|------------|------------|---------------|--------------|---------------|---------------------------------|
|            | всасывание | переваривание | всасывание   | переваривание |                                 |
| 0,12±0,03  | 4,35±0,25  | 0,18±0,01     | 147,35±5,40  | 175,97±4,60   | 25,5±5,69                       |
| 0,06±0,07  | 8,31±1,24  | 6,16±2,24     | 184,01±37,19 | 190,35±38,43  | 15,70±1,16                      |
| 2,74±0,83  | 6,72±2,23  | 2,43±1,54     | 93,59±6,51   | 92,89±6,05    | 3,60±0,96                       |
| 10,21±1,36 | 25,42±2,10 | 7,62±0,90     | 145,60±35,20 | 148,41±35,20  | 1,48±0,47                       |
| 24,86±3,00 | 28,67±3,43 | 11,01±1,40    | 162,9±11,53  | 142,51±10,16  | 1,69±0,56                       |



вания углеводов из гипертонических элементарных смесей «Vivonex» и «Vitel».

Для приготовления 1 л высококалорийной смеси «Инсит-3» с соблюдением пропорциональности соотношений по химусу как в отношении основных питательных веществ, так и содержания поли-, олиго- и мономеров использовали 35,2 г сухого белка куриного яйца, 15,6 г аминокислотно-олигопептидного препарата «Аутолизин», 37,5 г крахмала, 12,5 г крахмальной патоки, 300 мл 20 %-й жировой эмульсии.

Усвоение смеси «Инсит-3» в отличие от приведенных данных, происходящих из многопассажного усвоения «элементарных» смесей, происходит в 1—2 пассажа. При этом скорость всасывания воды электролитов и азотистых продуктов существенно и достоверно выше, чем у таких высококалорийных кишечных смесей, как «Vivonex», «Vitel» и диета по Вретлинду.

В то же время следует отметить, что пропорциональное увеличение концентрации основных питательных веществ в два раза обуславливает двукратное замедление скорости усвоения смеси в целом и снижение темпа поступления отдельных нутриентов из энтеральной во внутреннюю среду по сравнению с эталоном (см. табл. 2). Тем не менее скорость поступления азотистых продуктов и углеводов достаточно высока и достоверно не отличается от таковой эталонной смеси.

Таким образом, предложенный способ составления высококалорийной питательной смеси без расстройства эвакуаторной деятельности кишечника позволяет в относительно малом объеме создать равномерный поток нутриентов из энтеральной среды во внутреннюю.

Полученные данные свидетельствуют о том, что высококалорийная компонентная смесь, пропорциональная по содержанию в ней основных питательных веществ, а также поли-, олиго- и мономеров химусу, оказалась оптимальной для переваривания и всасывания ее ингредиентов в стандартных сравниваемых условиях. Проведенные исследования показали также, что использование этого принципа обеспечивает всасывание питательных веществ в тонкой кишке в тех же пропорциях, которые наблюдаются в естественных условиях пищеварения. При этом равномерное разбавление смеси создает минимальную нагрузку на механизмы, обеспечивающие стабилизацию концентрационных показателей ингредиентов смеси в пределах, необходимых для транспорта нутриентов через кишечный барьер.

Представленные результаты полностью согласуются с полученными ранее данными [4] о том, что гомеостазирование химуса — основной базисный механизм, определяющий скорость поступления питательных веществ из энтеральной среды во внутреннюю.

Проведенные эксперименты не позволяют окончательно судить об оптимальных условиях усвоения предложенной смеси, так как переваривание и всасывание — лишь начальные этапы в длинной цепи биохимических превращений экзогенных продуктов в метаболические формы организма. Тем не менее можно определенно утверждать, что смесь, которая медленно всасывается и быстро эвакуируется в нижерасположенные отделы кишечника, не может обеспечить необходимый темп поступления питательных веществ во внутреннюю среду.

В заключение следует подчеркнуть, что соотношение основных нутриентов в высококалорийной смеси для непосредственного введения в тонкую кишку, обеспечивающее оптимальный транспорт воды, электролитов и питательных веществ через кишечный барьер, согласно полученным экспериментальным данным, не соответствует формуле сбалансированного питания. По-видимому, исключение при трансинтестинальном питании из пищеварения гастро-дуоденальной зоны, где всасывается 80—90 % экзогенных углеводов, обуславливает специфику формирования высококалорийных смесей для кишечного питания, предусматривая необходимость обеспечения энергетическим потенциалом не столько за счет повышенного содержания углеводов, сколько за счет пропорционального увеличения липидов.



Приведенные в работе данные свидетельствуют о том, что сопряженное равномерное всасывание нутриентов в тонкой кишке может быть обеспечено поддержанием соотношения основных питательных веществ, а также их поли-, олиго- и мономеров, адекватного обнаруженному в химусе тонкой кишки в ходе естественного пищеварения.

T. Sh. Tamazashvili, T. S. Popova, Yu. M. Galperin

#### COMPARATIVE ESTIMATE OF THE BASIC NUTRIENTS' ABSORPTION RATE IN SMALL INTESTINE

A rate of absorption and evacuation of high-caloric intestinal nutrient mixtures («vivonex», «vitel», the mixture composed according to Vretlind as well as «Insit-1» and «Insit-3» composed according to the ratio of nutrients and poly-, oligo-, monomers analogous to the chymus in them) from small intestine is compared according to the results of chronic experiments on polyfistulous dogs under conditions of autoperfusion. An increase of the caloric content in the mixture for introintestinal administration, which provides the entry of 1 kcal/ml with retaining a ratio of nutrients analogous to the chymus is shown to be an optimal condition providing a homogeneous flow of nutrients from enteral medium of organism.

N. V. Sklifasovskiy Ambulance Institute, Moscow

1. Беликов В. М., Гордиенко С. В., Латов В. К., Неклюдов А. Д. Аминокислотный состав препаратов из автолизатов пекарских дрожжей // Прикл. биохимия и микробиология.—1978.—14, № 1.—С. 60—65.
2. Вретлинд А., Суджян А. В. Парентеральное питание.—Москва; Стокгольм: Б. и., 1984.—298 с.
3. Гальперин Ю. М., Попова Т. С. Значение гомеостазирования химуса для всасывания питательных веществ в тонкой кишке // Докл. АН СССР.—1978.—243, № 3.—С. 801—804.
4. Гальперин Ю. М., Симонов М. Я. Влияние гомеостазирования химуса на всасывание в тонкой кишке и возможность использования этого фактора в энтеральном зондовом питании // Энтеральное зондовое питание у больных с острой хирургической патологией.—М., 1982.—С. 16—28.
5. Костюченко Л. Н., Короткова Т. В. Влияние панкреатических ферментов на всасывание питательных веществ из смесей натуральных продуктов, вводимых непосредственно в тонкую кишку // Там же.—С. 165—178.
6. Попова Т. С., Лященко Ю. Н. О роли сорбированных ферментов в переваривании и всасывании питательных веществ химуса // Физиол. журн. СССР.—1977.—№ 2.—С. 1710—1713.
7. Koretz R. L., Meyer J. H. Elemental diets-facts and fauntasis-/Gastroenterologia.—1980.—78, N 2.—P. 393—410.
8. Romben J. L., Barot L. R. Enterol nutritional therapy // Surg. Clin. N. Amer.—1981.—61, N 3.—P. 605—620.

Ин-т скорой помощи  
им. Н. В. Склифосовского

Поступила 10.04.85

УДК 612.321—083:546.26

С. Б. Вирченко, М. С. Повжиткова, М. К. Лысенко, Т. Н. Кожекова

#### АДСОРБЦИЯ ПЕПСИНА ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА АКТИВИРОВАННЫМ УГЛЕМ

Энтеросорбция в настоящее время — эффективный метод лечения острых и хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта [2—9]. Однако вопрос о механизмах действия углеродных адсорбентов при их пероральном приеме остается нерешенным.

Поскольку в основе метода энтеросорбции лежат представления о поглощении сорбентом токсических веществ и метаболитов непосред-



ственно в полости желудочно-кишечного тракта, нельзя исключить то, что активированные угли одновременно будут поглощать и нормальные компоненты содержимого желудка, кишечника. Первые исследования в этом направлении, в частности сравнительное изучение процессов сорбции метаболитов из водных растворов и кишечной жидкости, показали, что наблюдается значительное связывание поверхностью угля липидов и свободных жирных кислот. В результате — емкость адсорбентов по креатинину в жидкости тонкой кишки оказывается в 24 раза меньше, чем емкость в буферном растворе [5, 8, 9]. Аналогичное уменьшение сорбционной емкости наблюдается и в присутствии желудочного содержимого [6]. По мнению авторов, причина снижения поглотительных характеристик сорбента — адсорбция на активных центрах сорбента некоторых компонентов содержимого желудка.

Очевидно, исследование изменения сорбентами состава пищеварительных соков — перспективное направление в изучение механизмов действия энтеросорбции. Цель данной работы — изучение поглотительной способности различных марок энтеросорбентов по отношению к некоторым низко- и высокомолекулярным компонентам желудочного сока собак.

### Методика

Опыты проводили в хроническом эксперименте на собаках с фистулами фундального отдела желудка. Собак исследовали после 16—18-часового голодания. Желудочную секрецию стимулировали подкожным введением 0,025 %-ного раствора пентагастрина (доза 6 мкг/кг). В полученном соке определяли общую кислотность методом титрования по Михаэлису, пепсин — по Ханту, концентрацию  $K^+$ ,  $Na^+$  — методом пламенной фотометрии,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Cl^-$  — с помощью стандартных наборов фирмы «Хемакол» (ЧССР) и pH — на аппарате «Микро-Аstrup» фирмы «Radiometer» (Дания).

К желудочному соку добавляли гранулированный уголь: мелкую (0,3—0,5 мм) и крупную (0,5—0,8 мм) его фракции, а также волокнистый энтеросорбент (пространственные характеристики сорбентов представлены в табл. 1). Исходя из объема сока, выделяющегося в ответ на стандартный прием пищи у человека (700—800 мл), средней массы одноразового клинического приема сорбента (гранулированного — 10 г/кг, волокнистого — 2), рассчитано соотношение сорбент — сорбат: 13 мг гранулированного сорбента (2,5 мг волокнистого) — 1 мл сока.

Таблица 1. Пространственные параметры тестируемых сорбентов

| Параметр                             | Волокнистый уголь | Гранулированный уголь |                 |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
|                                      |                   | Мелкая фракция        | Крупная фракция |
| Удельный объем, см <sup>3</sup> /г   | 1,21              | 1,1                   | 0,8             |
| Удельная площадь, см <sup>2</sup> /г | 1800              | 1100                  | 940             |

Сорбцию проводили при комнатной температуре на шуттель-аппарате в течение 4 ч, что соответствует времени эвакуации из желудка стандартного завтрака [1]. Исследуемые параметры определяли в желудочном соке до и после сорбции. Кроме того, сорбент после контакта с желудочным соком подвергали 5-кратной отмывке раствором HCl (pH 1,2) и определяли, проявляет ли сорбированный фермент протеолитическую активность.

### Результаты

Результаты экспериментов показали, что концентрация соляной кислоты и электролитов после сорбции не отличалась от таковой контрольных опытов (табл. 2). Присутствие адсорбентов не влияло также на pH желудочного сока (табл. 3). Отмечено достоверное снижение содержания основного протеолитического фермента желудочного секре-



та пепсина (табл. 4). Волокнистый сорбент обладал наибольшей сорбционной активностью по отношению к этому энзиму, уровень которого снизился после сорбции на 36,8 % ( $P < 0,005$ ). Для гранулированного сорбента этот показатель составлял в среднем 26,5 % ( $P < 0,005$ ). Отличие между действием гранулированного угля крупной и мелкой фракций не обнаружено (см. табл. 4).

Таблица 2. Концентрация электролитов желудочного сока до (контроль) и после (опыт) его сорбции *in vitro* углей разной формы, ммоль/л

| Электролит       | Волокнистый уголь | Гранулированный уголь |                 |
|------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
|                  |                   | мелкая фракция        | крупная фракция |
| Ca <sup>2+</sup> |                   |                       |                 |
| контроль         | 1,256±0,4         | 1,15±0,32             | 1,88±0,5        |
| опыт             | 1,414±0,4         | 1,21±0,29             | 1,26±0,5        |
| Mg <sup>2+</sup> |                   |                       |                 |
| контроль         | 0,621±0,08        | 0,563±0,11            | 0,428±0,16      |
| опыт             | 0,624±0,07        | 0,583±0,12            | 0,520±0,15      |
| K <sup>+</sup>   |                   |                       |                 |
| контроль         | 5,258±0,8         | 10,7±0,7              | 9,6±1,5         |
| опыт             | 6,05±0,7          | 10,8±0,9              | 11,1±1,5        |
| Na <sup>+</sup>  |                   |                       |                 |
| контроль         | 22,3±5,6          | 34,7±4,3              | 25,3±6,7        |
| опыт             | 29,1±5,3          | 34,7±3,8              | 25,5±6,4        |
| Cl <sup>-</sup>  |                   |                       |                 |
| контроль         | 163,2±2,2         | 141,3±8,9             | 116,1±20,1      |
| опыт             | 159,7±2,0         | 137,3±9,1             | 127,0±20,1      |

Примечания. 1. Различия данных опыта по сравнению с контролем недостоверны ( $P > 0,05$ ). 2. Число опытов ( $n$ ) составляет 5.

Таблица 3. Общая кислотность и pH желудочного сока до (контроль) и после (опыт) его сорбции *in vitro* углей разной формы

| Показатель             | Волокнистый уголь | Гранулированный уголь |                 |
|------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
|                        |                   | мелкая фракция        | крупная фракция |
| Кислотность, ед. титра |                   |                       |                 |
| контроль               | 178,1±8,4         | 129,9±6,5             | 142,2±11,8      |
| опыт                   | 166,3±8,1         | 125,0±6,3             | 132,5±11,8      |
| pH                     |                   |                       |                 |
| контроль               | 1,118±0,004       | 1,516±0,03            | 1,379±0,06      |
| опыт                   | 1,140±0,004       | 1,530±0,003           | 1,353±0,04      |

Примечание. 1. Во всех опытах различия данных по отношению к контролю недостоверны ( $P > 0,005$ ). 2. Число опытов ( $n$ ) составляет 11.

Таблица 4. Активность пепсина в желудочном соке до (контроль) и после (опыт) его сорбции *in vitro* углей разной формы

| Показатель                                                     | Волокнистый уголь | Гранулированный уголь |                 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-----------------|
|                                                                |                   | мелкая фракция        | крупная фракция |
| Масса белка, расщепленная желудочным соком, мг                 |                   |                       |                 |
| контроль                                                       | 0,125±0,13        | 0,11±0,013            | 0,091±0,014     |
| опыт                                                           | 0,079±0,008       | 0,089±0,013           | 0,064±0,005     |
| Изменение массы белка после сорбции по отношению к контролю, % | 36,8              | 23,3                  | 29,7            |

Примечания. 1. Активность пепсина соответствует массе расщепленного желудочным соком (1 мл) белка. 2. Во всех опытах различия данных по отношению к данным в контроле достоверны ( $P < 0,005$ ). 3. Число опытов ( $n$ ) составляет 11.



Вероятно, что пепсин, будучи связан сорбентом, сохраняет свою активность и, следовательно, способен участвовать в процессе пищеварения. С целью проверки этой гипотезы исследовали активность связанного пепсина. Проведенные эксперименты показали, что пепсин в комплексе фермент — сорбент проявляет протеолитическую активность.

Таблица 5. Активность пепсина желудочного сока (свободного) и его комплекса с сорбентом (иммобилизованного) и ее изменения

| Показатель                                                                             | Волокнистый уголь | Гранулированный уголь |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
|                                                                                        |                   | мелкая фракция        | крупная фракция   |
| Масса расщепленного белка пепсином, мг                                                 |                   |                       |                   |
| свободным                                                                              | $0,125 \pm 0,013$ | $0,116 \pm 0,013$     | $0,091 \pm 0,014$ |
| иммобилизованным                                                                       | $0,040 \pm 0,003$ | $0,022 \pm 0,001$     | $0,010 \pm 0,001$ |
| Изменение активности иммобилизованного пепсина по отношению к активности свободного, % | 32,0              | 19,0                  | 11,0              |

Примечания. 1. Протеолитическая активность соответствует тому же, чему и в табл. 4. 2. Во всех опытах различия данных по отношению к данным в контроле достоверны ( $P < 0,005$ ). 3. Число опытов ( $n$ ) составляет 8.

Если принять активность фермента исходного сока за 100 %, то активность фермента, связанного с волокнистым активированным углем, составляет 32,0 % ( $P < 0,005$ ). Для гранулированного угля активность иммобилизованного пепсина составляет 19,0 и 11,0 % ( $P < 0,005$ ) активности фермента в соке (табл. 5).

### Обсуждение результатов

В результате проведенного исследования показано, что при контакте желудочного сока с активированными углями происходит адсорбция на их поверхности основного протеолитического фермента пепсина. Электролитный баланс, общая кислотность и pH сока после сорбции практически не изменялись. Из числа исследованных адсорбентов наиболее эффективно поглощает пепсин волокнистый сорбент. Более высокая кинетика процессов сорбции на волокне объясняется, вероятно, размером геометрической поверхности волокнистых углей.

Для проверки гипотезы об участии комплекса фермент — сорбент в гидролизе белковых субстратов проведено биохимическое определение его активности. Результаты показали, что тестируемый фермент присутствует в комплексе в активном состоянии. При этом активность фермента составляет 32,0; 19,0 и 11,0 % активности исходного желудочного сока (соответственно для волокон и гранул двух фракций). Таким образом, можно предполагать, что один из механизмов действия энтеросорбции — сорбция ферментов на поверхности поглотителей в различных участках желудочно-кишечного тракта. Следствие этого — образование дополнительной реакционной зоны в полости желудка, что приводит к изменению ферментативного расщепления в нем питательных веществ: гидролиз белкового субстрата происходит как за счет пепсина, адсорбированного на поглотителе, так и собственно желудочного. Поскольку масса одноразово введенного сорбента не превышает 3 % массы желудочного содержимого, удельная активность сорбированного фермента значительно превышает таковую фермента исходного сока.



## ADSORPTION OF GASTRIC JUICE PEPSIN BY ACTIVATED CHARCOAL

The absorption of various enterosorbents was examined in vitro with regard for the components of gastric juice. The examinations showed that the concentration of hydrochloric acid, electrolytes, pH of juice after sorption were identical to the values in the control tests. However the considerable binding of pepsin, especially by fibrous sorbents was observed. Pepsin in the sorbent-enzyme complex was observed to retain its active state. This resulted in formation of the additional zone in the gastric cavity with the subsequent modifications in the enzymatic degradation of protein substrates in the stomach.

R. E. Kavetsky Institute for Oncology Problems,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

1. Гройсман С. Д., Бежека А. Д. Динамика эвакуации пищи твердой консистенции из желудка // Физиол. журн. СССР.—1972.—58, № 10.— С. 1596—1601.
2. Николаев В. Г., Стрелко В. В., Коровин Ю. В. и др. Теоретические основы и практическое применение метода энтеросорбции // Сорбционные методы детоксикации и иммунокоррекции в медицине.— Харьков: Б. и., 1982.— С. 112—114.
3. Decker W. J., Comles H. F., Corby D. G. Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal // Toxicol. and Appl. Pharmacol.—1968.—N 13.— P. 454—460.
4. Friedman E. A., Saltzman M. J., Beyer M. M., Josephson A. S. Combined oxystarch-charcoal trial in uremia: sorbent—induced reduction in serum cholesterol // Kidney Intern.—1976.—N 10.— P. 273—276.
5. Coldenhersh K. K., Wu-der Huang, Mason N. S., Sparks R. E. Effect of microencapsulation on competitive adsorption in intestinal fluids // Ibid.— P. 251—253.
6. Holtz Z. E., Holtz P. H. The black bottle. A consideration of the role of charcoal in the treatment of poisoning in children // J. Pediatrics.—1963.—63, N 2.— P. 306—314.
7. Kaush O. Die aktive kohle.— Halle: Knapp, 1928.— 34 c.
8. Sparks R. E. Intestinal removal of uremic waste metabolites // Annual report of Artificial Kidney-Chronic uremia program, NIAMDD, NIH.— Bethesda, Maryland, 1973.— P. 1135—1138.
9. Sparks R. E., Mason N. S., Meier P. M. et al. Removal of uremic waste metabolites from the intestinal tract by encapsulated carbon and oxidized starch // Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs.—1971.—17.— P. 229—237.

Ин-т пробл. онкологии  
им. П. Е. Кавецкого АН УССР

Поступила 11.05.85

УДК 615.217.24+615.217.32+615.814.1

В. М. Лупырь, Н. Г. Сергиенко

## АКТИВНОСТЬ ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ И НОРАДРЕНАЛИНА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ТОЧКИ АКУПУНКТУРЫ ЛАЗЕРОМ

Все более широкое распространение немедикаментозных методов лечения, в частности рефлексотерапии, требует глубокого знания конкретных механизмов возникновения и развития терапевтических эффектов.

Учитывая, что для поддержания постоянного диффузионного градиента трофических факторов необходима постоянная фоновая электрическая активность, высказано предположение, что нервные элементы в точках акупунктуры связаны с соответствующими нервными элементами внутренних органов. Трофический контроль внутренних органов поддерживается за счет импульсации, поступающей от кожи. Таким образом может осуществляться неспецифическая координация на уровне кожа — нервная система — внутренние органы, обеспечивающая один из путей взаимодействия внешней среды и организма. В связи с этим различное воздействие на точки акупунктуры (ТА) — иглой, электрическим током, гелий-неоновым лазером, температурой, массажем и прочим — может изменить функциональное состояние внутренних органов и оказать влияние на развитие патологических процессов.



Широкое применение лазера при лечении заболеваний внутренних органов воздействием на точки акупунктуры требует экспериментального исследования механизмов влияния лазера с целью обоснования наиболее эффективных локализаций и экспозиции воздействия при так называемой лазерной рефлексотерапии.

До сих пор не ясно, каким образом лазерное облучение областей кожи рефлексогенных зон приводит к изменению физиологических, биохимических и морфологических характеристик органов-мишеней, расположенных достаточно далеко от области облучения. Можно предположить, что реализация эффектов, связанных со стимуляцией ТА, происходит в результате специфического трофического действия симпатического (феномен Гинецинского-Орбели) или трофического (двигательного) — парасимпатического отделов нервной системы. Проявление их действия должно найти свое отражение в деятельности синаптических механизмов. По мнению Н. П. Бехтеровой и сотр. [1] в основе возникновения большинства патологических реакций лежат биохимические (нейромедиаторные) нарушения.

Исходя из сказанного выше, цель данной работы — исследование влияния воздействия лазерного облучения рефлексогенных зон, расположенных в области пояснично-грудных сегментов кожи спины, на состояние нейромедиаторных систем, отражающих функции симпатического и парасимпатического отделов нервной системы на разных уровнях рефлекторной регуляции внутренних органов.

### Методика

Работа выполнена на 52 белых крысах линии Вистар обоего пола массой 180—220 г. Для облучения использовали лазерную установку ЛГ-75. Животных разделили на четыре группы: 1-я — контрольная, необлучавшиеся животные, 2-, 3-, 4-я — облучавшиеся лазером ежедневно в течение 10 сут на расстоянии 1 м от установки по 15, 30, 60 с соответственно. Депилированные участки кожи животных облучали паравертебрально билатерально в области, соответствующей сегментам Th<sub>12</sub>—L<sub>4</sub>. Животных забивали на следующие сутки после завершения эксперимента. Работу с животными проводили в соответствии с рекомендациями, изложенными в приказе МЗ СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Для оценки состояния нейромедиаторных систем использовали биохимические и гистохимические реакции, отражающие активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ, КФ 3.1.7.7) и люминесцентно-микроскопическое определение катехоламинов. Активность АХЭ определяли в сыворотке крови, эритроцитах, в тканях печени, спинного мозга, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, а также различных участков головного мозга — полушарий, гипоталамуса, среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга и мозжечка. Для биохимического определения активности АХЭ использовали микроэлектрометрический метод 6 и выражали количеством (мкмоль) гидролизованного АХ в 1 г ткани (1 мл сыворотки) за 1 ч.

Для гистохимического определения распределения активности АХЭ использовали криостатные срезы толщиной 10 мкм, окрашенные по методу Карновского-Рутс [7]. Срезы анализировали визуально, а затем с помощью цитофотометра ФМЭЛ-1А количественно по интенсивности гистохимической реакции.

Т а б л и ц а 1. Интенсивность люминесценции нордреналина в тканях крыс,

| Объект исследования                 | Не облучавшиеся животные |                 | Облучавшиеся |                 |
|-------------------------------------|--------------------------|-----------------|--------------|-----------------|
|                                     | n                        | 00 с экспозиции | n            | 15 с экспозиции |
| Печень                              | 100                      | 21,94±1,13      | 100          | 46,49±1,75      |
| Печеночно-двенадцатиперстная связка | 100                      | 35,38±1,9       | 133          | 25,5±2,05       |

Примечание. Р — достоверность различия между контролем и опытом; n — число изме-



Учитывая особенность использованных нами методов определения активности АХЭ, мы допускаем, что полученные результаты, отражая в основном активность АХЭ, в некоторой мере обусловлены и активностью бутирилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.8). В связи с этим результаты целесообразно рассматривать как сумму активностей ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы.

Катехоламины тканей выявляли с использованием люминесцентно-микроскопического метода Фалька—Хилларпа [5]. Интенсивность люминесценции оценивалась с помощью прибора ФМЭЛ-1А.

Морфологическому исследованию и цитофотометрическому анализу подвергали ткани передних, боковых и задних рогов спинного мозга, печени и двенадцатиперстной кишки.

Полученные результаты обработаны общепринятыми в медико-биологических исследованиях статистическими методами.

### Результаты и их обсуждение

Лазерное облучение рефлексогенных зон оказывает заметное влияние на интенсивность люминесценции катехоламинов и активность АХЭ в исследованных органах.

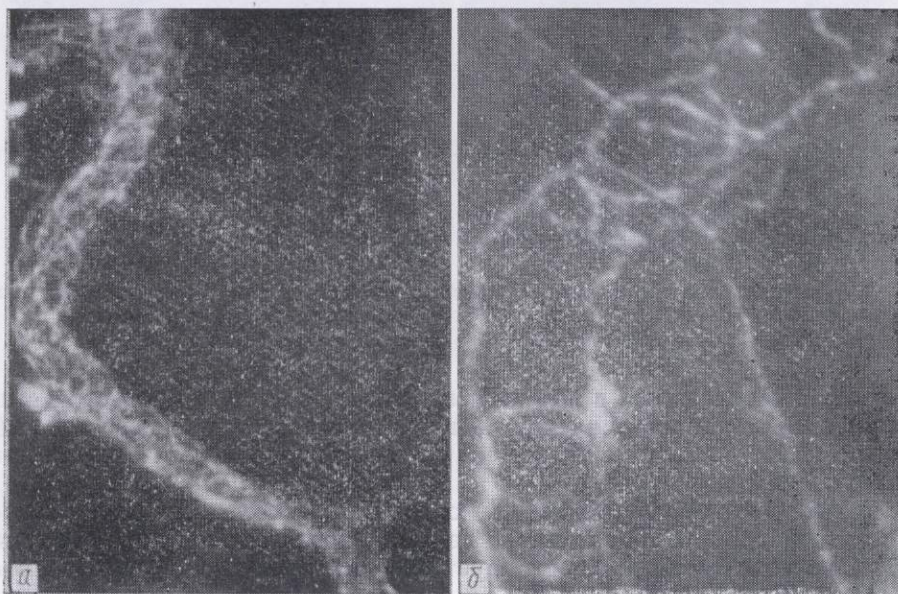


Рис. 1. Специфическая флюоресценция катехоламинов печени крыс после облучения лазером (экспозиция 15 с в течение 10 сут):  
а — печеночная артерия; б — периваскулярное нервное сплетение.

При микроскопическом анализе препаратов, обработанных по Фальку — Хилларпу, на тотальных срезах печеночно-двенадцатиперстной связки и срезах печени, выявлены адренергические волокна (рис. 1), расположенные в виде тяжей в самой стенке сосудов и периваскулярно. Вдоль сосудов адренергические волокна лежат пучками и много-

не облучавшихся и облучавшихся в течение 10 сут лазером, усл. ед.

| животные |     |                 |        |     |                 |        |
|----------|-----|-----------------|--------|-----|-----------------|--------|
| Р        | n   | 30 с экспозиции | Р      | n   | 60 с экспозиции | Р      |
| <0,001   | 200 | 47,79±1,75      | <0,001 | 350 | 42,15±1,05      | <0,001 |
| <0,001   | 50  | 28,18±2,41      | <0,05  | 100 | 28,6±1,8        | <0,01  |

реней.



численными одиночными волокнами, доходя до самых мелких разветвлений сосудов.

Количественный анализ люминесцентно-гистохимической реакции показал (табл. 1), что под влиянием лазерной стимуляции ТА происходит накопление норадреналина в печени и его уменьшение в печеночно-двенадцатиперстной связке. Вероятно, обнаруженные изменения рас-

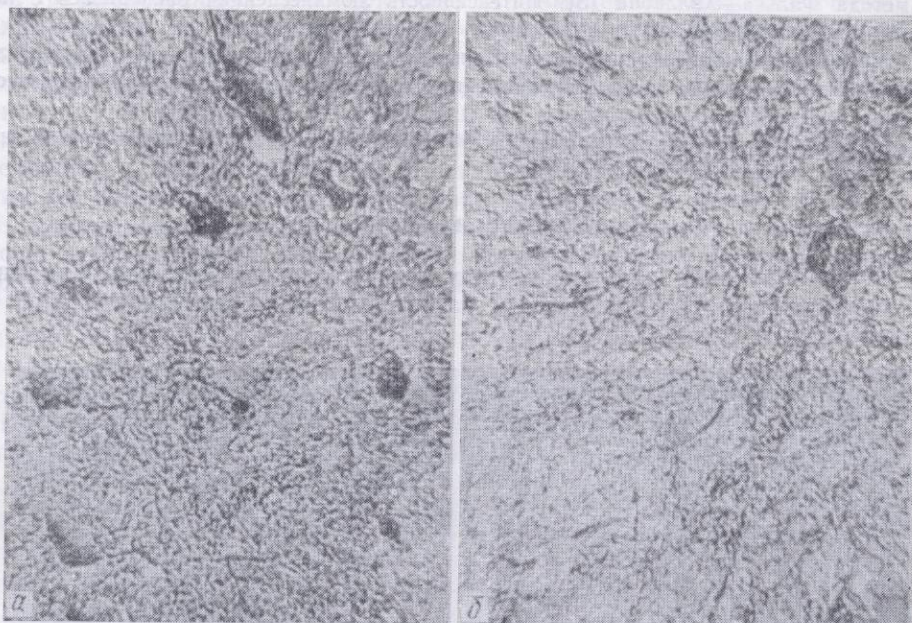


Рис. 2. Распределение активности ацетилхолинэстеразы в передних рогах спинного мозга крысы по методу Карнового-Рутс (экспозиция 15 с в течение 10 сут): а — в контрольном препарате; б — после облучения лазером. Ув. 140.

пределения моноаминов в печени и печеночно-двенадцатиперстной связке свидетельствуют об усилении специфического, трофического действия симпатической нервной системы на печень под влиянием лазерной стимуляции ТА.

Результаты гистохимических исследований показали, что наивысшей активностью АХЭ обладают нервные клетки передних и боковых рогов спинного мозга. Иллюстрирует это гистохимическая картина рас-

Таблица 2. Активность АХЭ в тканях крыс, не облучавшихся (контроль) и облучавшихся в течение 10 сут лазером (по данным цитофотометрического анализа)

| Объект исследования      | Экспозиция облучения, с | n   | Оптическая плотность препарата |                  | P      |
|--------------------------|-------------------------|-----|--------------------------------|------------------|--------|
|                          |                         |     | Абсолютная, усл. ед.           | Относительная, % |        |
| Спинной мозг             | 00                      | 235 | $0,157 \pm 0,006$              | 100              |        |
|                          | 15                      | 300 | $0,066 \pm 0,002$              | 42,1             | <0,001 |
|                          | 30                      | 300 | $0,047 \pm 0,001$              | 30,4             | <0,001 |
|                          | 60                      | 375 | $0,061 \pm 0,001$              | 39,1             | <0,001 |
| Печень                   | 00                      | 225 | $0,063 \pm 0,002$              | 100              |        |
|                          | 15                      | 375 | $0,052 \pm 0,001$              | 82,2             | <0,001 |
|                          | 30                      | 300 | $0,078 \pm 0,001$              | 123,2            | <0,001 |
|                          | 60                      | 375 | $0,074 \pm 0,002$              | 117,6            | <0,001 |
| Двенадцатиперстная кишка | 00                      | 150 | $0,047 \pm 0,006$              | 100              |        |
|                          | 15                      | 375 | $0,075 \pm 0,002$              | 160              | <0,001 |
|                          | 30                      | 375 | $0,049 \pm 0,002$              | 104,9            | >0,05  |
|                          | 60                      | 300 | $0,058 \pm 0,001$              | 122,6            | >0,05  |

Примечание. P; n — см. табл. 1.



Т а б л и ц а 3. Активность АХЭ (по количеству расщепленного ферментом АХ в 1 мл сыворотки или в 1 г ткани за 1 ч) в крови и тканях крыс, не облучавшихся и облучавшихся в течение 10 сут лазером, мкмоль

| Объект исследования                           | Не облучавшиеся животные (контроль) |                 | Облучавшиеся животные |                 |       |   |                 |        |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-----------------------|-----------------|-------|---|-----------------|--------|
|                                               | n                                   | 00 с экспозиции | n                     | 15 с экспозиции | P     | n | 30 с экспозиции | P      |
| Сыворотка                                     | 7                                   | 3,34±0,48       | 7                     | 4,07±0,27       | >0,05 | 6 | 3,0±0,5         | >0,05  |
| Эритроциты                                    | 7                                   | 25,5±2,1        | 7                     | 29,5±3,25       | >0,05 | 6 | 26,5±2,5        | >0,05  |
| Печень                                        | 5                                   | 2,95±0,19       | 7                     | 2,25±0,155      | <0,02 | 6 | 3,9±0,125       | <0,01  |
| Спинной мозг                                  | 6                                   | 2,65±0,2        | 6                     | 3,6±0,55        | >0,05 | 6 | 3,95±0,15       | <0,001 |
| Двенадцатиперстная кишка                      | 6                                   | 3,915±0,34      | 5                     | 4,4±0,5         | >0,05 | 6 | 3,5±0,12        | >0,05  |
| Примечание. Здесь и далее n — число животных. |                                     |                 |                       |                 |       |   |                 |        |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 60 с экспозиции | P      |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 4,01±0,45       | >0,05  |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 30,0±3,2        | >0,05  |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 4,5±0,5         | <0,02  |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 5,85±0,425      | <0,001 |
|                                               |                                     |                 |                       |                 |       |   | 5,8±0,4         | <0,01  |

Т а б л и ц а 4. Активность АХЭ (по количеству расщепленного ферментом АХ в 1 г ткани за 1 ч) в ткани мозга крыс, не облучавшихся и облучавшихся в течение 10 сут лазером, мкмоль

| Объект исследования | Необлучавшиеся животные, контроль |                       | Облучавшиеся животные |                       |        |                       |        |
|---------------------|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-----------------------|--------|
|                     | 00 с экспозиции (n=6)             | 15 с экспозиции (n=6) | P                     | 30 с экспозиции (n=5) | P      | 60 с экспозиции (n=8) | P      |
|                     |                                   |                       |                       |                       |        |                       |        |
| Полушария           | 17,96±2,18                        | 16,96±2,36            | >0,05                 | 20,86±1,71            | >0,05  | 27,68±3,67            | <0,05  |
| Средний мозг        | 14,64±1,89                        | 16,25±2,21            | >0,05                 | 20,29±0,75            | <0,05  | 20,5±1,43             | <0,05  |
| Гипоталамус         | 12,39±0,46                        | 12,07±2,0             | >0,05                 | 20,71±1,21            | <0,001 | 16,79±0,32            | <0,001 |
| Мозжечок            | 12,93±0,71                        | 8,89±0,89             | <0,01                 | 18,36±1,49            | <0,01  | 14,14±1,29            | >0,05  |
| Продолговатый мозг  | 12,57±0,43                        | 14,29±1,036           | >0,05                 | 19,14±0,68            | <0,001 | 16,93±1,40            | <0,02  |
| Варолиев мост       | 12,57±1,07                        | 11,89±1,89            | >0,05                 | 18,79±0,70            | <0,01  | 17,14±1,54            | <0,05  |



пределения активности АХЭ в передних рогах спинного мозга контрольных и облученных животных (рис. 2). Активность ацетилхолинэстеразы выявляется по всему пространству перикариона и по ходу аксонов, где хорошо наблюдаются скопления уплотненного осадка, конечного продукта гистохимической реакции.

Анализ результатов цитофотометрического исследования показал, что активность АХЭ в нейронах спинного мозга снижается при всех экспозициях облучения (табл. 2). Наиболее резкое снижение (до 30,4 %) наблюдается при 30-секундной экспозиции. Вероятно, эти данные могут свидетельствовать об изменении функционального состояния органов вегетативных рефлекторных центров спинного мозга.

Из результатов цитофотометрического анализа активности ацетилхолинэстеразы в печени крыс, подвергнутых лазерному облучению, видно, что активность этого фермента снижается при экспозиции 15 с (до 82,2 %) и повышается при экспозиции 30 и 60 с (до 123,2 и 117,7 % соответственно). Эти данные свидетельствуют о том, что различные дозы облучения оказывают неоднозначное влияние на холинергические нейромедиаторные системы печени. Тенденция изменения активности АХЭ в ткани двенадцатиперстной кишки после лазерного облучения (см. табл. 2) также подтверждает этот вывод: связь между дозой облучения и изменением активности фермента носит сложный и неоднозначный характер. Обращает на себя внимание неодинаковая направленность сдвигов в активности АХЭ в разных органах при одной и той же экспозиции.

Вероятно, разные дозы облучения приводят к неодинаковым функциональным эффектам в связи со стимуляцией или торможением различных ветвей блуждающего нерва. В этих условиях должны по-разному изменяться секреция желчи, тонус желчного пузыря и сфинктера Одди и др.

Данные биохимических исследований активности АХЭ (табл. 3) не противоречат выводам, вытекающим из результатов гистохимического анализа. По-видимому, реализация холинергических влияний на эффекторные органы осуществляется путем рефлекторных воздействий, опосредованных центральной нервной системой. Об этом свидетельствуют выраженные сдвиги активности холинергических механизмов различных областей головного и спинного мозга, а также отсутствие изменений активности АХЭ в крови и эритроцитах (см. табл. 3, табл. 4).

Таким образом, данные работы свидетельствуют о том, что реализация эффектов, связанных со стимуляцией специфических рефлексогенных зон, может происходить в результате активации моноаминергических систем эффекторных органов и сложных неоднозначных изменений деятельности парасимпатической нервной системы.

Lupyr V. M., Sergienko N. G.

#### CHOLINESTERASE AND NOREPINEPHRINE ACTIVITY UNDER THE LASER IRRADIATION OF ACUPUNCTURE POINTS

It is revealed that laser irradiation of acupuncture points causes marked changes in the luminescence intensity of hepatic catecholamines as well as in ACE activity in the spinal cord, liver and duodenum. Results of cytophotometric analysis of ACE activity in organs which were exposed to laser irradiation show that different doses of irradiation affect cholinergic neuromediator systems inadequately. The findings of biochemical investigations of ACE activity confirm the conclusions derived from the results of histochemical analysis. Marked changes in activity of cholinergic mechanism in various areas of brain and spinal cord as well as the absence of any changes in the ACE activity in blood and erythrocytes add to the confirmation.

Medical Institute, Kharkov



1. Бехтерева Н. П., Камбарова Д. К., Смирнова В. М. и др. Пути и принципы использования резервных возможностей мозга в лечении заболеваний // Современные тенденции в нейрофизиологии.— Л.: Наука, 1977.— С. 27—52.
2. Дуринян Р. А. О влиянии рефлексотерапии на симпато-адреналовую систему по данным экскреции катехоламинов // Физиология человека.—1984.—10, № 3.— С. 454—458.
3. Кассиль Г. Н. Адренергические медиаторы и их значение при оценке состояния вегетативной нервной системы // Адреналин и норадреналин.— М.: Наука, 1964.— С. 28—37.
4. Рахисhev А. Р. Медико-биологические аспекты изучения действия низкодозированных лазерных излучений на живой организм // Изв. АН КазССР.—1982.—№ 1.— С. 63—67.
5. Falck B., Hillarp N., Thieme G., Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde // J. Histochem. and Cytochem.—1962.—10, N 3.— P. 348.
6. Larson E. Microelectrometric method for blood cholinesterase determination.— Div. of lab. Calif. State Dept, public, Health, 1957.
7. Karnovsky M. J., Roots L. A «direct-coloring» thiocholine method for Cholinesterases // J. Histochem. and Cytochem.—1964.—12, N 3. P. 219—221.

Харьк. мед. ин-т МЗ СССР

Поступила 19.04.85

УДК 577.161.32+613.24

А. В. Паранич

## ВЛИЯНИЕ АЛИМЕНТАРНЫХ ФАКТОРОВ И ИНСУЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛА В ОРГАНАХ МОЛОДЫХ БЕЛЫХ КРЫС

Распределение и метаболизм  $\alpha$ -токоферола (ТФ) изучен достаточно полно главным образом в связи с Е-авитаминозом [11]. Е-гипервитаминоз не только не изучен, но и трудно вызываем [13]. Потребность в витамине Е и других антиоксидантах изменяется в течение жизни. У неполовозрелых кроликов и крыс содержание ТФ в крови, печени и скелетной мышце прогрессивно увеличивается в период роста, у взрослых животных наблюдается относительная стабилизация, у старых — уменьшение содержания этого витамина [11].

Общий молекулярный механизм антиоксидантного действия ТФ осуществляется стабилизацией мембранных липидов путем образования компактных пространственных его комплексов с остатками жирных кислот [2, 7, 8]. Антиокислительное действие гормонов (например, инсулина) *in vivo* реализуется опосредованно — через антиоксидантные системы клетки [4]. Известно, что наибольший антиокислительный эффект инсулина наблюдается у молодых крыс, а с возрастом он снижается [4]. Широкое применение этого гормона для терапии диабета требует тщательного изучения влияния инсулина на антиокислительный статус организма. У крыс со спонтанным диабетом отмечается повышение концентрации ТФ в плазме крови и тканях, а спустя месяц после введения физиологических доз инсулина этот показатель возвращается к норме [16].

Цель настоящей работы — исследование влияния инсулина на распределение ТФ в органах крыс до и после полового созревания на фоне различного содержания ТФ в корме.

### Методика

Исследования проводили на одномесечных (неполовозрелых) и трехмесечных (половозрелых) крысах-самцах линии Вистар. Всех животных разбили на четыре группы. Животные I группы находились на обычном лабораторном рационе, содержащем в 1 кг корма 60 мг ТФ. Крысы II группы получали двойную норму ТФ — 120 мг/кг. Крысы III группы — удесятеренную дозу ТФ — 600 мг/кг. У животных IV группы вызывали экспериментальный Е-гиповитаминоз путем перорального введения (зондом в



желудок) азотнокислого серебра в дозе 50 мг/кг массы тела на фоне общего голодания при поступлении в организм ТФ в дозе 2 мг/кг корма с небольшими кусочками хлеба (10 г). Известно, что соли тяжелых металлов, в частности, серебра, приводят к возникновению у крыс через 25 сут острого Е-авитаминоза с проявлениями клинических признаков [18, 19]. В опытах с дополнительными дозировками ТФ применяли масляный раствор  $\alpha$ -токоферилацетата, фармакопейный, перорально в течение 10 дней. Азотнокислое серебро — в водном растворе в течение 10 сут. В каждой серии экспериментов с функциональными нагрузками инсулином часть животных служила контролем для тех, которым вводили инсулин. Животным всех групп одноразово вводили кристаллический инсулин — 0,8 ЕД/100 г массы тела. Содержание ТФ в плазме крови, печени, надпочечниках и эпидидимальном жире определяли через 30 и 150 мин после введения гормона. Максимальный эффект инсулина наблюдали через 30 мин, а спустя 150 мин введенный инсулин полностью инактивировался [3, 5].

За 18–20 ч до начала опыта крыс лишали воды и пищи. Их взвешивали, декарпитировали в одно и то же время суток (9.00–10.00). Образцы тканей отбирали, замораживали в ступке с жидким азотом, тщательно растирали и хранили до анализа в полиэтиленовых контейнерах в сосуде Дьюара.

Содержание  $\alpha$ -токоферола определяли методом Эммери — Энгель с использованием тонкослойной хроматографии в нашей модификации [12]. Результаты исследований обрабатывали статистически по Стьуденту, методом парных сравнений [15], корреляцию результатов рассчитывали по Рокицкому [14].

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены данные о содержании ТФ в органах молодых неполовозрелых крыс в зависимости от количества его в корме. У этих животных (контроль) отмечена зависимость содержания ТФ в органах от его количества в корме. Причем в условиях Е-гиповитаминоза (IV группа) по сравнению с интактными (I группа) обнаружено минимальное количество ТФ в плазме крови; в печени и надпочечниках такая зависимость проявилась в виде тенденции, а в эпидидимальном жире количество ТФ было вдвое больше. С увеличением дозы ТФ в корме в два раза (II группа) наблюдалось соответственное повышение содержания его в надпочечниках (в 1,7 раза), а в эпидидимальном жире — в 4,9 раза. При десятикратном (по сравнению с обычным рационом) увеличении дозы ТФ в корме (III группа) происходило достоверное повышение содержания ТФ в плазме крови, надпочечниках и эпидидимальном жире, которое, однако, не отличалось от показателей во II группе, а в эпидидимальном жире оказалось даже ниже.

В период полового созревания реакция животных на различные дозы ТФ в корме несколько отличалась. Так, в I группе (табл. 2, контроль, интактные животные) содержание ТФ в органах не отличалось от такового у неполовозрелых крыс, за исключением эпидидимального жира, в котором концентрация ТФ была достоверно ниже. В условиях Е-гиповитаминоза содержание ТФ в плазме крови не изменялось, в печени и надпочечниках достоверно снижалось (в 2 и 3 раза соответственно), а в эпидидимальном жире было выше в 3,9 раза, чем в I группе. При удвоении дозы ТФ в корме наблюдалось достоверное увеличение содержания его в плазме крови и эпидидимальном жире и неизменное количество в других органах. В условиях Е-гипервитаминоза наблюдалось аномальное снижение содержания ТФ в плазме крови; повышение — в печени и эпидидимальном жире. В надпочечниках изменения не происходили.

Данные литературы о связи между поступлением ТФ с кормом, его усвоением и окисляемостью липидов свидетельствуют о том, что с увеличением дозы ТФ в корме увеличивается его окисляемость в организме и уменьшается усвоение из корма [6]. Кроме того, при этом наблюдается увеличение окисляемости липидов [2]. Известно, что концентрация ТФ в тканях в ответ на повышенные дозировки его в корме увеличивается неодинаково. Так, в печени количество ТФ увеличивается линейно логарифму дозы витамина в корме в диапазоне concentra-



Таблица 1. Изменение содержания ТФ в тканях некоторых органов неполовозрелых крыс после введения инсулина, мкг/г

| Ткань, орган       | Время, прошедшее после введения инсулина, мин |                                  |                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                    | До введения (контроль)                        | 30                               | 150                              |
| Плазма крови       |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 9,08±1,83<br>n=5                              | 10,60±1,34<br>n=5                | 11,90±1,23<br>n=4                |
| II                 | 11,42±0,40<br>n=5                             | 12,34±0,79<br>n=5                | 12,76±1,26<br>n=5                |
| III                | 14,58±0,41<br>n=5                             | 8,58±0,24 <sup>1</sup><br>n=5    | 7,92±0,24 <sup>1</sup><br>n=5    |
| IV                 | 4,81±0,50<br>n=5                              | 8,58±0,40 <sup>1</sup><br>n=5    | 7,30±0,53 <sup>1</sup><br>n=5    |
| Печень             |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 45,20±5,86<br>n=7                             | 45,02±5,19<br>n=8                | 49,55±3,62<br>n=8                |
| II                 | 44,52±1,26<br>n=5                             | 41,80±1,37<br>n=5                | 45,32±1,41 <sup>1</sup><br>n=5   |
| III                | 63,88±5,98<br>n=6                             | 46,08±2,47 <sup>1</sup><br>n=5   | 40,83±2,30 <sup>1</sup><br>n=5   |
| IV                 | 30,41±4,56<br>n=5                             | 33,28±1,62<br>n=5                | 20,22±1,54<br>n=5                |
| Надпочечники       |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 412,48±49,14<br>n=5                           | 597,60±205,20<br>n=5             | 441,98±118,44<br>n=5             |
| II                 | 716,22±32,23<br>n=5                           | 719,40±8,04<br>n=5               | 673,06±30,92<br>n=5              |
| III                | 635,92±48,50<br>n=5                           | 442,12±22,26 <sup>1</sup><br>n=5 | 424,26±27,16 <sup>1</sup><br>n=5 |
| IV                 | 363,89±35,17<br>n=5                           | 192,68±6,58 <sup>1</sup><br>n=5  | 119,79±6,11 <sup>1</sup><br>n=5  |
| Эпидидимальный жир |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 73,12±13,13<br>n=5                            | 56,75±7,31<br>n=6                | 92,32±22,81<br>n=5               |
| II                 | 357,83±16,16<br>n=5                           | 212,00±7,51 <sup>1</sup><br>n=5  | 118,89±4,16 <sup>1</sup><br>n=5  |
| III                | 186,34±0,80<br>n=5                            | 138,68±10,42 <sup>1</sup><br>n=5 | 108,24±3,46 <sup>1</sup><br>n=5  |
| IV                 | 146,84±9,06<br>n=5                            | 57,82±1,97<br>n=5                | 92,04±2,88<br>n=5                |

<sup>1</sup> Достоверность отличия от I группы ( $P<0,05$ );  $n$  — число опытов.

ций от 20 до 200 мг/кг, а после дальнейшего повышения дозы до 500 мг/кг происходит резкое увеличение содержания его в этом органе [17]. Аналогичную картину наблюдали у животных III группы (600 мг/кг). В эпидидимальном жире кривая зависимости концентрации ТФ от дозы его в корме имеет сигмовидную форму [17]. Как показали наши исследования, у неполовозрелых крыс в этой ткани указанная закономерность выражена более, чем у половозрелых. Это, вероятно, связано с повышением утилизации ТФ в период полового созревания. Выяснить оптимальность дозировок ТФ для крыс по содержанию ТФ в тканях трудно. Для этой цели была предпринята серия экспериментов с физиологическими нагрузками инсулином.

В табл. 1 приведены данные о влиянии инсулина на содержание ТФ в органах неполовозрелых крыс. Так, в условиях Е-гиповитаминоза (IV группа) инсулин вызывал длительное, продолжавшееся до 150 мин, увеличение концентрации ТФ в плазме крови (транспортная форма ТФ), в надпочечниках и эпидидимальном жире отмечалось такое же длительное снижение содержания ТФ, а в печени его уровень не изменялся. В I и II группах инсулин не вызывал заметных изменений содержания ТФ в исследованных органах, за исключением эпидидимального жира, в котором при дозе 120 мг/кг ТФ (II группа) наблюдалось длительное снижение его содержания. В III группе, в условиях



Таблица 2. Изменение содержания ТФ в тканях некоторых органов половозрелых крыс после введения инсулина, мкг/г

| Ткань, орган       | Время, прошедшее после введения инсулина, мин |                                  |                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                    | До введения (контроль)                        | 30                               | 150                              |
| Плазма крови       |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 8,32±1,12<br>n=11                             | 11,38±1,57 <sup>1</sup><br>n=11  | 11,68±1,60 <sup>1</sup><br>n=7   |
| II                 | 12,38±1,06<br>n=5                             | 8,24±0,78 <sup>1</sup><br>n=5    | 8,98±0,65 <sup>1</sup><br>n=6    |
| III                | 2,96±0,24<br>n=7                              | 3,20±0,48<br>n=7                 | 3,38±0,28<br>n=6                 |
| IV                 | 6,56±0,96<br>n=5                              | 5,14±0,14<br>n=5                 | 4,88±0,50<br>n=5                 |
| Печень             |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 34,43±5,52<br>n=9                             | 51,48±5,73 <sup>1</sup><br>n=14  | 53,50±7,80 <sup>1</sup><br>n=12  |
| II                 | 43,11±1,64<br>n=5                             | 44,61±2,71<br>n=5                | 47,32±3,28<br>n=6                |
| III                | 59,64±1,97<br>n=5                             | 48,68±0,85 <sup>1</sup><br>n=5   | 62,17±8,38<br>n=5                |
| IV                 | 17,00±1,65<br>n=6                             | 13,56±0,48<br>n=5                | 14,25±1,78<br>n=5                |
| Надпочечники       |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 517,00±25,18<br>n=10                          | 347,81±30,42 <sup>1</sup><br>n=9 | 430,70±90,66<br>n=7              |
| II                 | 488,68±7,57<br>n=5                            | 503,34±7,95<br>n=5               | 591,34±45,53<br>n=5              |
| III                | 575,33±12,84<br>n=5                           | 467,26±9,74 <sup>1</sup><br>n=5  | 435,31±22,02 <sup>1</sup><br>n=5 |
| IV                 | 169,16±12,71<br>n=5                           | 253,56±32,96<br>n=5              | 169,46±9,13<br>n=5               |
| Эпидидимальный жир |                                               |                                  |                                  |
| I                  | 37,79±6,03<br>n=8                             | 36,18±5,58<br>n=7                | 41,53±12,46<br>n=5               |
| II                 | 65,67±3,75<br>n=5                             | 66,44±1,94<br>n=5                | 81,80±1,54 <sup>1</sup><br>n=5   |
| III                | 62,74±2,00<br>n=5                             | 71,99±1,16 <sup>1</sup><br>n=5   | 61,06±1,74<br>n=5                |
| IV                 | 35,00±1,58<br>n=5                             | 36,36±3,20<br>n=5                | 40,62±5,76<br>n=5                |

<sup>1</sup> Достоверность отличия от I группы ( $P < 0,05$ ); n — число опытов.

гипервитаминоза, введение гормона приводило к существенному длительному снижению содержания ТФ во всех исследованных органах.

В период полового созревания (см. табл. 2) в условиях Е-гиповитаминоза (IV группа) введение инсулина приводило к кратковременному (до 30 мин) повышению содержания ТФ в надпочечниках, за которым следовало снижение этого показателя до уровня контроля. В других органах изменений не наблюдалось. У крыс, содержащихся на обычном рационе (I группа), инсулин вызывал длительное увеличение концентрации ТФ в плазме крови и печени, а в надпочечниках — непродолжительное (до 30 мин) снижение содержания витамина, за которым следовало восстановление исходного уровня, вероятно, за счет мобилизации его из других органов. В эпидидимальном жире изменений не наблюдалось. Необходимо отметить, что в этой ткани количество ТФ минимально, что, вероятно, не позволяет вовлекать его в процессы циркуляции, вызываемые инсулином. Во второй группе инсулин вызывал снижение концентрации ТФ в течение всего времени воздействия гормона, а в эпидидимальном жире содержание ТФ начало увеличиваться только к 150 мин. В других органах изменений не наблюдалось. В условиях гипервитаминоза (III группа) под влиянием инсулина происходило кратковременное снижение содержания ТФ в печени с последующим восстановлением исходного количества. В над-



Т а б л и ц а 3. Коэффициент корреляции между уровнем ТФ в тканях некоторых органов крыс и его изменение под влиянием инсулина

| Ткань, орган | Неполовозрелые                                |      |      | Половозрелые              |      |      |
|--------------|-----------------------------------------------|------|------|---------------------------|------|------|
|              | Время, прошедшее после введения инсулина, мин |      |      |                           |      |      |
|              | До введения<br>(контроль)                     | 30   | 150  | До введения<br>(контроль) | 30   | 150  |
| Печень       |                                               |      |      |                           |      |      |
| I            | 0,5                                           | 0    | —0,9 | —0,2                      | —0,4 | —0,5 |
| II           | —0,9                                          | 0,4  | —0,9 | 0                         | 0,5  | —0,2 |
| III          | —0,9                                          | 0,2  | 0,1  | —0,1                      | 0,8  | —0,6 |
| IV           | 0,2                                           | —0,8 | —0,1 | 0,5                       | 0,3  | —0,3 |
| Надпочечники |                                               |      |      |                           |      |      |
| I            | —0,2                                          | —0,4 | —0,6 | 0                         | —0,2 | —0,8 |
| II           | —0,6                                          | 0,4  | —0,4 | —0,5                      | —0,6 | —0,2 |
| III          | —0,9                                          | 0,9  | 0,6  | —0,9                      | —0,2 | —0,4 |
| IV           | —0,4                                          | 0,1  | 0,2  | —0,4                      | 0,3  | 0,2  |
| Жир          |                                               |      |      |                           |      |      |
| I            | 0,4                                           | 0,6  | —0,8 | —0,5                      | 0,5  | 0,9  |
| II           | 0                                             | 0    | 0,2  | —0,1                      | 0,7  | 0,5  |
| III          | —0,9                                          | —0,9 | 0,4  | —0,2                      | 0,2  | 0,2  |
| IV           | —0,8                                          | 0,1  | 0,8  | 0,3                       | —0,6 | —0,1 |

почечниках отмечалось длительное снижение уровня ТФ. В эпидидимальном жире после кратковременного увеличения происходило снижение до исходных значений. В крови же изменений не наблюдалось.

В табл. 3 приведены данные, характеризующие направление перераспределения внутренних ресурсов ТФ под влиянием инсулина. Так, у неполовозрелых крыс I группы в контроле достоверной корреляции между концентрацией ТФ в плазме крови и органах не отмечалось, за исключением печени, где наблюдалась прямая зависимость между ними. После полового созревания характер связи был иным — имела место обратная зависимость между содержанием ТФ в плазме крови и эпидидимальном жире и отсутствовала какая-либо связь в других органах. Введение инсулина не вызывало достоверных изменений содержания ТФ в органах неполовозрелых крыс, однако расчет корреляции между исследуемыми показателями позволил выявить, что ТФ из всех органов вовлекается в процесс переноса, особенно спустя 150 мин после введения гормона. Характер изменений изучаемых показателей, вызванных введением инсулина, у половозрелых крыс несколько отличался от такового у неполовозрелых животных, особенно в эпидидимальном жире, где отмечалась прямая зависимость между концентрацией ТФ в крови и этой ткани.

При сравнении распределения ТФ в организме неполовозрелых и половозрелых крыс под влиянием инсулина на фоне разного его количества в корме обнаружены разнонаправленные изменения концентрации ТФ в органах. Эти изменения были выражены у неполовозрелых животных в условиях Е-гиповитаминоза во всех тканях, кроме печени, причем в плазме крови отмечалось продолжительное увеличение, а в остальных — уменьшение концентрации ТФ. При гипервитаминозе инсулин вызывал снижение концентрации ТФ во всех органах. Такая закономерность позволяет предположить, что большие и малые дозы инсулина неблагоприятны для молодых неполовозрелых крыс. Распределение ТФ в организме половозрелых крыс после введения гормона на фоне различного поступления его с кормом было разнонаправленным во всех исследованных органах. Это указывает на существование других механизмов регуляции уровня ТФ в органах.

Таким образом, содержание ТФ специфично для каждого органа и обеспечивает определенный уровень свободно-радикальных реакций, характерный для данного органа. Содержание ТФ в тканях зависит от количества его в корме. Оптимальный уровень ТФ в кормах для крыс находится в диапазоне концентраций от 60 до 120 мг/кг корма.



Введение инсулина вызывает длительные изменения содержания ТФ в исследованных органах, особенно в условиях Е-гипо- и гипervитаминоза у неполовозрелых крыс, что позволяет сделать вывод о высокой чувствительности этих крыс как к дефициту, так и к избытку витамина Е в корме. У половозрелых крыс инсулин вызывает разнонаправленные изменения содержания ТФ, отличающиеся в разных органах в зависимости от поступления витамина Е с кормом, что отражает своеобразие механизмов регуляции обмена ТФ в разном возрасте, в частности, инсулином.

A. V. Paranych

# THE INFLUENCE OF ALIMENTARY FACTORS AND INSULIN ON THE $\alpha$ -TOCOPHEROL CONTENT IN ORGANS OF YOUNG ALBINO RATS

The concentration of  $\alpha$ -tocopherol in blood plasma, liver, adrenals and fat tissue was studied in experiments carried out on white rats of the Wistar line in the prepubertation and pubertation period. The rats were given 2, 60, 120, 600 mg/kg of  $\alpha$ -tocopherol with food. Insulin (0.8 unit per 100 g of body weight) caused different changes in the  $\alpha$ -tocopherol content in the organs studied. The insulin effect depends on the vitamin content in the food (most pronounced under conditions of E-hypo- and hypervitaminosis) and on the hormonal situation in the organism (before and after puberty).

Institute of Public Catering, Kharkov

1. *Биологическая фармакология* / Под ред. П. В. Сергеева.— М.: Высш. школа. 1982.— 343 с.
2. Бурлакова Е. Б., Кухтина Е. Н., Сарычева И. К. и др. О влиянии боковой фитильной цепи токоферолов на окислительные реакции, протекающие в липидах // *Биохимия*.—1982.—47, вып. 6.— С. 987—992.
3. Гацко Г. Г. Старение и инсулин.— Минск: Наука и техника, 1975.—160 с.
4. Гацко Г. Г., Жукова А. С., Позднякова Е. А. Возрастные особенности влияния инсулина на липолиз и перекисное окисление липидов в жировой ткани крыс // *Пробл. эндокринологии*.—1983, 29, № 4.— С. 86—89.
5. Гринченко Е. С., Маковоз Р. К., Коноваленко О. А. и др. Возрастные особенности влияния инсулина на показатели углеводно-жирового обмена у белых крыс при экспериментальном продлении жизни // *Актуальные проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики*.— Киев: Наук. думка, 1979.— С. 207—213.
6. Дудин В. И., Двинская Л. М. Влияние этоксихина и витамина Е на метаболизм  $\alpha$ -токоферола в организме цыплят // *Бюл. ВНИИФБ / Всесоюз. науч.-исслед. ин-т физиологии, биохимии и питания сельскохозяйственных животных*.—1978, т. 4/51.— С. 67—70.
7. Ерин А. Н., Скрыпин В. И., Каган В. Е. Образование комплексов  $\alpha$ -токоферола со свободными жирными кислотами // *Биохимия*.—1983.—273, № 2.— С. 489—493.
8. Ерин А. Н., Спириг М. М., Табидзе Л. В., Каган В. Е. Образование комплексов  $\alpha$ -токоферола с жирными кислотами // *Биохимия*.—1983.—48, вып. 2.— С. 1855—1861.
9. Никитин В. Н., Рабен Н. А., Моренкова С. А. и др. Онтогенетические особенности обмена инсулина у белых крыс // *Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития*.— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 240—245.
10. Никитин В. Н., Маковоз Р. К., Гринченко Е. С. и др. Иммунореактивный инсулин крови и поджелудочной железы белых крыс разного возраста в норме и при пролонгировании жизни // *Актуальные проблемы возрастной физиологии, биохимии и биофизики*. Киев: Наук. думка, 1979.— С. 223—230.
11. Обухова Л. К., Эмануэль Н. М. Роль свободно-радикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // *Успехи химии*.—1984.— 52, вып. 3.— С. 353—372.
12. Параннич А. В. Ускоренный метод контроля пищевой ценности полуфабрикатов для общественного питания // *Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. «Проблемы индустриализации общественного питания страны»*, 27—29 ноября 1984 г., Харьков. Харьков: Б. и., 1984.— С. 330—331.
13. Подорожный П. Г., Томашевский Я. И. Клиническая витаминология.— Киев: Здоров'я, 1977.—143 с.
14. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика.— Минск: Вышэйш. школа, 1973.—360 с.
15. Сопін Є. Ф. Виноградова Р. П. Основи біохімічних методів дослідження.— Київ: Вища шк., 1975.—250 с.
16. Behrens W. A., Scott F. W., Madere R., Trick K. D. Increased plasma and tissue levels of vitamin E in the spontaneously diabetic BB rats. // *Life Sci.*—1984.—35, N 2.— P. 199—206.
17. Lehman J. Relationship among levels of alpha tocopherol in platelets, plasma, and tissues of rats: responses to graded levels of vitamin E. // *Nutr. Repts. Int.*—1979.— 20, N 5.— P. 685—692.



18. Van Vleet J. Amount of twelve elements required to induce selenium—vitamin E deficiency in ducklings. // Amer. J. Vet. Res.—1982.—43, N 5.—P. 851—857.
19. Van Vleet J. F., Boon G. D., Ferrans V. J. Induction of lesions of selenium—vitamin E deficiency in weanling swine fed silver, cobalt, tellurium, zinc, cadmium, and vanadium. // Ibid.—1981.—42, N 5.—P. 789—799.

Харьков. ин-т обществ. питания  
м-ва торговли УССР

Поступила 11.03.85

УДК 612.433—664:616.89—008.447—612.616.3

А. И. Гладкова

## ВЛИЯНИЕ ПРОЛАКТИНА НА ПОЛОВОЕ ПОВЕДЕНИЕ КРЫС-САМЦОВ

За последние 10 лет много внимания уделяют гормональным факторам регуляции полового поведения, в частности пролактину (гипофизарному гормону). Значение этого гормона ранее сводилось к стимулированию лактации, а в настоящее время его считают универсальным регулятором ряда функций у особей обоего пола.

Клиницисты у мужчин с гиперпролактинемией наблюдали понижение либидо и потенции (преимущественно последней), которые восстанавливались под влиянием специфического ингибитора секреции пролактина—бромкриптина. Аналогичное наблюдали и экспериментаторы [1, 3, 9]. У животных гиперпролактинемия вызывали подсадкой пролактинсекретирующей опухоли или гипофиза. Бромкриптин в этих случаях также восстанавливал половое поведение у самцов [2].

Вопрос о влиянии гиперпролактинемии на мужское половое поведение стоит остро не только потому, что эта патология имеет широкое распространение, но и в связи с тем, что употребление некоторых негормональных препаратов приводит к повышению уровня эндогенного пролактина. Несмотря на признание факта угнетающего влияния гиперпролактинемии на мужское половое поведение, механизм этого явления не изучен, что явилось основанием для проведения нами настоящего исследования.

### Методика

Половое поведение изучали в сумеречное время дня в специальной клетке. Исследования проводили на 47 половозрелых белых крысах линии Вистар, имеющих ко времени осуществления данного эксперимента половой опыт. У самок регулярно исследовали вагинальные мазки для установления стадии эстрального цикла. В опыт брали крыс, находившихся в эструсе.

Тестирование пар проводили в течение 20 мин. Фиксировали показатели процептивного поведения (ухаживание, груминг) и непосредственно спаривательное поведение. Процептивное поведение характеризовали временем первого приближения самца к самке, числом приближений и обнюхиваний. Для оценки рецептивного, спаривательного поведения у самцов анализировали латентный период садок и интромиссий, а также эякуляции, их число и соотношение. После установления индивидуальной характеристики полового поведения отбирали животных, проявляющих половую активность, затем разделяли их на две следующие группы: контрольную, животные которой получали инъекции физиологического раствора и опытную, животным которой на протяжении 10 дней инъектировали лактин по 3,5 ед. Этот препарат—аналог пролактина. Выпускается Каунасским заводом эндокринных препаратов.

После завершения опытов (на 10-е сутки введения физиологического раствора или лактина) крыс забивали. На биопсийном материале макроскопически изучали органы, имеющие отношение к репродукции, предварительно их взвесив. В периферической крови радиоиммунологическим методом с помощью коммерческих стандартных



наборов определяли гормоны. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики, достоверность полученных изменений оценивали по критерию  $t$  Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Анализировали данные, полученные за весь 10-суточный период введения лактина (табл. 1 и 2), за отдельные сутки исследований (табл. 3).

Т а б л и ц а 1. Наличие признаков полового поведения у крыс-самцов, % общего числа обследованных животных

| Условия эксперимента | Процептивное поведение | Рецептивное поведение |             |           |
|----------------------|------------------------|-----------------------|-------------|-----------|
|                      |                        | Садки                 | Интромиссии | Эякуляции |
| Контроль             | 100                    | 93                    | 93          | 86        |
| Лактин               | 100                    | 68                    | 43          | 31        |

Т а б л и ц а 2. Влияние пролактина на половое поведение крыс-самцов (20-минутный тест)

| Условия эксперимента   | Статистические характеристики | Число приближений к самке | Латентное время садки, с | Число  |             | Латентное время эякуляции, мин | Число              |                          | Отношение: интромиссии/садки |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------|-------------|--------------------------------|--------------------|--------------------------|------------------------------|
|                        |                               |                           |                          | садок  | интромиссий |                                | садок до эякуляции | интромиссий до эякуляции |                              |
| Контроль<br>( $n=15$ ) | $\bar{x}$                     | 32,93                     | 98,07                    | 10,5   | 25,21       | 5,07                           | 5,61               | 8,38                     | 2,40                         |
|                        | $S_{\bar{x}}$                 | 3,31                      | 12,70                    | 1,45   | 2,59        | 0,60                           | 0,74               | 1,54                     |                              |
|                        | $P$                           |                           |                          |        |             |                                |                    |                          |                              |
| Лактин<br>( $n=32$ )   | $\bar{x}$                     | 28,7                      | 257,36                   | 9,31   | 12,42       | 10,41                          | 7,10               | 8,18                     | 1,33                         |
|                        | $S_{\bar{x}}$                 | 2,1                       | 67,54                    | 0,91   | 2,18        | 1,65                           | 0,65               | 0,64                     |                              |
|                        | $P$                           | $>0,1$                    | $<0,02$                  | $>0,1$ | $<0,001$    | $<0,001$                       | $>0,1$             | $>0,1$                   |                              |

У контрольных животных (см. табл. 1), обладающих половым опытом, в отличие от процептивного поведения элементы рецептивного поведения обнаруживаются не во всех случаях. Однако в целом контрольная группа характеризовалась достаточно высоким уровнем половой активности. У крыс, которым вводился лактин, эякуляция происходила лишь у 1/3 животных. Уменьшалось также число животных, обнаруживающих другие элементы рецептивного поведения. В то же время все крысы, получавшие лактин, выявляли процептивное поведение. Следовательно, процептивное поведение в условиях введения лактина не изменялось. Это подтверждалось и данными, приведенными в табл. 2, в которой дана количественная характеристика отдельных элементов полового поведения, независимо от времени введения лактина — суммарно за весь период. Как видно, число приближений к самке, являющееся одним из показателей процептивного поведения, достоверно не изменяется. Самцы, получавшие лактин, оставались активными, выявляли значительный интерес к рецептивной самке, что соответствует наблюдениям других исследователей [9] и объясняется центральным действием лактина на нигростриальную дофаминергическую систему.

Вместе с тем при сохранении в условиях введения лактина процептивного поведения обнаруживается резкое угнетение рецептивного, спаривательного поведения. Значительно удлиняется латентное время первой садки у самца, падает число интромиссий, удлиняется латентное время эякуляции (у 2/3 животных, как было показано в табл. 1, они вообще отсутствовали; повторной эякуляции в одном опыте не наступило ни разу), уменьшается отношение интромиссий к садкам, т. е. отмечается количественное преобладание садок над интромиссиями.



Таблица 3. Динамика спаривательного поведения у крыс-самцов в зависимости от длительности введения лактина

| № группы | Время введения лактина, сут | Статистический показатель | Латентное время садки, с | Число |             | Латентное время эякуляции, мин | Отношение: интромиссии/садки |
|----------|-----------------------------|---------------------------|--------------------------|-------|-------------|--------------------------------|------------------------------|
|          |                             |                           |                          | садок | интромиссий |                                |                              |
| 1        | 0<br>(n=7)                  | $\bar{x}$                 | 103,0                    | 10,1  | 23,6        | 6,9                            | 2,33                         |
|          |                             | $S_{\bar{x}}$             | 15,2                     | 1,72  | 2,8         | 1,02                           |                              |
| 2        | 1<br>(n=6)                  | $\bar{x}$                 | 113,9                    | 10,7  | 22,5        | 8,4                            | 2,10                         |
|          |                             | $S_{\bar{x}}$             | 13,77                    | 1,64  | 4,6         | 1,28                           |                              |
| 3        | 3<br>(n=7)                  | $P_{1-2}$                 | >0,1                     | >0,1  | >0,1        | >0,1                           | 1,51                         |
|          |                             | $\bar{x}$                 | 102,0                    | 11,2  | 17,0        | 9,1                            |                              |
| 4        | 5<br>(n=6)                  | $S_{\bar{x}}$             | 16,12                    | 1,94  | 3,4         | 1,74                           | 1,42                         |
|          |                             | $P_{1-3}$                 | >0,1                     | >0,1  | >0,1        | >0,1                           |                              |
| 5        | 8<br>(n=6)                  | $\bar{x}$                 | 216,8                    | 11,6  | 16,5        | 12,8                           | 0,88                         |
|          |                             | $S_{\bar{x}}$             | 55,7                     | 1,8   | 1,85        | 2,02                           |                              |
| 6        | 10<br>(n=7)                 | $P_{1-4}$                 | >0,1                     | >0,1  | >0,1        | <0,1>0,05                      | 1,20                         |
|          |                             | $\bar{x}$                 | 388,2                    | 6,2   | 5,5         | 14,2                           |                              |
| 7        | 12<br>(n=6)                 | $S_{\bar{x}}$             | 49,1                     | 0,30  | 0,30        | 2,91                           | 1,20                         |
|          |                             | $P_{1-5}$                 | >0,001                   | <0,05 | <0,001      | <0,05                          |                              |
| 8        | 15<br>(n=7)                 | $\bar{x}$                 | 447,6                    | 5,8   | 7,0         | 16,6                           | 1,20                         |
|          |                             | $S_{\bar{x}}$             | 60,8                     | 0,47  | 0,1         | 3,17                           |                              |
| 9        | 18<br>(n=6)                 | $P_{1-6}$                 | >0,001                   | <0,05 | <0,001      | <0,02                          | 1,20                         |
|          |                             |                           |                          |       |             |                                |                              |

ми, которые становятся у животных, обработанных лактином, основным элементом спаривательного поведения.

Следовательно, при сохранении процептивного поведения у крыс, получавших лактин, страдает рецептивное поведение и главным образом его наиболее важные звенья — интромиссии и эякуляции.

С целью установления времени появления изменений в поведенческих реакциях, связанных с общей дозой полученного препарата, мы провели анализ данных в динамике — на 1-е, 3-и, 5-е, 8-е и 10-е сутки введения лактина (табл. 3). Поскольку, как было отмечено выше, процептивное поведение не изменялось за весь опытный период, в данную таблицу внесены показатели только спаривательного поведения. Из приведенных данных видно, что латентное время эякуляции увеличивалось после 5-х, а садки после 8-х суток исследования; число садок и интромиссий упало после 8-х суток введения лактина. Таким образом, угнетающее действие лактина на мужское половое поведение у большинства животных выявляется между 5-ми и 8-ми сутками введения, когда суммарная доза гормона достигает 17,5—28,0 ед. (0,5—0,8 мг). Эти данные подтверждают мнение о том, что для достижения эффекта необходим определенный пороговый уровень эндогенного лактина, который, как видно из наших наблюдений (табл. 4), хотя и незначительно, но достоверно превышает таковой у контрольных крыс.

Известно, что характер полового влечения определяется, в первую очередь, уровнем половых стероидов. Поэтому для решения вопроса о механизме влияния пролактина на половое поведение мы исследовали мужские и женские половые гормоны у крыс, получавших лактин. Как видно из приведенных данных (табл. 4), масса органов (семенников, надпочечников, гипофиза) в условиях введения лактина изменялась не однонаправленно, увеличение отмечалось лишь для надпочечников. Масса семенников, выраженная в абсолютных значениях по отношению к массе тела не изменялась. Однако гормонообразовательная функция семенников нарушалась. Это проявлялось в относительном преобладании уровня эстрадиола над тестостероном, т. е. в феминизации.

Полученные данные свидетельствуют о том, что угнетение спаривательного поведения у крыс-самцов, получающих лактин, может быть



Таблица 4. Влияние лактина на массу

| Условия эксперимента       | Статистический показатель | Масса         |                               |                |                               |
|----------------------------|---------------------------|---------------|-------------------------------|----------------|-------------------------------|
|                            |                           | семенников    |                               | надпочечников  |                               |
|                            |                           | абсолютная, г | относительная, % к массе тела | абсолютная, мг | относительная, % к массе тела |
| Контроль                   | $\frac{n}{x}$             | 22,684        | 0,1128                        | 29,8           | 0,1407                        |
|                            | $S_{\frac{x}{x}}$         | 0,1904        | 0,0125                        | 2,03           | 0,0082                        |
| Лактин<br>(3,5 ед. 10 сут) | $\frac{n}{x}$             | 2,80          | 0,0127                        | 37,57          | 0,1778                        |
|                            | $S_{\frac{x}{x}}$         | 0,161         | 0,0007                        | 2,025          | 0,0129                        |
|                            | $P$                       | >0,1          | >0,1                          | <0,001         | <0,02                         |

обусловлено изменением соотношения эндогенных женских и мужских половых гормонов. Вопрос о влиянии пролактина на гормонообразовательную функцию семенников спорный. Большинство исследователей констатирует отсутствие изменений в инкреторной функции даже при введении больших доз лактина — 50 ед. [10] или при гиперпролактинемии, вызванной имплантацией гипофизов [7] либо при прививке гипофизарной пролактинсекретирующей опухоли. Однако некоторые обращают внимание на снижение уровня тестостерона в условиях гиперпролактинемии [4] и одновременный рост концентрации эстрогенов [4]. Поэтому относительная или абсолютная феминизация, наблюдаемая в наших исследованиях, могла быть причиной угнетения мужского спаривательного поведения под влиянием пролактина.

Вопрос об участии надпочечников в реализации ингибирующего действия пролактина спорный. Некоторые исследователи считают, что это участие осуществляется только в присутствии кортикостероидов; другие наблюдали такую зависимость и у адреналэктомированных крыс.

Хотя наши собственные исследования позволяют привлечь для объяснения влияния пролактина на мужское половое поведение лишь данные, касающиеся периферического уровня, это не исключает признания центрального механизма. Высокий уровень пролактина тормозит секрецию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в присутствии тестостерона через гипоталамо-гипофизарную систему по принципу отрицательной обратной связи [7]. О том, что пролактин связывается в мембранах гипоталамуса и особенно в нейронах преоптической области известно. Установлено также [5], что у самцов спаривательный центр находится в латеральной и преоптической области и переднем гипоталамусе, т. е. в зонах, где интенсивно накапливается пролактин. Далее действие его может реализоваться несколькими путями: через дофаминергические нейроны, которые стимулируются пролактином; через серотонин, уровень которого коррелирует с пролактином и оказывает тормозящее действие на половое влечение; а также опиоидный пептид  $\beta$ -эндорфин, влияющий аналогично серотонину.

Наконец, следует принять во внимание участие пролактина в обмене половых гормонов. Эта необходимость диктуется исследованиями [5], в которых было показано, что для полноценного полового поведения необходим двойной механизм — центральный и периферический. С помощью центрального механизма регулируется процептивное поведение и садки. Для его осуществления необходим тестостерон, ароматизирующийся в мозгу в эстрадиол. Однако регуляция интромиссии и эякуляции происходит, в основном, при участии периферического механизма, для которого необходим дигидротестостерон (ДГТ). В свете этих представлений [5, 8], а также результатов других исследований [6], в частности, факта, что пролактин блокирует превращение тестостерона



| гипофиза       |                                  | Концентрация |              |            | Отношение:<br>T/E <sub>2</sub> |
|----------------|----------------------------------|--------------|--------------|------------|--------------------------------|
|                |                                  | эстрадиола   | тестостерона | пролактина |                                |
| абсолютная, мг | относительная,<br>% к массе тела | нмоль/л      | нмоль/л      | мЕд/л      |                                |
| 7              |                                  | 6            | 6            | 7          |                                |
| 9,5            | 0,0409                           | 226,01       | 1531,05      | 35,16      | 6,77                           |
| 1,4            | 0,0073                           | 48,627       | 36,33        | 4,24       |                                |
| 15             |                                  | 15           | 10           | 19         |                                |
| 7,07           | 0,0338                           | 367,47       | 1314,8       | 46,0       | 3,57                           |
| 0,486          | 0,0025                           | 64,114       | 151,51       | 1,6        |                                |
| >0,1           | >0,1                             | <0,1>0,05    | >0,1         | <0,05      |                                |

в ДГТ, становится понятным ингибирующее действие лактина, которое наблюдалось в наших экспериментах, на интромиссии и эякуляции.

Таким образом, при избытке пролактина, достигаемом введением экзогенного лактина, наблюдается изменение гормонального статуса в сторону относительного преобладания эстрадиола над тестостероном и тестостерона над ДГТ, что ведет к угнетению половых рефлексов на периферическом уровне.

A. I. Gladkova

#### THE EFFECT OF PROLACTIN ON SEXUAL BEHAVIOUR OF MALE RATS

Sexual behaviour and the content of sex steroids are studied in male rats given lacticin (3.5 u) for 10 days. The 20-min test on male rats, being in the contact with intact estrous females, has shown that under conditions of lacticin administration the proceptive behaviour is unchanged whereas the copulatory behaviour proper in males is inhibited. It results in a decrease of the number of animals revealing ejaculations, lengthening of the latent period of intromissions as well as in prevalence of mountings over the intromissions. In rats given lacticin, the variation of the correlation between testosterone and estradiol concentrations caused by the estrogen elevation is observed, that may be one of the reasons of the inhibitory effect of prolactin on mating behaviour in males. Central and peripheral prolactin action mechanisms are discussed.

Institute of Endocrinology and Chemistry of Hormones,  
Ministry of Public Health, Ukrainian SSR, Kharkov

1. Doherty P. C., Bartke A. Onset and duration of suppressed reproductive functions in hyperprolactinemic male rats // *Anat. Res.*—1980.—196, N 3.—P. 47—50.
2. Doherty P. C., Bartke A., Smith M. S. Differential effect of bromocriptine treatment on LH release and copulatory behaviour in hyperprolactinemic male rats // *Hormones and Behav.*—1981.—15, N 4.—P. 436—450.
3. Drago F., Bohus B., Canonico P. L., Scapagnini U. Prolactin induces excessive grooming in the rats // *Behav. Brain Res.*—1981.—2, N 2.—P. 257—258.
4. Fang V. S., Refetoff S., Rosenfield R. L. Hypogonadism induced by a transplantable prolactin—producing tumor in male rats: hormonal and morphological studies // *Endocrinology.*—1974.—95, N 4.—P. 991—999.
5. Lisk R., Greenwald D. Central plus peripheral stimulation by androgen is necessary for complete restoration of copulatory behavior in the male hamster // *Neuroendocrinology.*—1983.—36, N 3.—P. 211—217.
6. Magrini G., Ebner J. R., Burckhardt P., Felberg J. P. Study on the relationship between plasma prolactin levels and androgen-metabolism in man // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*—1976.—43, N 4.—P. 944—947.
7. McNeilly A. S., Sharpe R. M., Fraser H. M. Increased sensitivity to the negative feedback effects of testosterone induced by hyperprolactinemia in the adult male rat // *Endocrinology.*—1983.—112, N 1.—P. 22—28.
8. Södersten P., Custabson J. A way in which estradiol might play a role in the sexual behavior of male rats // *Hormone and Behav.*—1980.—14, N 3.—P. 271—274.



9. Svare B., Bartke A., Doherty P. et al. Hyperprolactinemia suppresses copulatory behavior in male rats and mice // Biol Reprod.—1979.—21.— P. 529—535.
10. Takagi S. Effects of prolactin on the testes and sex accessory organ, and serum androgen level during maturation of male rats // Kitasato Arch. Exp. Med.—1980.— N 1/2.— P. 69—80.

Харьков. ин-т эндокринологии  
и химии гормонов МЗ УССР

Поступила 06.07.84

УДК 541.182.5:541.183+612.015.3

Ю. П. Бутылин, Ю. М. Сакун, В. В. Стрелко,  
О. А. Ромашко, Н. Т. Картель, Ю. Ф. Коровин

## ВЛИЯНИЕ МИКРОСФЕРИЧЕСКИХ УГЛЕРОДНЫХ СОРБЕНТОВ НА НЕКОТОРЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНИЗМЕ

Энтеросорбция как наиболее простой метод сорбционной детоксикации организма приобретает широкое распространение при интенсивной терапии некоторых тяжелых заболеваний и отравлений [5, 8, 14]. Результаты экспериментов, проведенных на животных [15] и первые клинические результаты [1, 8, 11, 17] показали большое будущее этого метода. Однако уже сейчас понятно, что для успешного решения большого круга задач сорбционной терапии, необходимы новые селективные материалы, не только избирательно сорбирующие различные экзо- и эндотоксины из пищеварительной системы, но и регулирующие реакцию содержимого кишечника, его микробный, электролитный и ферментный составы.

В настоящей работе представлены результаты о влиянии на физиологические функции организма микросферических углеродных сорбентов<sup>1</sup> марки СКН, в частности исходного угля СКН-2М, серийно выпускаемого промышленностью для гемосорбции, и двух образцов, модифицированных химически связанными ионами  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ , имеющих различный суммарный объем, удельную поверхность пор и средний радиус мезопор [12, 15]. В табл. 1 представлены также данные о сорбционной емкости и каталитической активности изучаемых материалов по отношению к некоторым метаболитам и веществам-маркерам.

В течение 3 лет на 132 относительно здоровых добровольцах по результатам клинических и лабораторных исследований оценивали действие указанных сорбентов. Особенность исследования заключалась в том, что почти все пациенты в течение 2 нед получали каждую разновидность изучаемых материалов с интервалом по 6 мес. За этот срок, по нашему мнению, изменения гомеостаза под влиянием предыдущего курса нивелировались.

Испытания сорбентов, поверхность которых химически различалась, на здоровых добровольцах были необходимы для выявления формы поглотителя с минимальным побочным действием, подбора оптимальной дозы и продолжительности курса терапии; определения показаний и противопоказаний энтеросорбции, поисков механизма действия.

При определении суточной дозы поглотителя и продолжительности курса мы исходили из того, что принятый сорбент появлялся в кале у большинства исследуемых к концу 2-х суток. При трехразовом приеме по 30 г в пищеварительном аппарате накапливалось около 150 г поглотителя (в колонке для гемосорбции 160—180 г). Железы пищеварительной системы ежедневно секретируют 8—9 л кишечных соков, 98 % ко-

<sup>1</sup> Все разновидности сорбентов представлены Опытным производством Института общей и неорганической химии АН УССР



Таблица 1. Физико-химические и молекулярно-физические характеристики и свойства обычного энтеросорбента СКН-2М и модифицированного

| Показатель                                      | СКН-2М  |                  |      |
|-------------------------------------------------|---------|------------------|------|
|                                                 | Обычный | Модифицированный |      |
|                                                 |         | № 1              | № 2  |
| Удельный объем (суммарный), см <sup>3</sup> /г  | 0,93    | 0,68             | 1,03 |
| Удельная площадь (по аргону), м <sup>2</sup> /г | 690     | 640              | 1050 |
| Радиус (средний), нм                            | 35      | 35               | 75   |
| Удельное количество катионов, моль/г            |         |                  |      |
| калия                                           | —       | 1,09             | 0,60 |
| магния                                          | —       | 0,42             | 0,60 |
| Способность сорбировать                         |         |                  |      |
| аммиак                                          | —       | ++               | ++   |
| аминокислоты:                                   |         |                  |      |
| основные                                        | ++      | ++               | ++   |
| дикарбоновые                                    | ++      | +                | +    |
| ароматические                                   | ++      | ++               | ++   |
| Каталитическая активность                       |         |                  |      |
| разложение перекисей                            | ++      | +                | +    |
| окисление метаболитов                           | +       | —                | —    |
| ингибирование свободно-радикального окисления   | —       | ++               | ++   |
| реакции гидролиза, а также инверсии сахарозы    | —       | +                | +    |

торых затем всасывается нижележащими отделами кишечника. Поэтому подвергнуться депурации в течение суток может содержимое кишечника и весь объем принятой пищи [13, 15]. Таким образом, доза сорбента и объем «перфузата» вполне достаточны для эффективной очистки внеклеточной жидкости. Эффект энтеросорбции за 2 сут практически эквивалентен одному сеансу гемосорбции с таким же объемом перфузии, а за это же время произойдет двукратная депурация всей обменной жидкости, учитывая постоянное движение ее между секторами организма. Кроме того, в течение этого периода принимаемая пища будет, в свою очередь, очищаться от ксенобиотиков. Эффективность энтеросорбции должна быть выше гемокарбоперфузии потому, что в кишечном содержимом значительно больше, чем в крови, экзо- и эндогенных токсинов.

Влияние энтеросорбентов, имеющих химически различную поверхность, на организм здоровых людей оценивали по показателям красной и белой крови, углеводного, белкового, липидного, ферментного, электролитного, кислотно-основного обменов, свертывания крови, системы антиоксидантов, продуктов свободно-радикального окисления, а также иммунологического статуса: общее число сопоставляемых показателей гомеостаза превышало 100. Исследования проводили до и после 14-суточного приема поглотителя. Динамика некоторых показателей гомеостаза представлена в табл. 2.

Полученные данные показали, что энтеросорбция патологически не влияет на физиологические функции организма здорового человека. Однако длительный прием СКН-2М может вызвать нежелательное нарушение некоторых показателей гомеостаза. И хотя большинство обнаруженных изменений компенсировались (не выходили за границы нормальных колебаний) их направленность к нарушению была очевидной. Прием сорбентов СКН-2М приводил к развитию компенсированного метаболического ацидоза, снижению концентрации  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$  и глюкозы в плазме, увеличению триглицеридов, холестерина, белковых фракций «острой фазы» [9], мочевины, креатинина, аминотрансфераз (АТ), в частности аспарагин- и аланитрансферазы, лактатдегидрогеназы (ЛДГ),  $\alpha$ -оксимасляной дегидрогеназы ( $\alpha$ -ОМДГ) и билирубина. Одновременно увеличивались средний объем эритроцитов, содержание



Таблица 2. Влияние обычного энтеросорбента СКН-2М и модифицированного на некоторые показатели гомеостаза

| Показатель                          | Контроль<br>(132) | СКН-2М       |                  |           |
|-------------------------------------|-------------------|--------------|------------------|-----------|
|                                     |                   | Обычный (43) | Модифицированный |           |
|                                     |                   |              | № 1 (42)         | № 2 (47)  |
| pH                                  | 7,31±0,01         | 7,3±0,01     | 7,32±0,02        | 7,33±0,01 |
| pCO <sub>2</sub> , мм. рт. ст.      | 48,1±1,5          | 49,7±0,2     | 48±2,3           | 50,7±0,8  |
| SB, ммоль/л                         | 26±1              | 24±1         | 23±0,7           | 26,1±0,5  |
| BE, ммоль/л                         | -0,7±0,3          | -3,4±0,6     | -3,1±0,3         | -1,1±0,7  |
| Концентрация, ммоль/л               |                   |              |                  |           |
| Электролиты:                        |                   |              |                  |           |
| K <sup>+</sup>                      |                   |              |                  |           |
| плазма                              | 3,9±0,09          | 3,7±0,07     | 4,4±0,2          | 4,4±0,2   |
| эритроциты                          | 84±0,6            | 85,±1,2      | 90±1,6           | 95±0,5    |
| Na <sup>+</sup>                     |                   |              |                  |           |
| плазма                              | 139±0,6           | 137±0,6      | 137±0,9          | 134±0,5   |
| эритроциты                          | 13,5±0,5          | 19±0,6       | 15±0,5           | 16±0,6    |
| Ca <sup>2+</sup>                    |                   |              |                  |           |
| плазма                              | 2,5±0,03          | 2,0±0,1      | 2,51±0,05        | 2,4±0,03  |
| Mg <sup>2+</sup>                    |                   |              |                  |           |
| плазма                              | 0,892±0,01        | 0,73±0,07    | 0,909±0,02       | 1,03±0,02 |
| Глюкоза                             | 4,6±0,14          | 4,0±0,1      | 4,2±0,04         | 4,4±0,08  |
| Триглицериды                        | 1,3±0,1           | 1,52±0,1     | 0,9±0,1          | 0,86±0,09 |
| Холестерин                          | 7,3±0,3           | 7,39±0,3     | 4,2±0,2          | 5,05±0,3  |
| α-Липопротеиды                      | 47±1,5            | 49±1,6       | 48±1,7           | 55,4±1,5  |
| Мочевина                            | 5,8±0,1           | 6,5±0,3      | 4,5±0,2          | 5,1±0,3   |
| Креатинин                           | 109±2,5           | 118±2        | 113±3            | 96,5±2,6  |
| Массовый объем липидов (общих), г/л | 6,6±0,3           | 6,3±0,6      | 3,5±0,4          | 5,3±0,4   |
| Индекс β/α                          | 1,3±0,03          | 1,06±0,01    | 1,2±0,1          | 0,8±0,1   |
| Относительное содержание белков, %  |                   |              |                  |           |
| Альбумин                            | 53±0,4            | 56,2±0,7     | 59±0,5           | 63,2±1,5  |
| α <sub>1</sub>                      | 6,5±0,2           | 8,3±0,8      | 6,0±0,2          | 5,0±0,6   |
| α <sub>2</sub>                      | 8,6±0,2           | 8,9±0,4      | 8,3±0,4          | 5,6±0,6   |
| Индекс А/Г                          | 1,1±0,02          | 1,5±0,03     | 1,5±0,03         | 1,74±0,1  |
| Активность ферментов, моль/л        |                   |              |                  |           |
| α-ОМДГ                              | 16,6±0,6          | 20,2±1       | 16,2±0,6         | 12,1±0,8  |
| ГГТП                                | 1,6±0,06          | 2,5±0,05     | 0,9±0,05         | 1±0,1     |
| ЩФ                                  | 5,8±0,3           | 5,3±0,2      | 4,2±0,1          | 2,3±0,3   |
| АсАТ                                | 2,0±0,1           | 2,5±0,1      | 1,0±0,05         | 0,8±0,1   |
| АлАТ                                | 1,5±0,2           | 2,1±0,2      | 0,9±0,09         | 0,9±0,09  |
| ЛДГ                                 | 11,3±0,3          | 15,3±0,8     | 13,1±1,1         | 6,2±0,4   |
| Редуктаза                           | 1,8±0,2           | 1,5±0,1      | 3,0±0,8          | 2,7±0,2   |
| Пероксидаза                         | 5,3±0,3           | 7,7±1,0      | 7,2±1,3          | 11±2,2    |
| Восстановленный глутаттон           | 2,8±0,04          | 2,7±0,07     | 3,02±0,3         | 3,0±0,1   |
| Концентрация билирубина, мкмоль/л   | 16,5±1,7          | 19,2±2       | 13,7±1,2         | 12±0,8    |

Примечание. Цифры в скобках — число обследованных.

в них натрия и, по данным ЭПР-спектроскопии [16], концентрация радикалов перекисного типа. Некоторые добровольцы, принимая СКН-2М, жаловались на ухудшение общего самочувствия, выраженный дискомфорт, мышечную слабость, беспокойство, диспепсические явления. Из-за ухудшения самочувствия 10 % пациентов прервали прием этого сорбента на 5—10-е сутки. Как следует из табл. 2, новые энтеросорбенты достоверно увеличивали содержание K<sup>+</sup> в плазме и эритроцитах, оказывали положительное влияние на белковый и липидный обмен, содержание токсических продуктов свободно-радикального окисления, суммарную активность системы антиоксидантов. Кроме того, резко уменьшились жалобы на плохое самочувствие. Следует подчеркнуть, что различия пористой структуры образцов № 1 и 2 (см. табл. 1) практически не сказывались на результатах.

Нежелательное действие обычных углей СКН-2М можно объяснить вызываемой ими гипокалиемией, гипогликемией, гипوماгнемией, подкислением кишечного содержимого, нарушением окисления промежуточных метаболитов. Снижение концентрации ионов Mg<sup>2+</sup> после приема



обычных углей способно замедлить метаболизм промежуточных продуктов окисления, так как эти ионы — катализаторы многих энзимных систем. Их дефицит обуславливает подкисление химуса и рост уровня токсемии [2, 3]. Кроме того, СКН-2М сорбирует значительное количество углеводов, которые повышают моторику пищеварительного аппарата [3] и являются основным продуктом питания кишечной флоры. Гипокалиемия, гипогликемия, нарушение равновесия кишечной флоры, дисбаланс липидных компонентов химуса, участвующих в мицелообразовании, отрицательно влияли на моторику кишечника и процессы всасывания [4, 6]. Вероятно, это и было причиной диспепсических проявлений.

Нарушения окислительно-восстановительных реакций мембранного пищеварения объяснимы способностью углей СКН-2М сорбировать кислород [10]. И хотя адсорбция кислорода ограничена, она, вероятно, изменяет каталитические процессы, активирует свободно-радикальное окисление, что подтверждено данными ЭПР-спектроскопии и изменениями липидного и белкового обменов. В противоположность этому, модифицированные сорбенты катализируют гидролиз (см. табл. 1) и поэтому обладают более высоким детоксикационным эффектом. По мнению некоторых авторов [6, 7, 12], в связи с гидролизом происходит выведение ди- и полипептидов, которым принадлежит наибольший удельный вес среди эндотоксинов.

### Выводы

1. Прием внутрь активированных углей типа СКН не нарушает гомеостаз здоровых людей.

2. В зависимости от физико-химических свойств различных модификаций энтеросорбентов можно достигать разнонаправленного влияния на физиологические функции организма.

3. Серийные активированные угли СКН-2М, предназначенные для гемосорбции, не должны механически переноситься для проведения других методов сорбционной детоксикации.

4. Оптимальными свойствами энтеросорбентов обладают модифицированные угли СКН, имеющие выраженную каталитическую активность, оказывающие благоприятное действие на электролитный баланс организма и функции пищеварительного аппарата.

Yu. P. Butylin, Yu. M. Sakun, V. V. Strelko,  
O. A. Romashko, N. T. Kartel, Yu. F. Korovin

### EFFECT OF MICROSPHERIC CARBON SORBENTS ON CERTAIN PHYSIOLOGICAL PROCESSES IN THE ORGANISM

The microspheric carbon CKH-enterosorbents and those modified by potassium and magnesium ions and therefore having highly hydrophilic surface were studied for their therapeutic effect on some rather healthy volunteers. The comparative estimation of the influence of these sorbents on the human organism involved more than hundred biochemical blood tests. The data obtained have indicated that the modified specimens were more effective for treating the overwhelming majority of pathological states and could be recommended for their clinical application. The widely used ordinary CKH-sorbents show their beneficial effect in the treatment of chronic renal deficiency and of pathological states of dangerous exogenous intoxications.

Republican Clinical Hospital, Kiev;  
Institute of General and Inorganic Chemistry,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev



1. Боднар П. Н., Николаев В. Г., Приступок А. М., Щербицкая Е. В. Энтеросорбция в лечении больных сахарным диабетом // *Врачеб. дело.*—1984.—№ 4.—С. 79—81.
2. Закс И. О., Шапиро В. М. Постренимационная печеночная патология и некоторые пути ее коррекции // *Современные проблемы реаниматологии.*—М., 1980.—С. 134—139.
3. Ивашкин В. Г. Клеточная регуляция секреции соляной кислоты // *Фундаментальные проблемы гастроэнтерологии.*—Львов, 1977.—С. 78—79.
4. Итина Л. В. Сопоставление изменения частоты импульсации брыжеечных нервов и потенциалов гладких мышц кишки при введении в ее просвет раствора сахарозы // *Там же.*—С. 66—67.
5. Комаров Б. Д., Лужников Е. А., Шименко И. И. Хирургические методы лечения острых отравлений.—М.: Медицина, 1981.—283 с.
6. Конн Г. О., Мебертал М. М. Синдромы печеночной комы и лактулоза.—М.: Медицина, 1983.—513 с.
7. Меньшиков В. В. Руководство по клинической лабораторной диагностике.—М.: Медицина, 1984.—576 с.
8. Николаев В. Г. Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.—Киев: Наук. думка, 1984.—359 с.
9. Попов В. А. Мембранное пищеварение при хирургической патологии.—Л.: Медицина, 1982.—192 с.
10. Рябов С. И., Шостка Г. Д., Лукичев Б. Г. и др. Применение гемосорбции при хронической почечной недостаточности // *Клин. медицина.*—1984.—62, № 6.—С. 50—56.
11. Сакун Ю. М., Бутылин Ю. П., Стрелко В. В., Картель Н. Т. Энтеросорбция в комплексе лечения больных ишемической болезнью сердца: Тез. докл. 2-го съезда кардиологов УССР, 1983.—С. 140—141.
12. Стрелко В. В., Плаченков Т. Г., Картель Н. Т. и др. Особенности пористой структуры азотсодержащих активных углей сферической грануляции, полученных из синтетических смол // *Углеродные адсорбенты и их применение в промышленности.*—М.: Наука, 1983.—С. 172—185.
13. Терновой К. С., Бутылин Ю. П., Бобылев Ю. И. Неотложные состояния.—Киев: Здоров'я, 1984.—262 с.
14. Терновой К. С., Бутылин Ю. П., Сакун Ю. М., Рожнов Ю. В. Наш опыт применения методов сорбционной детоксикации в многопрофильной больнице: Тез. докл. IV науч.-практ. конф. 4-го Глав. упр. при Минздраве АССР.—Ереван, 1983.—С. 52—53.
15. Терновой К. С., Бутылин Ю. П., Стрелко В. В. и др. Физико-химические свойства и медико-биологическая оценка углеродных микросферических сорбентов СКН с различной химией поверхности // *Докл. АН УССР. Сер. Б.*—1985.—№ 2.—С. 76—79.
16. Терновой К. С., Бутылин Ю. П., Стрелко В. В. и др. Спектры ЭПР и динамика показателей системы антиоксидантов крови, подвергнутой УФ-облучению // *Докл. АН УССР. Сер. В.*—1983.—№ 11.—С. 81—84.
17. Шостка Г. Д., Рябов С. И., Лукичев Б. Г. Пероральные сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // *Терапевт. арх.*—1984.—56, № 7.—С. 58—63.

Респ. клин. больница Четвертого  
Главн. упр. при МЗ УССР, Киев;  
Ин-т общ. и неорган. химии АН УССР, Киев

Поступила 08.07.85

УДК 616.341—089.8.—06:616.345—076.4—092.9

Е. Н. Панасюк, Б. В. Гаталяк, Ю. Н. Охрименко

## МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ТОНКОЙ

Функциональные и компенсаторные перестройки органов желудочно-кишечного тракта в измененных условиях функционирования исследовали многие авторы [1, 5, 7, 8, 10]. При удалении частей желудочно-кишечного тракта наступают не только функциональные, но и морфологические перестройки других органов. В новых условиях функционирования могут использоваться резервные возможности каждого органа и происходить некоторые качественные изменения функциональных механизмов. В некоторых работах [2, 3, 4, 6] отражены структура толстой кишки после резекции тонкой, а также сдвиги в ферментных ансамблях последней. Однако данных о изменении ультраструктуры толстой кишки в процессе выполнения несвойственной ей в нормальных физиологических условиях функции всасывания жира на качественно новом уровне функционирования в литературе не обнаружено.



Мы изучали ультраструктурные изменения слизистой оболочки толстой кишки в состоянии покоя и при всасывании жировой эмульсии в норме, а также после резекции нижней половины тонкой кишки.

### Методика

Материал для электронной микроскопии брали в острых опытах у интактных собак под эфирным наркозом до введения жировой эмульсии, а также через 1 ч после ее введения в поперечно-ободочную кишку. У опытных животных (на 48 день после резекции нижней половины тонкой кишки) забор материала производился через 1 ч после введения жировой эмульсии в кишку. Кусочки слизистой оболочки измельчали в растворе Паллада, а затем погружали в этот же раствор. Готовили срезы, которые проводили через спирты возрастающей концентрации, заливали в смолы по общепринятой методике и просматривали под электронным микроскопом УЭМБ 100Б при увеличении от 2,5 до 12 тыс. раз.

### Результаты и их обсуждение

В норме эпителиальные клетки слизистой оболочки толстой кишки собаки имеют вид вытянутого цилиндра. Апикальная их поверхность покрыта четко отграниченной щеточной каймой, представленной огромным числом микроворсинок длиной 0,8—1,5 мкм. Микроворсинки покрыты слоем осмиофильной рыхлой субстанции (гликокаликс), которая является основным субстратом пристеночного пищеварения [8]. Обращает на себя внимание выраженная складчатость пограничных мембран. По-видимому, такие складки служат дополнительным фактором прочности соединений между клетками, а также дополнительным резервом объема при интенсификации резорбтивных процессов.



Рис. 1. Призматические клетки толстой кишки собаки после введения в нее жировой эмульсии. Видны расширенные межклеточные пространства. Ув. 12 тыс.

После приема жировой эмульсии границы между клетками слизистой оболочки поперечно-ободочной кишки почти теряют складчатость (рис. 1). Между мембранами смежных клеток выявляются пространства шириной 200—500 нм. В межклеточных щелях можно заметить темные осмиофильные пятна, не относящиеся к структурным клеточным образованиям. В протоплазме клеток также встречаются пятна, дающие слабо выраженную осмиофильную реакцию. Однако сколько-нибудь заметного пиноцитоза или инкорпорирования жира заметить не удалось. Полученные данные свидетельствуют о том, что в нормальных условиях в толстой кишке резорбция жира возможна по межклеточным пространствам.



Иная картина наблюдается при электронно-микроскопическом исследовании эпителия толстой кишки собак с резецированной тонкой кишкой после приема жировой эмульсии (рис. 2). Значительное утолщение слоя гликокаликса — косвенное доказательство его повышенной функциональной активности. Изменяются и сами микроворсинки. Дли-

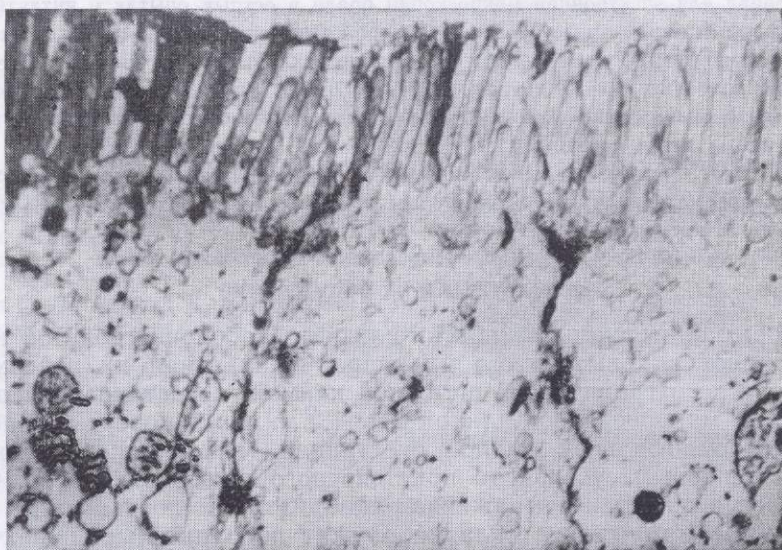


Рис. 2. Призматические клетки толстой кишки собаки с резекцией тонкой кишки после введения в толстую жировой эмульсии. Видны удлиненные микроворсинки, утолщенный гликокаликс. Ув. 15 тыс.

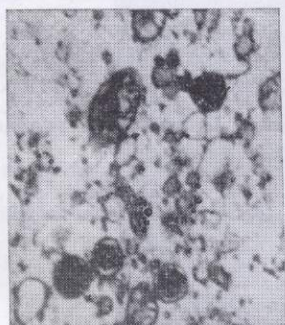


Рис. 3. Призматические клетки толстой кишки собаки с резекцией тонкой после введения в толстую жировой эмульсии. Видны липидные включения в цитоплазме клеток. Ув. 15 тыс.



Рис. 4. Жировые включения в цитоплазме призматических клеток толстой кишки собаки (фрагмент рис. 3). Ув. 25 тыс.

на их увеличивается, несколько нарушается регулярность расположения. После приема жировой эмульсии отмечаются изменения, характерные и для нормальной толстой кишки: теряется складчатость мембран, появляются пространства между мембранами смежных клеток, осmioфильные включения в этих пространствах (рис. 3). Следует отметить, что осmioфильных включений в межклеточных пространствах становится больше, увеличивается их интенсивность. Следовательно, увеличивается транспорт жира по путям, характерным для толстой кишки в норме. Обнаруживаются, однако, и различия. В апикальной



части клеток можно найти капли жира диаметром 3—5 мкм, некоторые из этих клеток окружены мембраной толщиной около 200 нм. Эти образования не относятся к постоянным структурам клетки (рис. 4). Аналогичные структуры, обнаруженные в клетках эпителия слизистой тонкой кишки, рассматриваются как прямое доказательство наличия резорбции жира [9]. Обнаружение таких включений свидетельствует о том, что в толстой кишке после резекции тонкой происходит всасывание жира путем пиноцитоза, что является одной из сторон происходящих в последнем компенсаторных сдвигов.

Изменения ультраструктуры призматических клеток толстой кишки после резекции тонкой свидетельствуют о значительно большей его функциональной активности, наступающей в результате адаптационных сдвигов в пищеварительной системе. Очевидно также то, что в процессе компенсаторной перестройки используются не только резервные возможности данного органа, но и значительно изменяются механизмы трансмембранного переноса веществ в последнем.

E. N. Panasyuk, B. V. Gatalyak, Yu. N. Okhrimenko

#### MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN MUCOUS MEMBRANE OF LARGE INTESTINE AFTER RESECTION OF SMALL INTESTINE

The fat absorption in large intestine in normal dogs and on the 48th day after resection of the lower part of small intestine was studied by electron microscopy. Normal fat inclusions have been found in intercellular spaces. No evidence of fat resorption was found in large intestine of normal dogs. The ultrastructure of prismatic cells changes in large intestine of dogs with the resected small intestine: microfibrils elongate, the glycocalyx layer thickens. Osmiophilic inclusions into the cytoplasm of these cells are detected, that evidences for fat resorption. These changes are considered to be the result of compensation processes in the digestive system after small intestine resection.

Medical Institute, Ministry of Public Health, Ukrainian SSR, Lvov

1. Бабкин Б. П. Секреторный механизм пищеварительных желез.— Л.: Медгиз, 1960.— 310 с.
2. Байбеков И. М. Некоторые морфологические аспекты компенсаторных приспособлений эпителия толстой кишки после резекции тощей // Вопросы экспериментальной и клинической гастроэнтерологии.— Ташкент, 1972.— С. 60—63.
3. Клейнер С. И. Значение некоторых ферментов пищеварительных органов в компенсаторно-приспособительных процессах // Там же.— С. 14—17.
4. Одишвили Т. Я., Тевторадзе Л. Ш. Морфологические изменения кишечника после обширной резекции тощей или подвздошной кишки в эксперименте // Сб. тр. НИИ гематологии и переливания крови, Тбилиси.— 1961.— 7.— С. 90—96.
5. Покровский А. А. Алиментарный фактор в биохимической адаптации // Проблемы биохимической адаптации.— М.: Медицина, 1966.— С. 72—79.
6. Семенов В. С. Анализ морфологических изменений внутренних органов у собак с антиперистальтическим анастомозом после обширной резекции тонкой кишки // Макро- и микроструктура тканей в норме, патологии и эксперимента.— Чебоксары, 1969.— С. 20—22.
7. Смирнов К. В., Уголев А. М. Космическая гастроэнтерология.— М.: Наука, 1981.— 270 с.
8. Уголев А. М. Мембранное пищеварение: Полисубстрат. процессы, орг. и регуляция.— Л.: Наука, 1972.— 215 с.
9. Яремко Е. Е. Ультраструктурные и функциональные факторы всасывательной деятельности тонкого кишечника: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Львов, 1968.— 20 с.
10. Jennings J. B. Feeding, digestion and assimilation in animals.— Washington: Macmillan press, 1972.— 312 p.

Львов. мед. ин-т МЗ УССР

Поступила 25.01.85



## ВЛИЯНИЕ ФОСФОЛИПИДНОГО СОСТАВА ЛИПОСОМ НА СКОРОСТЬ ВЫХОДА ЗАКЛЮЧЕННЫХ В НИХ АДРЕНОМИМЕТИКОВ

Липосомы — искусственные везикулы, представляющие собой мембранные структуры, образованные при набухании фосфолипидов в водных растворах [8]. В многочисленных работах описаны попытки применения липосом для введения в организм различных лекарственных веществ [3]. Липосомы защищают заключенные в них препараты от быстрого разрушения в организме, увеличивают время их циркуляции в кровотоке.

Липидный состав мембраны липосом, их заряд оказывают большое влияние на стабильность липосомальных препаратов лекарственных веществ в кровотоке, разрушение их разными компонентами крови, скорость выведения из кровеносного русла, возможное взаимодействие с клеточными мембранами [9, 11—13].

Адренергические соединения, которые мы исследовали, быстро инактивируются в организме с помощью различных механизмов [1]. Внутривенное их введение животным в составе липосом пролонгирует их действие на сердечно-сосудистую систему [2, 5, 6]. В настоящей работе исследовали влияние состава мембраны липосом на продолжительность действия липосомальных препаратов адреномиметиков.

### Методика

Для приготовления липосом использовали яичный лецитин, полученный по ранее описанному методу [8], дицетилфосфат, холестерин, стеариламин фирмы «Serva», а также следующие адреномиметики: L-норадреналин гидрохлорид и адреналин фирмы «Koch-Light», изопропилнорадреналин фирмы «Serva»,  $^3\text{H}$ -адреналин гидрохлорид Все-союзного объединения «Изотоп», фенилэфрин (мезатон) — фармакологический препарат.

Раствор липидов в хлороформе помещали в круглодонную колбу, высушивали на вакуумном роторном испарителе, добавляли раствор изучаемого адреномиметика (от 20 до 200 мкг в 1 мл раствора NaCl концентрацией 17 ммоль/л, подкисленный до pH 3,0), встряхивали 30—40 мин, затем «озвучивали» на ультразвуковом дезинтеграторе УЗДН-1 в течение 2—4 мин при 22 кГц. Невключившиеся вещества отделяли от липосом гель-фильтрацией на сефадексе G-75. Для определения общего относительного количества адреномиметиков, связавшихся с липосомами, к 200—500 мкл раствора липосом добавляли 3 мл 70 %-ного этилового спирта и с помощью калибровочной кривой определяли концентрацию изучаемого адреномиметика по его поглощению при длине световой волны 280 нм. В качестве контроля использовали липосомы, полученные без добавления адреномиметика. Препарат липосом содержал 5—10 мкг липида и 400—800 мкг адреномиметика в 1 мл. Для определения возможного связывания адреномиметиков с поверхностной мембраной получали «пустые» липосомы (без адреномиметика), затем добавляли к ним исследуемое вещество и сразу наносили на колонку с сефадексом. Липосомы находились в контакте с адреномиметиком не более 1 мин. Относительное количество связавшегося с мембраной адреномиметика определяли по описанной выше методике.

Выход адреномиметиков из липосом изучали с помощью метода последовательного диализа против 0,9 %-ного NaCl (соотношение объемов — 1:10) в диализных мешочках марки Visking tube 8/32 при 37 °C [2].

Для исследования влияния плазмы крови на скорость выхода адреномиметиков из липосом разного состава использовали липосомы, содержащие  $^3\text{H}$ -адреналин (при формировании липосом к раствору адреналина в NaCl концентрацией 17 ммоль/л, добавляли  $^3\text{H}$ -адреналин гидрохлорид). Плазму крови (донорской) инкубировали с липосомами (соотношение по объему 1:1) при 37 °C. Липосомы отделяли от плазмы хроматографией на ультрагеле Аса-34 фирмы «LKB» и радиометрировали на сцинтиляционном счетчике.



Для исследования физиологического действия препаратов липосом кошкам (25 животным) внутривенно вводили хлоралозно-уретановую наркотическую смесь (по 50 и 500 мг/кг соответственно), выделяли у них бедренную вену для введения исследуемых веществ и бедренную артерию, через которую в аорту вводили катетер для регистрации системного артериального давления. Затем производили трахеостомию и животных переводили на искусственное дыхание. В опытах регистрировали системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Регистрацию всех показателей проводили на многоканальном самописце Н-338 6П. Изучаемые параметры записывали в покое и на пике реакции. За длительность реакции принимали время от момента введения препарата до возвращения регистрируемых показателей к исходному значению.

Выведение липосом из кровотока также изучали в острых опытах на крысах (300—400 г) под хлоралозно-уретановым наркозом. У животных выделяли подключичную вену и сонную артерию, производили трахеостомию. Препарат липосом вводили в подключичную вену, кровь отбирали из сонной артерии. Мембрану липосом метили с помощью  $^{14}\text{C}$ -холестерина. Для этого в раствор исходных липидов в хлороформе добавляли  $^{14}\text{C}$ -холестерин (Всесоюзное объединение «Изотоп»). Для обеспечения условий гомотетного счета радиоактивности пробы крови специально обрабатывали: 50 мкл крови смешивали со 100 мкл гиамина (Hyamine hydroxide, 10X, фирма «Inter-technique»), выдерживали 1 ч при  $60^\circ\text{C}$  в герметично закрытых сцинтилляционных флаконах, добавляли 200 мкл изопропилового спирта (или 1 мл толуола), 500 мкл 30 %-ного раствора перекиси водорода, снова выдерживали 1 ч при  $60^\circ\text{C}$ , охлаждали и добавляли 15 мл сцинтилляционной жидкости, состав которой описан в другой работе [10].

Счет использованных радиоактивных образцов (с  $^3\text{H}$ -адреналином и  $^{14}\text{C}$ -холестерином) проводили на жидкостно-сцинтилляционном счетчике Rack Beta фирмы «LKB» по специально построенным калибровочным графикам, которые учитывают возможное переменное гашение проб.

## Результаты

Для изучения влияния состава липосом на действие заключенных в них адреномиметиков использовали следующие (по количеству вещества, моль) смеси липидов, входящих в состав липосом: 9:1; 1:1 (лецитин—холестерин) — липосомы с разным содержанием холестерина; 9:1:1; 1,2:1:1 (лецитин — холестерин—дицетилфосфат), 9:1:1 (лецитин—холестерин—фосфатидилсерин) — отрицательно заряженные липосомы; 9:1:1 (лецитин—холестерин—стеариламин) — положительно заряженные липосомы.

При приготовлении липосом определяли возможную сорбцию адреномиметиков на поверхности мембраны липосом и общее относительное количество вещества, связанного с липосомами. Так, последний показатель в липосомах состава 9:1 (лецитин—холестерин) составил для норадреналина —  $4,2\% \pm 1,12\%$ , фенилэфрина —  $1,76\% \pm 0,35\%$ , адреналина —  $2,70\% \pm 0,23\%$ , изопропилнорадреналина —  $2,0\% \pm 0,65\%$  исходного их количества.

Результаты опытов, в которых липосомы находились в контакте с адреномиметиком короткое время, показали, что часть общего количества связанных с липосомами веществ, вероятно, сорбировалась на поверхности липосомальной мембраны: норадреналина —  $11,20\% \pm 1,90\%$ , фенилэфрина —  $27,70\% \pm 6,40\%$ , адреналина —  $13,10\% \pm 5,60\%$ , изопропилнорадреналина  $15,20\% \pm 1,20\%$  (данные для липосом того же состава, % связанного).

В зависимости от молярного соотношения и состава липидов мембраны количество (% исходного) связанного с липосомами адреномиметика несколько изменялось:

|                                            |                 |
|--------------------------------------------|-----------------|
| 9:1 (лецитин—холестерин)                   | $1,76 \pm 0,35$ |
| 9:1:1 (лецитин—холестерин—стеариламин)     | $1,30 \pm 0,40$ |
| 9:1:1 (лецитин—холестерин — дицетилфосфат) | $3,10 \pm 0,45$ |
| 9:1:1 (лецитин—холестерин—фосфатидилсерин) | $1,90 \pm 0,70$ |



Используя метод последовательного диализа, мы изучали скорость выхода адреномиметиков из липосом. На рис. 1 представлен график влияния липидного состава липосом на скорость выхода адреналина и фенилэфрина. Как видно, введение в мембрану липосом 50 % (молярная доля) холестерина уменьшает скорость выхода адреномиметиков из липосом. Из положительно заряженных липосом фенилэфрин выходит

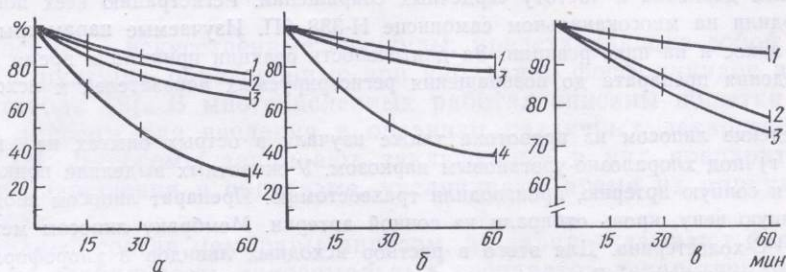


Рис. 1. Выход (%) адреномиметиков из липосом разного состава (моль): 1—1:1 (лецитин—холестерин); 2—9:1:1 (лецитин—холестерин—дипальмитилфосфат); 3—9:1 (лецитин—холестерин); 4—9:1:1 (лецитин—холестерин—стеариламин): а, в — общий выход связанных с липосомами фенилэфрина и адреналина; б — выход фенилэфрина (без сорбированного на мембране).

с высокой скоростью. Различные адреномиметики имели разную скорость выхода из липосом одного состава. Так, за 60 мин из липосом количественного состава 9:1 (лецитин—холестерин) вышло:  $26,6\% \pm 1,2\%$  — адреналина,  $24,4\% \pm 0,4\%$  — норадреналина,  $19,2\% \pm 2,9\%$  — изопропилнорадреналина,  $35,0\% \pm 1,2\%$  — фенилэфрина. Липосомы, содержавшие адреномиметики, связанные с наружной мембраной, диализировали в аналогичных условиях. Результаты этих опытов использованы при построении графиков,

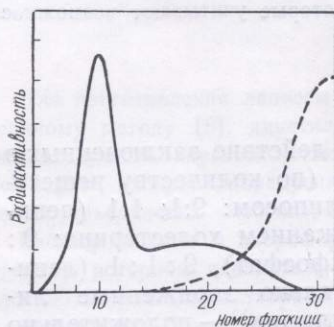


Рис. 2. Гель-фильтрация (на ультрагеле АсА—34) липосом, содержащих  $^3\text{H}$ -адреналин, и плазмы крови, инкубированной в растворе  $^3\text{H}$ -адреналина. Пунктир — выход плазмы из колонки.

отражающих выход из липосом вещества, заключенного только во внутренней полости (см. рис. 1, б).

Из всех приведенных данных следует, что фенилэфрин имеет большую скорость выхода из липосом разного липидного состава, по сравнению с другими адреномиметиками, и больше других сорбируется на их поверхности.

Известно, что при введении липосом в кровеносное русло, проницаемость их мембран значительно изменяется [3]. Мы исследовали влияние плазмы крови на скорость выхода  $^3\text{H}$ -адреналина из липосом разного состава в опытах *in vitro*. Как уже указывалось, липосомы инкубировали с плазмой крови, а затем разделяли на колонке с ультрагелем АсА-34. Предварительно были поставлены опыты, в которых проверяли полноту разделения на колонке с ультрагелем смеси липосом и плазмы крови (рис. 2). Для этого через колонку отдельно пропускали липосомы, содержащие  $^3\text{H}$ -адреналин, и плазму крови, предварительно инкубированную в растворе  $^3\text{H}$ -адреналина. Выход плазмы контролировали по радиоактивности трития и поглощению ее белков при 280 нм.

Как показали результаты наших исследований, радиоактивная метка начинает выходить с первыми после свободного объема фракциями белков плазмы, что свидетельствует о связывании  $^3\text{H}$ -адреналина с белками плазмы крови. Поэтому для исследования влияния плазмы крови на выход адреналина из липосом использовали липосомы 8—12-й



фракции (см. рис. 2), которые выходили со свободным объемом колонки. Как видно из рис. 3 плазма крови значительно увеличивает скорость выхода  $^3\text{H}$ -адреналина из липосом состава 9:1 (лецитин—холестерин), и 9:1:1 (лецитин—холестерин—дицетилфосфат). Плазма крови незначительно влияет на выход адреналина из липосом состава 1:1 (лецитин—холестерин). Добавка в такие липосомы дицетилфосфата несколько повышает скорость выхода адреналина под действием плазмы крови.

Длительность действия адреномиметиков, заключенных в липосомы, зависит также от скорости выведения липосом из кровеносного

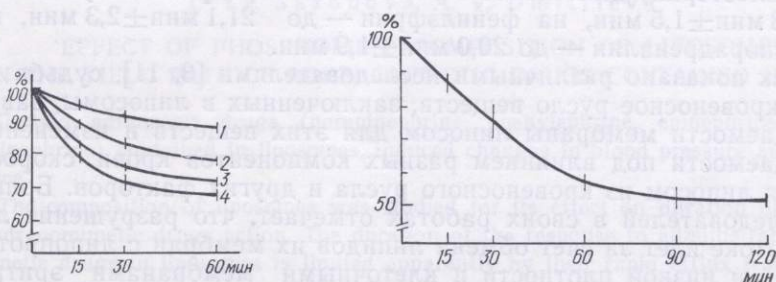


Рис. 3. Влияние плазмы крови на выход (%) адреналина из липосом разного состава (моль): 1—1:1 (лецитин — холестерин); 2—1,2:1:1 (лецитин — холестерин — дицетилфосфат); 3—9:1:1 (лецитин — холестерин — дицетилфосфат); 4—9:1 (лецитин — холестерин).

Рис. 4. Динамика выхода (%) липосом (состав 9:1; лецитин — холестерин, моль) меченных  $^{14}\text{C}$ -холестерином, из кровеносного русла.

русла. Результаты опытов по изучению скорости выведения из кровотока липосом, меченных  $^{14}\text{C}$ -холестерином, представлены на рис. 4.  $^{14}\text{C}$ -холестерин, введенный в мембрану липосом, как это отмечали и другие исследователи [12], имел две фазы выведения: быструю и медленную. Через 60 мин в кровотоке оставалась половина введенной метки (быстрая фаза), а затем в течение 1,5 ч скорость выведения оставшейся метки заметно не изменялась (медленная фаза).

Результаты проведенных нами исследований по изучению влияния состава мембраны липосом на длительность реакции сердечно-сосудистой системы, вызванной введенными в липосомах адреномиметиками, показали, что увеличение в мембране липосом холестерина до 50 % (молярная доля), а также введение в их мембрану отрицательно заряженных липидов (дицетилфосфата и фосфатидилсерина) удлиняло действие заключенных в них адреномиметиков: адреналина, изопропилнорадреналина — до 20—25 мин, фенилэфрина — до 30—45. Увеличение в мембране отрицательно заряженных липосом содержания холестерина дополнительного эффекта не вызвало.

Следует отметить, что реакция на введение в липосомах разного состава фенилэфрина была более длительной, чем на другие адреномиметики. Положительно заряженные липосомы состава 9:1:1 (лецитин—холестерин—стеариламин) использовали только для введения в них фенилэфрина. Результаты показали, что длительность реакции на связанные адреномиметики почти не превышала длительность, полученную при введении свободного фенилэфрина.

### Обсуждение результатов

Как указывалось ранее [2, 4, 5—7], введение заключенных в липосомы различных адреномиметиков, в кровеносное русло животных вызывало пролонгирование их действия на сердечно-сосудистую систему. Липосомные препараты адреномиметиков вводили внутривенно кошкам. Доза вводимых препаратов, содержащих адреналин составляла



60 мкг/кг, фенилэфрина — 200, изопропилнорадреналина — 20. Дозы подобраны в результате изучения зависимости доза — эффект. Оптимальными считали те из них, повышение которых не способствовало увеличению продолжительности действия препаратов. Мы ранее описывали особенности действия липосомальных препаратов изучаемых адреномиметиков на кардиогемодинамику животных [2, 5, 6]. Согласно этим данным длительность реакции на введение свободных адреномиметиков составила  $3,8 \text{ мин} \pm 0,36 \text{ мин}$  для норадреналина,  $11,4 \text{ мин} \pm 1,0 \text{ мин}$  для фенилэфрина,  $6,5 \text{ мин} \pm 0,5 \text{ мин}$  для изопропилнорадреналина. При введении адреномиметиков в липосомах состава 9:1 (лецитин—холестерин) длительность реакции на норадреналин увеличивалась до  $17,8 \text{ мин} \pm 1,5 \text{ мин}$ , на фенилэфрин — до  $21,1 \text{ мин} \pm 2,3 \text{ мин}$ , на изопропилнорадреналин — до  $20,0 \text{ мин} \pm 1,9 \text{ мин}$ .

Как показано различными исследователями [3, 11], судьба введенных в кровеносное русло веществ, заключенных в липосомы, зависит от проницаемости мембраны липосом для этих веществ и изменения этой проницаемости под влиянием разных компонентов крови, скорости выведения липосом из кровеносного русла и других факторов. Большинство исследователей в своих работах отмечает, что разрушение липосом в кровотоке идет за счет обмена липидов их мембран с липопротеидами высокой и низкой плотности и клеточными мембранами эритроцитов [3], а также взаимодействия различных белков крови с мембранами липосом [11].

Полученные нами данные показали, что липосомальные мембраны значительно проницаемы для адреномиметиков (см. рис. 1). Скорость выхода адреномиметиков из липосом зависит от липидного состава их мембраны и природы адреномиметика. Введение в мембрану липосом холестерина уменьшает выход исследуемых веществ в условиях диализа. Значительную скорость выхода фенилэфрина из положительно заряженных липосом можно объяснить электростатическим взаимодействием его с мембраной липосом [3], так как в наших опытах адреномиметик был, вероятно, представлен катионной формой.

Известно, что введенный в мембрану липосом холестерин оказывает конденсирующее действие на структуру бислоя мембран, уменьшает его проницаемость и выход заключенных в липосомы веществ при введении в кровоток [9, 13]. В наших опытах увеличение содержания холестерина в липосомах до 50 % (молярная доля) также уменьшает скорость выхода адреномиметиков из липосом (см. рис. 3) и, следовательно, может удлинять эффект таких препаратов.

Скорость выведения липосом из кровотока зависит от размера липосом и их заряда [9]. По данным электронно-микроскопических исследований (метод негативного контрастирования) использованные в наших опытах липосомы имели в основном мультислойную структуру и были гетерогенны по размеру. Средний размер липосом —  $115 \text{ нм} \pm 35 \text{ нм}$ . Известно, что такие липосомы более стойки к действию крови благодаря наличию нескольких концентрических слоев мембраны, но довольно быстро выводятся из кровотока [3].

Влияние заряда на скорость выведения липосом из кровотока отмечается многими исследователями, но эти данные противоречивы [3, 9]. Как показали результаты наших исследований, адреномиметики, заключенные в отрицательно заряженные липосомы, вызывали наиболее длительные реакции сердечно-сосудистой системы, в то время как плазма крови, инкубированная с такими липосомами, значительно увеличивала скорость выхода исследуемых веществ из липосом (см. рис. 3). Возможно, что в наших опытах липосомы с отрицательным зарядом несколько медленнее выводятся из кровотока, как было отмечено и другими авторами [3]. Заряд мембраны также может иметь значение при взаимодействии липосом с клеточными мембранами, определенными белками в плазме крови и приобретении липосомами новых качеств [11].

Большой эффект препаратов липосом с фенилэфрином объясняется, очевидно, свойствами самого миметика. Фенилэфрин отличается от



сутствием одной гидроксильной группы в бензольном кольце и вследствие этого скорость его инактивации в организме меньше [1].

Таким образом, длительность действия введенных в составе липосом адrenomиметиков в наших опытах лимитируется быстрым их выходом из липосом и, вероятно, значительной скоростью выведения из кровотока. Эффективность липосомальных препаратов зависит от липидного состава мембран липосом. Введение в них холестерина (30—50 %, молярная доля) и отрицательно заряженных липидов удлиняет срок действия исследуемых веществ.

L. Ya. Sazonova, A. V. Dmitrieva

#### EFFECT OF PHOSPHOLIPID COMPOSITION OF LIPOSOMES ON THE YIELD RATE OF ADRENOMIMETIC DRUGS CONTAINED IN THEM

Certain adrenergic drugs (norepinephrine, phenylephrine, epinephrine, isopropyl-norepinephrine) contained in liposomes, induced changes in blood pressure and vessel resistance.

The composition of liposomes was studied for its effect on duration of the liposomal adrenomimetic drugs action. The duration of the response to administration of adrenomimetic drugs in liposomes is limited apparently by their rapid efflux from liposomes and by a high rate of liposome transport from the blood channel. Administration of cholesterol (up to 30-50 %, a mole fraction) and a negative charge to liposomes elongated the action of the substances under study.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

1. Авакян О. М. Симпато-адреналовая система.— Л.: Наука, 1974.—183 с.
2. Дмитриева А. В., Стефанов А. В., Бойко В. И. и др. Кардиостимулирующее действие заключенного в липосомы норадреналина в условиях блокады адренергических рецепторов // Физиол. журн. СССР.—1983.—68, № 8.—С. 1023—1030.
3. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. М. Аллисона.— М.: Медицина, 1983.—384 с.
4. Сазонова Л. Я., Стефанов А. В. Влияние адrenomиметиков, заключенных в липосомы, на гемодинамику // Биохимические механизмы регуляции генетической активности: Тез. докл. респ. симпозиум. Канев, май 1984.— Киев, 1984.—С. 178.
5. Стефанов А. В., Дмитриева А. В., Гуревич М. И. и др. Влияние норадреналина, заключенного в липосомы, на кардиогемодинамические показатели в условиях блокады адренергических рецепторов // Докл. АН СССР.—1983.—268, № 5.—С. 1270—1273.
6. Стефанов А. В., Дмитриева А. В., Гуревич М. И. и др. Влияние заключенного в липосомы фенилэфрина на кардио- и гемодинамику в условиях блокады адренорецепторов // Физиол. журн.—1984.—30, № 2.—С. 185—190.
7. Стефанов А. В., Дмитриева А. В., Бойко В. И., Гуревич М. И. Влияние заключенного в липосомы изопропилнорадреналина на кардиогемодинамику в условиях блокады адренорецепторов // Физиол. журн. СССР.—1984.—70, № 4.—С. 456—463.
8. Bangham A. D., Hill M. W., Miller N. G. Preparation and use of liposomes as model of biological membranes // Method Membrane Biol.—1974.—1.—P. 1—68.
9. Gregoriadis G., Senior J. The phospholipid component of small unilamellar liposomes controls the rate of clearance of entrapped solutes from the circulation // FEBS Letters.—1980.—119, N 1.—P. 43—46.
10. Herberg R. G. Determination of carbon-14 and tritium in blood and other whole tissue. Liquid scintillation counting of tissues // Anal. Chim.—1960.—32, N 1.—P. 42—46.
11. Juliano R. L., Lin G. The interaction of plasma proteins with liposomes, protein binding and effects on the clotting and complement systems // Biochim. et biophys. acta.—1979.—580, N 1.—P. 137—143.
12. Juliano R. L., Stamp R. The effect of particle size and charge on the clearance rates of liposomes encapsulated drugs // Biochem. and Biophys. Res. Commun.—1975.—63, N 3.—P. 651—654.
13. Kirby C., Clarke J., Gregoriadis G. Effect of cholesterol of small unilamellar liposomes on the stability in vivo and in vitro // Biochem. J.—1980.—186, N 2.—P. 591—598.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца АН УССР,  
Киев

Поступила 10.04.85



## ВЛИЯНИЕ ЭКЗОГЕННОГО $\alpha$ АМФ НА ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ НА АЛЛО- И ГЕТЕРОАНТИГЕНЫ

В работах последних 10 лет показано многообразие физиолого-биохимических эффектов  $\alpha$ АМФ и его влияние на регуляцию метаболизма, пролиферацию и дифференцировку клеток. Являясь универсальным регулятором функциональной активности клеток,  $\alpha$ АМФ привлекает большое внимание иммунологов в плане изучения его участия в механизме формирования иммунного ответа. Действие экзогенных циклических нуклеотидов на лимфоидные клетки, а также на их функциональную активность изучали на моделях *in vivo* и на моделях культуры лимфоидной ткани *in vitro* [2, 3, 7, 11].

Данные литературы по вопросу изучения влияний  $\alpha$ АМФ на антителообразование противоречивы и немногочисленны. Одни исследователи отмечали подавление антителопродукции [11], другие — стимуляцию [12]. Показано ингибирующее влияние  $\alpha$ АМФ на секрецию Т-клеточного фактора [5], участвующего в антительном ответе на Т-зависимый антиген.

Учитывая противоречивость данных по участию  $\alpha$ АМФ в инициации и развитии первичного иммунного ответа и отсутствие таковых при изучении вторичного иммунного ответа, мы поставили перед собой цель изучить действие экзогенного  $\alpha$ АМФ на формирование иммунологической памяти на алло- и гетероантигены. Для этого мы исследовали влияние  $\alpha$ АМФ на сроки жизни первичного и вторичного аллотрансплантатов, содержание АОК в селезенке, динамику агглютининов и гемолизинов в периферической крови мышей при первичном и вторичном иммунном ответах на ЭБ, а также определяли особенности формирования иммунологической памяти в условиях воздействия экзогенного  $\alpha$ АМФ в культуре лимфоидной ткани (клеток лимфоузлов или селезенки).

### Методика

Опыты проведены на 239 мышах линии СВА массой 18–20 г, подкожно вводили  $\alpha$ АМФ (доза  $10^{-4}$  моль/кг). Проведено 8 серий опытов. Изучали влияние однократного (I серия) и трехкратного (II серия) введения  $\alpha$ АМФ на продолжительность жизни первичного и вторичного аллотрансплантатов, а также однократного (III серия) и трехкратного (IV серия) его введения на формирование первичного и вторичного иммунного ответов. Эритроциты барана (ЭБ) вводили внутривентриально ( $2 \cdot 10^8$  ядерных клеток). Мышей повторно иммунизировали через 30 сут. Содержание АОК в селезенке определяли методом Эрне на 4 и 7 сутки после первичного и на 3–5-е сутки после вторичного введения ЭБ. Динамику титров агглютининов и гемолизинов в процессе формирования первичного и вторичного иммунного ответов на ЭБ изучали в те же сроки исследования. В V серии изучали первичный иммунный ответ у мышей, sensibilizированных бычьим сывороточным альбумином (БСА) в условиях применения  $\alpha$ АМФ в культуре лимфоидной ткани. Для sensibilизации *in vitro* применяли 0,001 %-ный раствор БСА, одну каплю которого вносили в культуру лимфоцитов лимфоузлов и селезенки в момент поставки опыта, а  $\alpha$ АМФ вносили в культуру вместе с антигеном, учитывая данные [8, 9] о наибольшей активности его в этих условиях.

В VI серии опытов изучали вторичный иммунный ответ в культуре у мышей, sensibilizированных *in vivo* внутривентриальным введением 1 мг БСА с последующим внесением в культуру клеток  $\alpha$ АМФ. В VII серии исследовали вторичный иммунный ответ в культуре лимфоидной ткани мышей, иммунизированных гетероантигеном *in vivo* первично и *in vitro* вторично, в условиях применения в культуре лимфоидных клеток  $\alpha$ АМФ. В VIII серии изучали способность клеток лимфоузлов или селезенки *in vitro* к первичному и вторичному иммунным ответам в условиях иммунизации и приме-



нение цАМФ *in vivo*. Соответствующими контролями служили: I — интактная культура, II — культура клеток лимфоузлов или селезенки+гетероантиген; III — мыши, иммунизированные БСА; IV — мыши, получавшие физиологический раствор. В культурной среде лимфоузлов или селезенки через 24 ч с момента культивирования определяли антитела к БСА методом пассивной гемагглютинации по Бойдену. Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики [1].

## Результаты

Однократное введение цАМФ (I серия опытов) в дозе  $10^{-4}$  моль/кг не вызывало выраженной пролонгации жизни как первичных, так и вторичных аллотрансплантатов. Средняя продолжительность жизни аллотрансплантатов у подопытных мышей —  $10 \text{ сут} \pm 0,58 \text{ сут}$ , у контрольных —  $9,67 \pm 0,49$ . При пересадке вторичного трансплантата продолжительность жизни его у опытных животных —  $5,33 \pm 0,42$ , у контрольных —  $5,50 \pm 0,65$ . Трехкратное введение цАМФ (той же дозы) приводило к удлинению сроков жизни аллотрансплантатов до  $16,53 \pm 0,36$  у опытных мышей, при  $10 \text{ сут} \pm 0,37 \text{ сут}$  в контрольной серии ( $P < 0,001$ ). Статистически достоверную разницу в сроках жизни аллотрансплантатов отмечали и при пересадке вторичных лоскутов спустя 30 сут после отторжения первичного трансплантата. У подопытных мышей продолжительность жизни аллотрансплантатов составляла (в сутках)  $9,5 \pm 0,56$  при  $5,00 \pm 3,75$  ( $P < 0,001$ ) в контроле.

Во II серии опытов исследовали влияние однократного введения экзогенного цАМФ на показатели гуморального иммунитета (первичный и вторичный иммунный ответы на эритроциты барана). Однократное введение цАМФ (доза  $10^{-4}$  моль/кг) не вызвало выраженного изменения числа АОК у опытных ( $80 \pm 5,19$ ) и контрольных животных ( $121,50 \pm 19,24$ ). На 7-е сутки иммунизации большее число АОК регистрировали у мышей, которым вводили цАМФ:  $124,50 \pm 19,24$  (контроль —  $80,67 \pm 12,49$ ). Введение цАМФ приводило к сдвигу пика иммунного ответа с 4-х на 7-е сутки. В эти сроки число АОК в селезенке выше, чем у контрольных животных. При оценке влияния однократного введения цАМФ в селезенке не было обнаружено статистически достоверных различий между животными опытной и контрольной групп.

В III серии опытов трехкратное введение экзогенного цАМФ (та же концентрация) изменяло количество АОК в селезенке, а также первичный и вторичный иммунный ответы на ЭБ. Обнаружены статистически достоверные изменения числа АОК в селезенке опытных мышей:  $63,85 \pm 20,44$  (в контроле —  $126,17 \pm 19,96$ ) на 4-е сутки после иммунизации. На 7-е сутки число АОК у опытных животных составляло  $32,53 \pm 7,03$ , тогда как в контроле —  $87,2 \pm 11,98$ . При повторной иммунизации отмечается статистически достоверное снижение числа АОК:  $84,86 \pm 16,34$  (в контроле  $214,60 \pm 22,72$ ). Данные этой серии представлены в табл. 1.

Статистически достоверные изменения выявлены в титрах гемолизинов и агглютининов в периферической крови мышей при трехкратном введении цАМФ, что отражено в табл. 2.

Таблица 1. Число АОК, приходящееся на  $10^6$  ядерных клеток селезенки при формировании первичного и вторичного иммунного ответов у мышей в условиях иммунизации

| Условие опыта                               | Первичный иммунный ответ |                  | Вторичный иммунный ответ |                   |
|---------------------------------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|-------------------|
|                                             | на 4-е сутки             | на 7-е сутки     | на 3-и сутки             | на 5-е сутки      |
| Эритроциты барана                           | $126,17 \pm 19,96$       | $87,2 \pm 11,98$ | $214,6 \pm 22,72$        | $134,5 \pm 21,22$ |
| Эритроциты барана+трехкратное введение цАМФ | $63,85 \pm 20,44$        | $32,53 \pm 7,03$ | $84,86 \pm 16,34$        | $57,17 \pm 5,64$  |
| P                                           | $< 0,01$                 | $< 0,001$        | $< 0,001$                | $< 0,0001$        |



Трехкратное введение цАМФ в дозе  $10^{-4}$  моль/кг приводило к выраженному снижению первичного и вторичного иммунных ответов: первичного — на 4-е сутки на 47,45 % и на 7-е — на 62,86 %; вторичного — на 3-и сутки на 57,62 % (по сравнению с соответствующими контролями).

На рис. 1 отражены данные V, VI серий опытов. При культивировании клеток лимфоузлов или селезенки в условиях одновременной

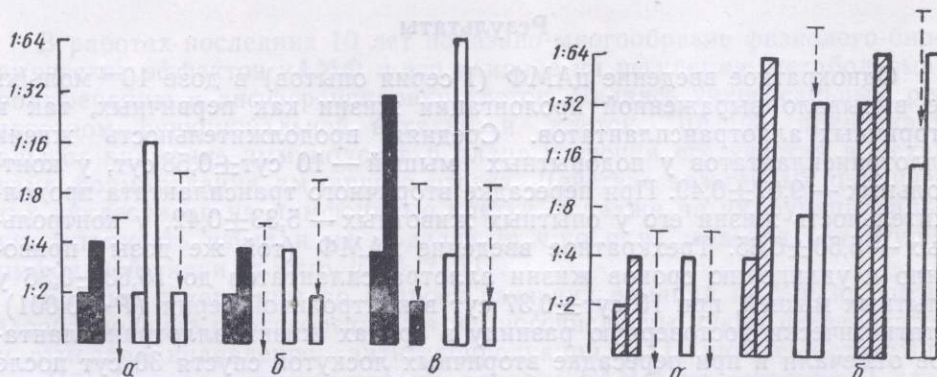


Рис. 1. Титры антител к БСА в культуре клеток лимфоузлов (черные столбики) и селезенки (белые столбики) в условиях применения цАМФ (пунктирная стрелка) in vitro: а — БСА in vitro; б — БСА in vivo; в — БСА in vivo + БСА in vitro (вторичный иммунный ответ).

Рис. 2. Титры антител к БСА в культуре клеток лимфоузлов (заштрихованные столбики) и селезенки (белые столбики) при инициации вторичного иммунного ответа in vivo и применении цАМФ (пунктирные стрелки in vivo): а — первичный; б — вторичный иммунный ответ.

сенсibilизации и внесения цАМФ in vitro (V серия), наблюдается полное подавление иммунного ответа к БСА. При слабом иммунном ответе в культуре клеток лимфоузлов и селезенки мышей на 4-е сутки после иммунизации in vivo (титры 1:2) наблюдается полное угнетение антителообразования при внесении цАМФ в культуру (VI серия). В культуре клеток лимфоузлов и селезенки мышей, иммунизированных первично in vitro БСА, при повторной сенсibilизации in vitro тем же гетероантигеном отмечается статистически достоверное увеличение титра антител по сравнению с первичным иммунным ответом in vitro (V серия). Так, в культурной среде лимфоузлов они колебались от 1:4 до 1:32 ( $\log_2 - 0,8$ ) по сравнению с первичным иммунным ответом, где титры от 1:2 до 1:4 ( $\log_2 - 2,7$ ). Титры антител к БСА при вторичном иммунном ответе в культуре клеток селезенки также увеличены и состав-

Таблица 2. Динамика титров агглютининов и гемолизинов у мышей в процессе формирования первичного и вторичного иммунного ответов

| Вариант исследования | Первичный иммунный ответ |              | Вторичный иммунный ответ |              |
|----------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                      | на 4-е сутки             | на 7-е сутки | на 3-и сутки             | на 5-е сутки |
| Опыт                 |                          |              |                          |              |
| Агглютинины          | 1 : 3,56                 | 1 : 5,28     | 1 : 11,31                | 1 : 18,38    |
| $\log_2$             | 1,83                     | 2,39         | 3,51                     | 4,20         |
| Контроль             |                          |              |                          |              |
| Агглютинины          | 1 : 13,45                | 1 : 22,63    | 1 : 256                  | 1 : 128,00   |
| $\log_2$             | 3,75                     | 4,50         | 8,01                     | 7,00         |
| P                    | <0,01                    | <0,01        | <0,01                    | <0,01        |
| Опыт                 |                          |              |                          |              |
| Гемолизины           | 1 : 17,96                | 1 : 16,00    | 1 : 64                   | 1 : 19,03    |
| $\log_2$             | 3,28                     | 4,00         | 6                        | 4,26         |
| Контроль             |                          |              |                          |              |
| Гемолизины           | 1 : 202,36               | 1 : 170      | 1 : 512                  | 1 : 256      |
| $\log_2$             | 7,56                     | 7,42         | 8,99                     | 8            |
| P                    | <0,01                    | <0,01        | <0,01                    | <0,01        |



ляют 1:4—1:64 по сравнению с первичным иммунным ответом *in vitro*, где они имеют значения от 1:2 до 1:16 ( $\log_2$  — 1,4 и 4,8 соответственно).

Применение цАМФ в культуре клеток лимфоидной ткани в условиях инициации вторичного иммунного ответа *in vitro* к БСА существенно сказывается на частоте положительного иммунного ответа. Так, в культуре лимфоидной ткани лимфоузлов они определялись только в двух пробах из восьми (1:2), а в культуре клеток селезенки — в трех из восьми (1:2) по сравнению с соответствующими контролями (в культуральной среде лимфоузлов — от 1:4 до 1:32, селезенки — от 1:4 до 1:64;  $\log_2$  3,4 и 5,0 соответственно).

На рис. 2 представлены данные по изучению первичного и вторичного иммунных ответов на БСА в культуре клеток лимфоузлов и селезенки в условиях иммунизации и применения цАМФ *in vivo* (VII и VIII серии). Как видно из этих данных, титры антител к указанному антигену, определяемые в культуральной среде лимфоузлов, взятых от мышей на 4-е сутки после повторной иммунизации и без применения *in vivo* цАМФ, значительно увеличены по сравнению с контролем (однократная иммунизация) и составляют от 1:4 до 1:64 (в контроле — 1:2—1:4;  $\log_2$  — 6,7). В культуральной среде селезенки этой же серии животных также наблюдается увеличение титра антител (1:32—1:64 по сравнению с первичным иммунным ответом — 1:4;  $\log_2$  — 7,0). Применение депрессивной дозы цАМФ *in vivo* не приводило к статистически достоверным изменениям титров антител, определяемых в культуральной среде исследуемой лимфоидной ткани.

При сенсibilизации культуры лимфоузлов и селезенки *in vitro* гетероантигеном внесение депрессивной дозы цАМФ совместно с антигеном вызывает подавление первичного иммунного ответа, что согласуется с данными литературы, например, [7] и может быть объяснено данными других авторов [4], показавшими, что цАМФ ингибирует включение меченых предшественников в ДНК и число клеток, входящих в митоз. То же может быть отнесено к опытам по влиянию экзогенного цАМФ на антителопродукцию *in vitro* у животных предварительно сенсibilизированных гетероантигеном *in vivo*.

Применение цАМФ в культуре клеток лимфоузлов и селезенки в условиях инициации вторичного иммунного ответа вызывает статистически достоверное его снижение, что, вероятно, связано с ингибирующим воздействием циклического нуклеотида на клетки памяти. При анализе данных по изучению иммунного ответа в культуре лимфоидной ткани животных, иммунизированных двукратно гетероантигеном *in vivo* и получившим вместе с повторным введением антигена экзогенный цАМФ, обращает на себя внимание то обстоятельство, что это воздействие не сказывается на силе вторичного иммунного ответа, тогда как первичный иммунный ответ угнетается. Сходные результаты получены другими авторами [9] при примере яичного альбумина. Объясняя ингибирующее воздействие цАМФ *in vitro*, нельзя исключить подавление им продукции компонентов комплемента ( $C_{2,3,4,5}$ ), регистрирующееся на 1-е сутки культивирования лимфоидной ткани [6].

### Выводы

1. Трехкратное введение цАМФ ( $10^{-4}$  моль/кг) вызывало увеличение сроков жизни аллотрансплантатов кожи у мышей, снижение числа АОК в селезенке, титров гемолизинов и агглютининов периферической крови при формировании первичного и вторичного иммунных ответов.

2. Внесение в культуру клеток лимфоузлов и селезенки экзогенного цАМФ вместе с гетероантигеном сопровождается значительным снижением титра антител через 24 ч культивирования.

3. В культуре клеток лимфоузлов и селезенки мышей, иммунизированных *in vivo* гетероантигеном при повторной сенсibilизации *in vitro* и совместном внесении цАМФ, наблюдается выраженное подавление вторичного иммунного ответа.



# EFFECT OF EXOGENOUS cAMP ON FORMATION OF IMMUNOLOGICAL MEMORY FOR ALLO- AND HETEROANTIGENS

Application of exogenous immunodepressive cAMP ( $10^{-4}$  m/kg) leads to a decrease of the primary and secondary immune responses to allo- and heteroantigen in vivo.

Introduction of cAMP in cell culture of lymph node or spleen was accompanied by a decrease of the primary immune response. Under conditions of secondary sensibilization by heteroantigen in culture and application of cAMP, an increase of the secondary immune response was observed.

Advanced Training Institute for Doctors, USSR, Kiev

1. Ашмарин И. П., Воробьев А. А. Статистические методы в микробиологических исследованиях.—Л.: Госмедиздат, 1962.—82 с.
2. Преображенская К. П., Юркевич А. М. Современные представления о роли цАМФ как регулятора активности фермента // Вопр. мед. химии.—1973.—19, № 5.—С. 451—462.
3. Bonnafoous L. C., Dornand J., Mane Jeah-Claub. Concanavalin A—induced decrease of cyclic AMP levels in mouse lymphocytes // Mech. lymphocyte active proc., 14 intern. leucocyte conf. Heidelberg, 7—11, June, 1981.—Amsterdam, etc., 1981.—P. 219—221.
4. Diamantstein T., Ulmer A. Effect of cyclic nucleotides on DNA synthesis in mouse lymphoid cells // Immunol. Commun.—1975.—4, N 1.—P. 51—62.
5. Ishiaka M., Braum W., Matsumoto T. Cyclic AMP and immune responses. I. Influence of poly A:U and cyclic AMP on antibody formation in vitro // J. Immund.—1971.—107, N 4.—P. 1027—1035.
6. Lappin D., Whaley K. Cyclic AMP mediated modulation // Int. J. Immunopharmacol.—1982.—4, N 5.—P. 415—421.
7. Mac. Manus I. P., Whitfield J. F., Yordale T. Stimulation by epinephrine of adenyl cyclase activity, cyclic AMP formation, DNA synthesis, and cell proliferation in populations of rat thymic lymphocytes // J. Cell. Physiol.—1971.—77, N 3.—P. 103—116.
8. Melmon K. L. Hemolytic plaque formation by leukocytes in vitro: control by vasoactive hormones // J. Clin. Invest.—1974.—53, N 2.—P. 13—21.
9. Perper R. J., Blancuzzi V., Orinsky A. The in vivo effect of dibutyryl cyclic AMP and immunosuppressive drugs on the secondary antibody production of mice to ovalbumine // Cyclic AMP cell growth and immune response.—Berlin etc., 1974.—P. 189—199.
10. Smith J. W., Steiner I. L., Parker C. W. Human lymphocyte metabolism. Effects on cyclic and noncyclic nucleotides on stimulation by Phytohemagglutinin // J. Clin. Invest.—1971.—50, N 5.—P. 442—449.
11. Watson J. The nature of the signals required for the induction of antibody synthesis // The JCN—UCXA Symp. Mol. Biol.—New York; London, 1974.—P. 511—532.
12. Whittreid J. F. The possible mediation by cyclic AMP on the stimulation of thymocyte // Biol. Med.—1971.—137, N 3.—P. 453—457.

Киев. ин-т усовершенствования врачей МЗ СССР

Поступила 23.08.84

УДК 616.011.04

Б. Е. Есипенко, Н. В. Марсакова

## ОБМЕН ЙОДА В ОРГАНАХ И ТКАНЯХ БЕЛЫХ КРЫС В ПЕРИОД РОСТА

Значение йода, как жизненно необходимого микроэлемента, описано в большом числе работ. Его содержание в организме определяет функциональное состояние щитовидной железы [3—5, 10, 12, 19]. Йод, входя в состав тиреоглобулинов, влияет на процессы роста и формирования организма, на активность некоторых ферментов, обмен белков, жиров, углеводов, минеральных веществ, продуктивность и плодовитость сельскохозяйственных животных [1, 2, 9, 14—17].

Однако обмен йода в организме недостаточно изучен. Информация по этому вопросу ограничивается результатами определений concentra-



ции общего йода (ОИ) и связанного белком йода (СБЙ) в ткани щитовидной железы, в крови и моче. Отсутствует представление о балансе йода в органах и тканях, о причинно-следственных отношениях различных звеньев обмена этого микроэлемента. Кроме того, к категории относительно значимых можно отнести фактические результаты многих исследований, проведенных без учета йода в продуктах питания животных, при несбалансированном рационе.

Мы изучали динамику концентрации и содержания йода в органах и тканях белых крыс в процессе их роста. Предусматривалась возможность установления значения различных тканей в обмене йода в организме, а также связи между показателями обмена йода в тканях и увеличением их массы в процессе роста животных.

### Методика

При проведении работы использовали 164 половозрелых крыс-самцов линии Вистар массой тела в начале опыта 200 г. Животных содержали на полноценной искусственной диете, рекомендованной Институтом питания АМН СССР [8], что обеспечивало надлежащую калорийность и идентичный пищевой фон на протяжении 2,5-месячного опыта. Органы и ткани брали на исследование на 1-, 15-, 25-, 35-, 45-, 55- и 75-е сутки. По описанным ранее методам определяли концентрацию ОИ [11], СБЙ [13], а неорганического йода (НИ) — как разность между ОИ и СБЙ. В период роста животных оценивали функциональное состояние щитовидной железы и уровень обмена йода в тканях по интенсивности поглощения и выведения  $^{131}\text{I}$ , доза введения которого под кожу верхней поверхности бедра составляла 1 мКи. Массу тела и щитовидной железы определяли взвешиванием, а других тканей расчетным способом на основании экспериментально установленной регрессионной зависимости между массой тела и массой тканей [6].

### Результаты и их обсуждение

Полученные результаты указывают на значительные различия концентрации ОИ и СБЙ в тканях крыс. Наиболее высокое значение концентрации ОИ (49,05 мг/100 г) определено в 1-е сутки (контрольные) исследования в ткани щитовидной железы. Концентрация ОИ в этой железе почти в 3 500 раз выше, чем в шерсти:  $(14,2 \pm 1,8)$  мкг/100 г и в 5 300 раз, по сравнению с кровью:  $(9,2 \pm 0,2)$  мкг/100 г. Значение этого показателя обмена йода в наших опытах выше, чем в исследованиях одних авторов [7, 18, 20], и ниже, чем других [5].

При характеристике различий концентрации йода в исследуемых тканях логично, по нашему мнению, принять за точку отсчета концентрацию йода в крови, обеспечивающую связь между органами и тканями организма. В 1,5 раза выше, чем в крови, концентрация ОИ в шерсти животных, которую считают своеобразной, депонирующей йод, тканью [14]. В остальных тканях концентрация ОИ ниже, чем в крови. А именно: в тканях печени на 23,7 %, почек, селезенки и сердечной мышцы на 36,0 и скелетных мышц на 51,0 (табл. 1, рис. 1).

Различия концентраций ОИ в тканях в основном обусловлены различиями концентрации в них связанного белком йода, который в тканях скелетных мышц, сердца, почек и селезенки составляет около 70 %, а в ткани печени — 85 % общего содержания йода. В данном случае концентрация СБЙ в ткани печени ниже лишь на 15 %, ткани почек, селезенки и сердца — на 45, а в ткани скелетных мышц — на 58 %, чем в крови.

Несколько иное соотношение значений концентрации НИ в крови и других тканях. Этот показатель в тканях селезенки, почки и сердца лишь на 3,7, 6,5 и 8,4 % соответственно ниже, чем в крови. В мышечной ткани концентрация НИ ниже, чем в крови, на 25,1 %, а в ткани печени на 51,1.

Изучение тканевого обмена йода в период роста проводилось, как указывалось выше, в течение 2,5 мес. За этот период времени масса



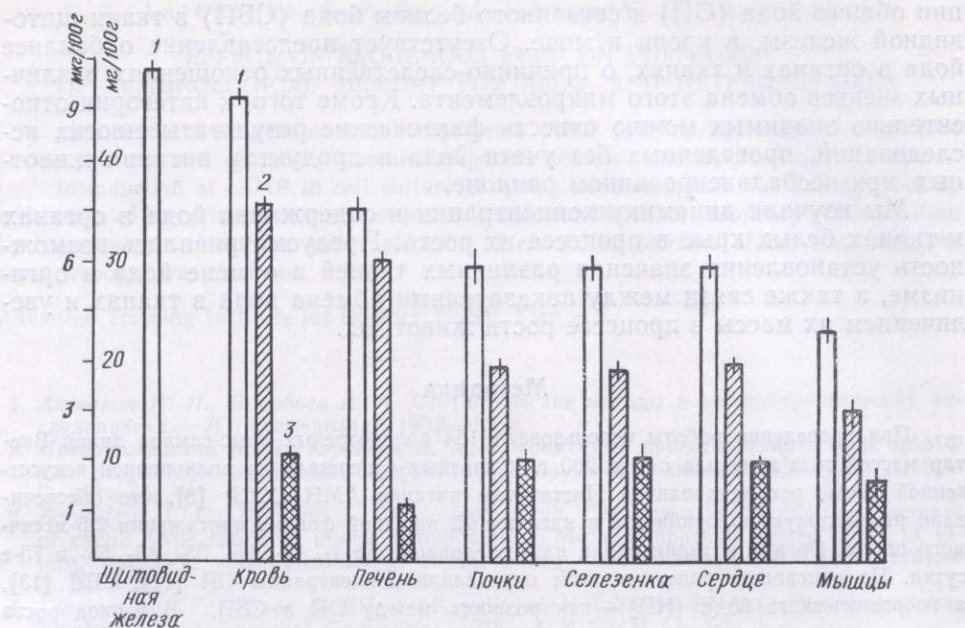


Рис. 1. Концентрация ОИ (1), СБИ (2) и НИ (3) в крови и тканях крыс.

Таблица 1. Концентрация общего йода (ОИ), связанного белком йода (СБИ) и неорганического йода (НИ) в крови и тканях крыс (n=14)

| Показатель | Щитовидная железа | Кровь   | Печень  | Почки   | Селезенка | Скелетные мышцы | Сердце  |
|------------|-------------------|---------|---------|---------|-----------|-----------------|---------|
| 1-е сутки  |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 49,0±0,9          | 9,2±0,2 | 7,0±0,2 | 5,9±0,4 | 5,9±0,2   | 4,6±0,3         | 5,9±0,2 |
| СБИ        |                   | 7,1±0,2 | 6,0±0,2 | 3,9±0,2 | 3,8±0,1   | 3,0±0,3         | 4,0±0,2 |
| НИ         |                   | 2,2±0,2 | 1,0±0,1 | 2,0±0,3 | 2,1±0,3   | 1,6±0,3         | 2,0±0,1 |
| 15-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 47,9±0,6          | 8,8±2,4 | 6,8±0,3 | 6,1±0,3 | 5,8±0,2   | 4,5±0,2         | 5,4±0,2 |
| СБИ        |                   | 6,9±0,2 | 5,6±0,4 | 3,9±0,3 | 4,0±0,2   | 2,7±0,2         | 3,7±0,2 |
| НИ         |                   | 1,9±0,1 | 1,1±0,2 | 2,5±0,3 | 1,8±0,2   | 1,8±0,2         | 1,8±0,2 |
| 25-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 47,2±1,3          | 9,0±0,2 | 6,7±0,3 | 6,0±0,2 | 5,6±0,2   | 4,9±0,2         | 5,5±0,2 |
| СБИ        |                   | 6,8±0,2 | 5,5±0,2 | 3,8±0,2 | 3,7±0,1   | 3,0±0,1         | 3,7±0,1 |
| НИ         |                   | 2,2±0,1 | 1,1±0,2 | 2,2±0,1 | 1,9±0,3   | 1,9±0,2         | 1,8±0,3 |
| 35-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 47,9±0,7          | 9,1±0,2 | 6,6±0,6 | 5,8±0,2 | 5,6±0,2   | 4,6±1,5         | 5,3±0,3 |
| СБИ        |                   | 7,0±0,2 | 5,5±0,2 | 4,0±0,2 | 3,5±0,3   | 3,1±0,1         | 3,6±0,2 |
| НИ         |                   | 2,0±0,1 | 1,1±0,1 | 2,0±0,4 | 2,1±0,2   | 1,5±0,3         | 1,7±0,3 |
| 45-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 48,0±0,7          | 8,9±0,3 | 6,9±0,2 | 6,2±0,2 | 5,8±0,1   | 4,7±0,1         | 5,4±0,3 |
| СБИ        |                   | 6,8±0,3 | 5,6±0,2 | 4,1±0,1 | 3,7±0,1   | 3,2±0,1         | 3,7±0,2 |
| НИ         |                   | 2,1±0,1 | 1,3±0,2 | 2,1±0,2 | 2,1±0,1   | 1,5±0,2         | 1,7±0,2 |
| 55-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 48,5±0,8          | 8,8±0,2 | 7,1±0,2 | 6,0±0,2 | 5,7±0,2   | 5,2±0,2         | 5,6±0,3 |
| СБИ        |                   | 6,8±0,2 | 5,6±0,2 | 3,8±0,1 | 3,8±0,2   | 3,1±0,1         | 3,8±0,2 |
| НИ         |                   | 2,0±0,1 | 1,5±0,3 | 2,2±0,2 | 1,9±0,1   | 2,0±0,1         | 1,9±0,3 |
| 75-е сутки |                   |         |         |         |           |                 |         |
| ОИ         | 49,0±0,8          | 9,1±0,3 | 6,8±0,2 | 6,1±0,2 | 5,8±0,2   | 4,8±0,2         | 5,6±0,2 |
| СБИ        |                   | 6,9±0,2 | 5,6±0,2 | 4,0±0,1 | 3,9±0,2   | 3,1±0,1         | 3,9±0,1 |
| НИ         |                   | 2,2±0,1 | 1,2±0,1 | 2,1±0,2 | 1,9±0,7   | 1,7±0,2         | 1,8±0,2 |

Примечание. Значение концентрации йода в щитовидной железе — мг/100 г ткани, в остальных тканях — мкг/100 г ткани.



тела крыс увеличилась на 27,1 %, что указывает на оптимальность срока наблюдений, направленных на установление связи между ростом животных и обменом йода. Прирост массы органов и тканей, однако, существенно отличался (табл. 2). Несколько больше (на 33,1 %) увеличилась к 75-м суткам масса скелетных мышц, так же, как и масса тела, увеличилась масса почек (на 26,3 %) и объем крови (на 26,6 %), и менее значительно увеличилась масса селезенки (на 19,0 %) и щитовидной железы (на 9,0 %).

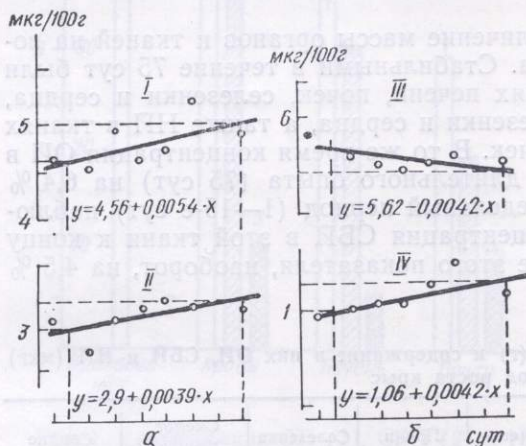
Неодинаково отразилось увеличение массы органов и тканей на показателях тканевого обмена йода. Стабильными в течение 75 сут были концентрация ОИ в крови, тканях печени, почек, селезенки и сердца, концентрация СБИ в тканях селезенки и сердца, а также НИ в тканях скелетных мышц, селезенки и почек. В то же время концентрация ОИ в ткани скелетных мышц в конце длительного опыта (75 сут) на 6,4 % была выше, чем в первый двухнедельный период (1—15-е сут) наблюдения. На 8,9 % повысилась концентрация СБИ в этой ткани к концу опыта, а в ткани печени значение этого показателя, наоборот, на 4,5 %

Таблица 2. Масса органов и тканей (г) и содержание в них ОИ, СБИ и НИ (мкг) в период роста крыс

| Показатель | Щитовидная железа | Кровь (мл) | Печень | Почки | Селезенка | Скелет мышцы | Сердце |
|------------|-------------------|------------|--------|-------|-----------|--------------|--------|
| 1-е сутки  |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0133            | 15,8       | 6,2    | 1,56  | 0,79      | 101,9        | 0,89   |
| ОИ         | 6,52              | 1,46       | 0,44   | 0,092 | 0,047     | 4,70         | 0,053  |
| СБИ        |                   | 1,12       | 0,37   | 0,061 | 0,030     | 3,06         | 0,035  |
| НИ         |                   | 0,34       | 0,065  | 0,031 | 0,016     | 1,64         | 0,018  |
| 15-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0135            | 15,7       | 6,2    | 1,56  | 0,79      | 101,7        | 0,88   |
| ОИ         | 6,47              | 1,39       | 0,42   | 0,095 | 0,046     | 4,59         | 0,048  |
| СБИ        |                   | 1,09       | 0,35   | 0,061 | 0,032     | 2,76         | 0,032  |
| НИ         |                   | 0,30       | 0,069  | 0,039 | 0,014     | 1,83         | 0,015  |
| 25-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0136            | 15,7       | 6,2    | 1,56  | 0,79      | 101,5        | 0,88   |
| ОИ         | 6,43              | 1,42       | 0,41   | 0,094 | 0,044     | 4,96         | 0,048  |
| СБИ        |                   | 1,08       | 0,34   | 0,059 | 0,029     | 3,03         | 0,032  |
| НИ         |                   | 0,34       | 0,071  | 0,034 | 0,015     | 1,93         | 0,016  |
| 35-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0137            | 16,8       | 6,5    | 1,66  | 0,83      | 109,9        | 0,91   |
| ОИ         | 6,54              | 1,53       | 0,43   | 0,097 | 0,047     | 5,04         | 0,049  |
| СБИ        |                   | 1,18       | 0,36   | 0,066 | 0,029     | 3,43         | 0,033  |
| НИ         |                   | 0,34       | 0,073  | 0,033 | 0,017     | 1,62         | 0,016  |
| 45-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0137            | 18,2       | 6,9    | 1,78  | 0,87      | 119,8        | 0,95   |
| ОИ         | 6,53              | 1,62       | 0,47   | 0,110 | 0,050     | 5,63         | 0,052  |
| СБИ        |                   | 1,23       | 0,38   | 0,073 | 0,032     | 3,82         | 0,035  |
| НИ         |                   | 0,39       | 0,090  | 0,037 | 0,018     | 1,81         | 0,016  |
| 55-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0141            | 19,0       | 7,1    | 1,86  | 0,90      | 126,1        | 0,97   |
| ОИ         | 6,82              | 1,67       | 0,51   | 0,112 | 0,051     | 6,54         | 0,055  |
| СБИ        |                   | 1,29       | 0,40   | 0,072 | 0,034     | 3,96         | 0,037  |
| НИ         |                   | 0,38       | 0,108  | 0,040 | 0,017     | 2,59         | 0,018  |
| 75-е сутки |                   |            |        |       |           |              |        |
| Масса      | 0,0145            | 20,0       | 7,5    | 1,97  | 0,94      | 135,6        | 1,00   |
| ОИ         | 7,10              | 1,84       | 0,51   | 0,120 | 0,055     | 6,58         | 0,058  |
| СБИ        |                   | 1,39       | 0,42   | 0,079 | 0,036     | 4,22         | 0,039  |
| НИ         |                   | 0,44       | 0,092  | 0,041 | 0,018     | 2,36         | 0,018  |



понижилось. Существенно (на 13,0 %) увеличилась к концу опыта концентрация НИ в ткани печени. Закономерный характер изменений концентраций ОИ и СБИ в мышечной ткани и СБИ и НИ в ткани печени подтверждают результаты корреляционно-регрессионного анализа (рис. 2). Зависимость концентраций йода от времени (длительности) проведения опыта характеризуется коэффициентами корреляции высокой достоверности. Так, коэффициенты корреляции этих двух величин



для ОИ и СБИ в мышечной ткани составляют  $+0,58$  ( $P < 0,05$ ) и  $+0,61$  ( $P < 0,02$ ) соответственно, для СБИ в ткани печени  $-0,56$  ( $P < 0,05$ ) и для НИ в этой же ткани  $+0,65$  ( $P < 0,02$ ).

Понижение значений концентрации СБИ в крови ( $r = -0,47$ ;  $P < 0,1$ ), их повышение в ткани почек ( $r = +0,43$ ;

Рис. 2. Изменение концентрации ОИ (I), СБИ (II) в скелетных мышцах (а) и СБИ (III), НИ (IV) в ткани печени во время роста (б).

$P < 0,2$ ), а также понижение значений концентраций НИ в ткани сердечной мышцы ( $r = -0,46$ ;  $P < 0,1$ ) мы рассматриваем как тенденцию к изменениям показателей обмена йода в период роста.

Стабильность концентрации йода в тканях в период роста животных, ее повышение и понижение обусловлены изменениями массы тканей и содержания в них йода, соотношением этих изменений. Из приведенных в табл. 2 данных видно, что в этот период прирост массы органов и тканей и содержание в них ОИ, СБИ и НИ существенно не отличается, чем и определяется высокая стабильность концентрации общего йода и его фракций в тканях. Так, масса щитовидной железы к концу опыта (75-е сутки) увеличивается по сравнению с начальным периодом наблюдений (1—15-е сутки) на 8,2 %, содержание ОИ в этой железе повышается на 9,3 % и концентрация йода в ткани этой железы почти не изменяется (48,5 и 49,0 мг/100 г соответственно). Аналогичны изменения в период роста животных для массы их тканей и органов, содержания в них ОИ и его концентрации, в частности для селезенки (19,0; 18,3 и  $-0,8$  % соответственно), для сердца (13,0; 14,8 и  $+0,9$  % соответственно), для крови (27,0; 29,1 и  $+1,0$  % соответственно), для почек (26,3; 28,3 и  $+1,7$  % соответственно) и для печени (21,0; 18,6 и  $-1,4$  % соответственно). Заметные различия изменений массы скелетных мышц (33,2 %) и содержания в них ОИ (41,7 %) и, как следствие, на 5,5 % выше концентрация ОИ в этой ткани на 75-е сутки наблюдения.

Одинаков прирост массы сердечной мышцы, селезенки, крови и почек и содержания в них СБИ, в результате чего концентрация этой фракции йода в период роста животных стабильна (см. табл. 1, 2; рис. 3). Для крови изменения этих показателей составляют 27,0; 25,8 и  $-1,0$  % для сердца — 13,0; 16,4 и 1,8, для селезенки — 19,0; 16,1 и  $-2,2$ , для почек 26,3; 29,5 и 3,1. В то же время в ткани скелетных мышц и печени обнаружены иные отношения этих показателей. Использование способа скользящей средней (рис. 3, 4) и регрессионного метода позволило показать достоверное превышение прироста содержания СБИ в скелетных мышцах над увеличением их массы и более высокую концентрацию СБИ в этой ткани в период роста животных. Коэффициенты регрессии зависимости массы мышц, содержания в них СБИ и его концентрации от времени (длительности) наблюдения составляют  $+0,51 \pm$



$\pm 0,05$  ( $P < 0,001$ ),  $+0,70 \pm 0,08$  ( $P < 0,001$ ) и  $+0,14 \pm 0,05$  ( $P < 0,05$ ) соответственно, что свидетельствует об увеличении массы мышц за каждые 10 сут опыта на 5,1 %, содержания в них СБЙ на 7,0 концентрации этой фракции йода на 1,4.

Иной характер связи этих показателей при наблюдении за печенью крыс. В данном случае более значительный прирост массы этого органа ( $+0,32 \% \pm 0,05 \%$ ,  $P < 0,001$ ) по сравнению с увеличением в нем содер-

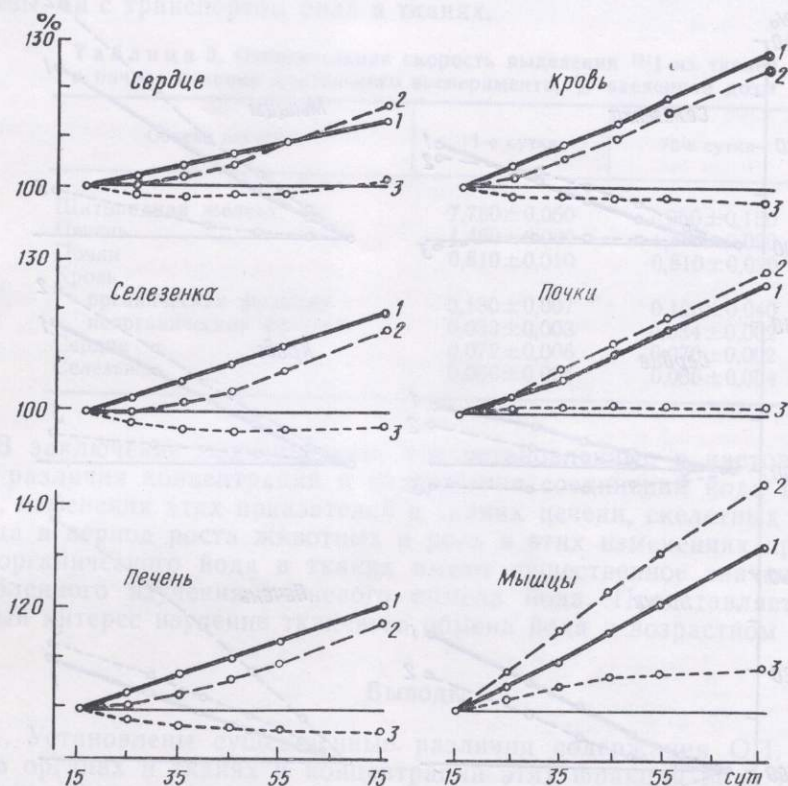


Рис. 3. Степень изменений массы (1) органов и тканей, содержания (2) и концентрации (3) СБЙ в них во время роста крыс.

жания СБЙ ( $+0,25 \% \pm 0,06 \%$ ,  $P < 0,001$ ) обусловил понижение концентрации СБЙ, в ткани печени в процессе роста в среднем за каждые 10 сут опыта на 0,7 % ( $-0,7 \% \pm 0,03 \%$ ,  $P < 0,05$ ).

Стабильна в процессе роста крыс концентрация НИ в тканях большинства органов (см. табл. 1). Различия изменений массы органов и тканей и содержания в них НИ в этих условиях невелики и, как следствие, повышение и понижение концентрации этой фракции йода в тканях незначительны. Коэффициенты регрессии изучаемой зависимости составляют для ткани селезенки  $\pm 0,007 \% \pm 0,77$  ( $P > 0,5$ ), для крови —  $+0,051 \% \pm 0,061 \%$  ( $P < 0,5$ ), для почек —  $-0,75 \% \pm 0,89 \%$  ( $P < 0,5$ ), для скелетных мышц —  $+0,088 \% \pm 0,141 \%$  ( $P > 0,5$ ), что говорит об отсутствии изменений концентрации НИ в этих тканях при увеличении их массы в период роста животных.

Исключение в данном случае — ткани сердца и печени. По данным регрессионного анализа за каждые 10 сут опыта содержание НИ в сердечной мышце увеличивается на 1,02 %, а прирост массы этого органа за этот же период составляет 2,01 %, вследствие чего концентрация НИ в ткани сердца закономерно понижается на 0,9 % ( $-0,091 \% \pm 0,051 \%$ ;  $P < 0,1$ ). Более значительно отражается рост животных на показателях обмена неорганического йода в печени. При приросте массы печени за 10 сут на 3,2 %, содержание НИ в ней увеличивается на 7,8 %, а концентрация НИ — на 3,9 % ( $+0,39 \% \pm 0,13 \%$ ,  $P < 0,02$ ).



При дальнейшем анализе фактических данных проведенного исследования мы использовали показатели соотношения СБЙ и НИ в тканях изучаемых органов, что позволило, в частности, получить определенные указания на причины обнаруженных закономерных изменений обмена йода в печени. Установлено, что в отличие от постоянного отношения СБЙ/НИ в период роста крыс в скелетных мышцах ( $1,79 \pm 0,10$ ), почках ( $1,83 \pm 0,07$ ), селезенке ( $1,92 \pm 0,08$ ) и крови ( $3,32 \pm 0,08$ ), отношение

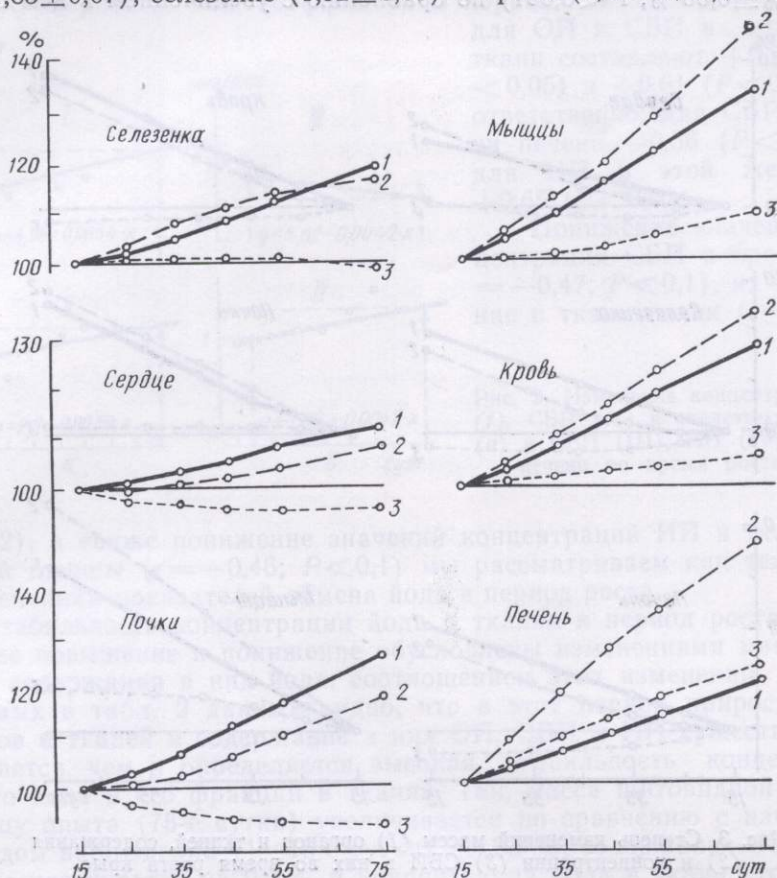


Рис. 4. Степень изменений массы (1) органов и тканей, содержания (2) и концентрации (3) НИ в них во время роста крыс.

этих фракций общего йода в печени с 1-х по 75-е сутки опыта закономерно (с 6,0 до 4,7) понижается ( $P = -0,28 \pm 0,06$ ;  $P < 0,001$ ). Понижение СБЙ/НИ в печени связано с уменьшением концентрации СБЙ и увеличением концентрации НИ в этом органе (см. табл. 1).

Известно, что тиреоидные гормоны, попадая в кровь, связываются с белками и доставляются к органам и тканям, где происходит дальнейшее их превращение в промежуточные метаболиты и дейодизация [4, 9, 16]. Приведенные нами данные, указывающие на то, что в период роста крыс при содержании их на стандартном пищевом рационе происходит уменьшение СБЙ и увеличение НИ в печени и, как следствие, уменьшение отношения СБЙ/НИ, можно объяснить исходя из приведенного выше положения, т. е. более интенсивными превращениями органического йода в этих условиях. Менее ясны причины обнаруженного нами (хотя и незначительного, но закономерного) увеличения в период роста крыс отношения СБЙ/НИ в сердечной мышце, а именно: с 2,00 до 2,17 ( $P = +0,00017 \pm 0,00007$ ;  $P < 0,05$ ). Вероятно, наряду с обеспечением тканей соединениями йода, содержание его фракций в значительной мере зависит от скорости расщепления СБЙ в тканях.

Не ослабел интерес к вопросу о роли щитовидной железы в тканевом обмене йода, а также его транспорта в тканях в период роста



животных. Это явилось основанием для проведения экспериментов и использования  $^{131}\text{I}$  (см. табл. 3).

Однако, как показали результаты этих опытов, интенсивность выведения  $^{131}\text{I}$  из органов и тканей на 1-е и 75-е сутки опыта была почти одинакова. Эти данные дают основание считать, что обнаруженные нами изменения показателей тканевого обмена йода в условиях нашего эксперимента не связаны ни с функциональным состоянием щитовидной железы, ни с транспортом йода в тканях.

Таблица 3. Относительная скорость выделения  $^{131}\text{I}$  из тканей в начале и конце длительного эксперимента, % введенной дозы

| Объект изучения        | 1-е сутки         | 75-е сутки        |
|------------------------|-------------------|-------------------|
| Щитовидная железа      | $7,780 \pm 0,050$ | $7,950 \pm 0,150$ |
| Печень                 | $1,460 \pm 0,030$ | $1,440 \pm 0,020$ |
| Почки                  | $0,810 \pm 0,010$ | $0,810 \pm 0,020$ |
| Кровь                  |                   |                   |
| органическая фракция   | $0,130 \pm 0,007$ | $0,120 \pm 0,040$ |
| неорганическая фракция | $0,033 \pm 0,003$ | $0,034 \pm 0,002$ |
| Сердце                 | $0,072 \pm 0,006$ | $0,070 \pm 0,002$ |
| Селезенка              | $0,056 \pm 0,006$ | $0,056 \pm 0,004$ |

В заключение подчеркиваем, что установленные в настоящей работе различия концентрации и содержания соединений йода в тканях крыс, изменения этих показателей в тканях печени, скелетных мышц и сердца в период роста животных и роль в этих изменениях превращений органического йода в тканях имеют существенное значение для углубленного изучения тканевого обмена йода. Представляет несомненный интерес изучение тканевого обмена йода в возрастном аспекте.

### Выводы

1. Установлены существенные различия содержания ОИ, СБИ и НИ в органах и тканях и концентрации этих фракций йода в тканях интактных крыс.
2. В период роста крыс при существенном увеличении массы органов и тканей концентрация СБИ и НИ в тканях (за исключением тканей печени, скелетных мышц и сердца) поддерживается стабильной.
3. Концентрация СБИ в ткани скелетных мышц и НИ в ткани печени в процессе роста крыс повышается, а концентрация СБИ в ткани печени и НИ в ткани сердца понижается.
4. Уменьшение значений отношения СБИ/НИ в ткани печени, как следствие понижения концентрации СБИ и повышения концентрации НИ, а также стабильность скорости выведения  $^{131}\text{I}$  из этой ткани в период роста крыс указывает на то, что основная причина изменений концентрации фракций йода в ткани печени — интенсивное расщепление СБИ в этой ткани за время роста животных.

В. Е. Esipenko, N. V. Marsakova

### IODINE METABOLISM IN ORGANS AND TISSUES OF ALBINO RATS IN THE PERIOD OF GROWTH

A concentration of the total iodine (TI), protein-bound iodine (PBI) and inorganic iodine (II) is determined in rats kept on a sound artificial diet after 1 day, 15, 25, 35, 45, 55 and 75 days. Considerable differences in concentration of TI, PBI and II in tissues and in the amount of these iodine fractions in tissues and organs are observed. It is established that alongside with retention of the constant iodine concentration in the course of its metabolism in blood, spleen and kidneys in the period of the rats' growth with an increase of the weight of organs and tissues by 9-33% for 2.5



month regular variations of iodine metabolism take place in skeletal muscles, in the liver and heart (an increase of PBI in tissues of skeletal muscles and II in liver tissues, a decrease of PBI in liver tissue and II in heart tissue). Experimental (application of  $^{131}\text{I}$ ) and theoretical analysis of these data show that the processes of PBI transformation in tissues play the main role in the revealed variations of tissue metabolism of iodine in the period of the animals' growth.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

1. Беренштейн Ф. Я. Микроэлементы в физиологии и патологии животных.— Минск: Урожай, 1966.—195 с.
2. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека.— М.: Высш. шк., 1960.—542 с.
3. Волков А. Н., Газымов М. М. Заболевания щитовидной железы и их лечение.— Чебоксары: Чуваш. кн. изд-во, 1981.—133 с.
4. Гроллман А. Клиническая эндокринология и ее физиологические основы.— М.: Медицина, 1969.—512 с.
5. Демко Е. Б. Влияние нарушенного соотношения некоторых микроэлементов (йода, меди, кобальта и марганца) на щитовидную железу на фоне оптимального и несбалансированного питания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Смоленск, 1972.—36 с.
6. Есипенко Б. Е. Физиологическое действие минеральной воды «Нафтуся».— Киев: Наук. думка, 1981.—216 с.
7. Замарин Л. Г., Лось Л. И., Пятницкий Л. К. Содержание некоторых микроэлементов в щитовидной железе крупного рогатого скота в норме и при эндемическом зобе // Науч. докл. высш. шк., Саратов.— 1966.—3—С. 76—79.
8. Инструкция для приготовления основной диеты для крыс.— М.: Б. и., 1952.—13 с.
9. Ковальский В. В. Биологическая роль йода // Биологическая роль йода.— М.: Колос, 1972.—С. 3—32.
10. Ковалев М. М., Роднянский Б. Б. Эндемический зоб на Украине.— Киев: Здоров'я, 1963.—133 с.
11. Лапин Л. Н., Риш М. А., Бен-Утаяева Г. С. Йод в почвах и растениях Веваршанского района и новый фотометрический метод его определения // Тр. ин-та каракулеводства.—1959.—№ 9.—С. 149—150.
12. Николаев О. В. Эндемический зоб.— М.: Медгиз, 1955.—258 с.
13. Милаева С. В., Самохин В. Т., Башкеев Е. Д., Фомичев Ю. П. Методика определения органического йода // Ветеринария.—1970.—№ 6.—С. 97.
14. Силантьева В. Д. Влияние йода в комплексе микроэлементов (кобальт, медь, цинк) на некоторые биохимические показатели и продуктивность молодняка крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Ульяновск, 1975.—26 с.
15. Смирнова Е. И. Значение йодной подкормки для воспроизводительной функции коров // Животноводство.—1965.—№ 1.—С. 64—66.
16. Таракулов Я. Х. Обмен йода и тиреоидные гормоны.— Ташкент: Изд-во АН УзССР, 1959.—168 с.
17. Таракулов Я. Х. Биосинтез и механизм действия гормонов щитовидной железы // Тез. докл. II Всесоюз. биохим. съезда. Ташкент, окт. 1969.—С. 140.
18. Турецкая Э. С. Некоторые данные о щитовидных железах человека в районе зобной эндемии // Сб. работ Львов. ин-та эпидемиологии, микробиологии и гигиены.—1957.—Вып. 2.—С. 121—128.
19. Хакимова А. М., Юнцова А. Н. Эндемический зоб и его профилактика.— Казань: Татар. кн. изд-во, 1979.—79 с.
20. Elmer W. Fiziologia i patologia przemianu iodu.— Krakow, 1936.—178 p.

Ин-т физиологии Киев. ун-та, им. Т. Г. Шевченко;  
Пед. ин-т г. Ульяновска

Поступила 03.39.85

УДК 612.015.31+616.314—008].001.5

В. К. Григоренко, П. П. Бачинский, С. С. Богдан

## ИЗМЕНЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА КОСТНОЙ ТКАНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ИЗБЫТОЧНОМ ПОСТУПЛЕНИИ ФТОРА В ОРГАНИЗМ

Результаты исследований последних 10 лет показали новую роль натрия, калия, кальция и магния в обеспечении физиологических функций организма. Кальций рассматривается как второй (после ц-АМФ)



универсальный внутриклеточный регулятор многих процессов обмена [5]. Влиянию фтора на обмен кальция посвящено значительное число публикаций, например, [1, 11]. Однако в литературе, затрагивающей взаимосвязь минерального обмена с поступающим в организм фтором, имеются лишь единичные работы по натрию, калию и магнию [10]. Исследования влияния фтора на обмен кальция, магния, натрия и калия — важных регуляторов ферментативных и физиологических процессов — необходимы для обоснованного решения вопросов фторирования питьевой воды.

Настоящая работа — продолжение ранее начатых нами исследований по выяснению влияния избыточного количества фтора на обмен электролитов в организме [2].

### Методика

Опыты проведены на 36 белых крысах-самцах, которые находились на обычном рационе вивария. Начиная с полуторамесячного возраста животным опытной группы (18 крыс) в корм добавляли фтористый натрий (20 мг/кг), корректируя его содержание в зависимости от прироста массы животного. По истечении шестимесячного срока у животных под тиопенталовым наркозом брали кровь из сердца и после декапитации извлекали резцы, челюстную и бедренную кости. Исследуемые кости и зубы сушили при комнатной температуре до постоянной массы. Механическую прочность бедренной кости определяли на тензиометре для биологических тканей [3] методом поперечного динамического нагружения в области диафиза на равном расстоянии от эпифизов.

Для исследования минерального состава точные навески изучаемого объекта сжигали в муфельной печи при температуре 540 °С в течение 48 ч [10]. Золу растворяли в концентрированной HCl и после соответствующего разведения в растворах определяли кальций, магний, натрий, калий и фосфор. В качестве восстановителя при определении фосфора использовали раствор двухвалентного олова с аскорбиновой кислотой [8]. Натрий и калий определяли на пламенном фотометре. Кальций и магний в минерализате и в крови определяли с помощью унифицированных методик, наборов растворов фирмы Био-Ла-Тест (Чехословакия) с конечным определением экстинкций на спектрофотометре СФ-4А. Активность щелочной фосфатазы сыворотки крови определяли по методу Бодански [6].

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики на микро-ЭВМ «Электроника БЗ-34» с вычислением критерия Стьюдента. Достоверными считали различия при  $P < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Длительное поступление избыточного фтора с пищей вызывает у крыс снижение концентрации (ммоль/л) кальция в сыворотке крови с  $2,76 \pm 0,07$  — в контроле, до  $2,39 \pm 0,06$  — в опыте (табл. 1). Это снижение небольшое, но статистически достоверное ( $P < 0,002$ ) и согласуется с данными других авторов. Более существенно ( $\sim 20\%$  исходного значения) — снижение концентрации (ммоль/л) магния с  $0,670 \pm 0,015$  до  $0,540 \pm 0,008$  ( $P < 0,001$ ).

Концентрация этих катионов в крови относится к гомеостатическим параметрам, контролируемым нейрогуморальной системой. Отмеченные в опыте изменения этих параметров, вероятно, отражают существенные метаболические сдвиги, происходящие в организме. Учитывая то обстоятельство, что фтор — жесткий лиганд по отношению к кальцию и магнию [1] и образует с ними плохо растворимые соединения, первоначально можно было предположить, что установленное снижение их концентраций в крови происходит вследствие усиленного отложения этих катионов в их депо — костях. Однако в результате проведенных исследований получены данные, обратные ожидаемым.

Избыточное поступление фтора в организм привело к деминерализации костной ткани (табл. 2). Удельное количество (мкмоль/г) кальция уменьшалось в исследуемых диафизе бедренной кости до  $4700 \pm 70$  ( $5320 \pm 80$  в контроле), челюстной кости —  $2300 \pm 65$  ( $2800 \pm 62$  в



Т а б л и ц а 1. Изменение концентрации кальция, магния и активности щелочной фосфатазы (по Pi) сыворотки крови белых крыс при избыточном поступлении фтора в организм животных (20 мг NaF/1 кг массы)

| Статистический показатель при $n=12$ | Концентрация, ммоль/л |                  | Активность, (ммоль/мл) · ч <sup>-1</sup> |
|--------------------------------------|-----------------------|------------------|------------------------------------------|
|                                      | кальция               | магния           | фосфатазы                                |
| $M \pm m$                            |                       |                  |                                          |
| контроль                             | $2,76 \pm 0,07$       | $0,67 \pm 0,015$ | $3,95 \pm 0,08$                          |
| опыт                                 | $2,39 \pm 0,06$       | $0,54 \pm 0,008$ | $4,78 \pm 0,11$                          |
| P                                    | $<0,002$              | $<0,001$         | $<0,001$                                 |

Т а б л и ц а 2. Изменение минерального состава костной ткани белых крыс при избыточном поступлении фтора в организм животных (20 мг NaF/1 кг массы)

| Статистический показатель при $n=12$ | Удельное количество, ммоль/г |              |               |               |                |
|--------------------------------------|------------------------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
|                                      | натрия                       | калия        | магния        | кальция       | фосфора        |
| Диафиз бедра                         |                              |              |               |               |                |
| $M \pm m$                            |                              |              |               |               |                |
| контроль                             | $351 \pm 3$                  | $41 \pm 2$   | $129 \pm 3,7$ | $5320 \pm 80$ | $3130 \pm 30$  |
| опыт                                 | $392 \pm 5,2$                | $51 \pm 3,2$ | $106 \pm 3,7$ | $4700 \pm 70$ | $3190 \pm 97$  |
| P                                    | $<0,001$                     | $<0,02$      | $<0,001$      | $<0,001$      | $<0,5$         |
| Челюсть                              |                              |              |               |               |                |
| $M \pm m$                            |                              |              |               |               |                |
| контроль                             | $339 \pm 5,2$                | $49 \pm 1,8$ | $180 \pm 2,9$ | $2800 \pm 62$ | $1840 \pm 81$  |
| опыт                                 | $388 \pm 4,3$                | $56 \pm 1,3$ | $133 \pm 4,6$ | $2300 \pm 65$ | $1840 \pm 84$  |
| P                                    | $<0,001$                     | $<0,005$     | $<0,001$      | $<0,001$      | $>0,9$         |
| Зубы (резцы)                         |                              |              |               |               |                |
| $M \pm m$                            |                              |              |               |               |                |
| контроль                             | $352 \pm 3$                  | $74 \pm 1,9$ | $353 \pm 5,0$ | $6860 \pm 97$ | $4520 \pm 110$ |
| опыт                                 | $404 \pm 3,9$                | $87 \pm 1,5$ | $216 \pm 4,6$ | $6320 \pm 65$ | $4550 \pm 100$ |
| P                                    | $<0,001$                     | $<0,001$     | $<0,001$      | $<0,001$      | $>0,8$         |

контроле), резцах —  $6320 \pm 65$  ( $6860 \pm 97$  в контроле).  $P < 0,001$  во всех трех объектах исследования. Удельное количество магния также уменьшалось в исследуемых диафизе бедренной кости до  $106 \pm 3,7$  ( $129 \pm 0,7$  в контроле), кости челюсти —  $133 \pm 4,6$  ( $180 \pm 2,9$  в контроле), резцах —  $216 \pm 4,6$  ( $353 \pm 5$  в контроле). В то же время в наших исследованиях не выявлены (в полном соответствии с данными других авторов) различия по удельному количеству фосфора: бедренная кость —  $3130 \pm 30$  (контроль),  $3190 \pm 97$  (опыт); кость челюсти —  $1840 \pm 81$  (контроль),  $1840 \pm 84$  (опыт); резцы —  $4590 \pm 110$  (контроль),  $4550 \pm 100$  (опыт). Проведенное нами определение щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ммоль  $P_i$ /мл за 1 ч) выявило достоверное увеличение этого показателя у животных опытной группы:  $4,78 \pm 0,11$  — опыт и  $3,95 \pm 0,08$  — контроль (см. рис. 1). Известно, что изменения кальциевого обмена при некоторых костных патологиях связаны с пролиферацией остеобластов и проявляются в росте активности щелочной фосфатазы крови [6].

Уменьшение в костной ткани кальция и магния сопровождается одновременно увеличением в ее составе, вероятно, легкорастворимых соединений натрия, калия. Отмечается увеличение удельного (ммоль/г) содержания натрия в бедренной кости с  $351 \pm 3$  (контроль) до  $392 \pm 5,2$



(опыт) в челюстной кости с  $339 \pm 5,2$  до  $338 \pm 4,3$ ; в резцах с  $352 \pm 3$  до  $404 \pm 3,9$  (соответственно: контроль—опыт). Изменение достоверно:  $P < 0,001$ . Удельное содержание калия возрастает в опыте по сравнению с контролем: в кости бедра с  $41 \pm 2$  до  $51 \pm 3,1$  в челюстной кости с  $49 \pm 1,8$  до  $56 \pm 1,3$ , в резцах с  $74 \pm 1,9$  до  $87 \pm 1,5$ . Возрастание статистически достоверно ( $P < 0,02$ ; 0,005; 0,001 соответственно). Можно предполагать, что увеличением содержания легкоподвижных в электрическом поле катионов натрия и калия, а не фиксированных в структуре гидроксипатита кальция и магния, объясняется резкое снижение омического сопротивления, вестибулярной поверхности фронтальных зубов при различных степенях флюороза [7].

У опытных животных визуально отмечена стертость и укороченность резцов. Статистическая обработка (получение  $M \pm m$ ) объективных данных инструментального определения механической прочности (кг/мм) диафиза бедренной кости на тензиометре выявила достоверное ( $P < 0,001$ ) существенное отличие контрольной и опытной групп. В опыте она составляет  $2,38 \pm 0,04$  кг/мм сечения, в контроле —  $2,76 \pm 0,06$ .

Увеличение ломкости костной ткани опытных животных может быть связано не только с изменившимся минеральным составом, но и с нарушением в ней синтеза кислых мукополисахаридов и коллагена, как утверждают некоторые авторы. Отмеченные в наших исследованиях изменения минерального состава костной ткани под влиянием избыточного поступления фтора в организм отражаются на ее структуре и механической прочности. Полученные результаты по кальцию в костной ткани, ее механической прочности и активности щелочной фосфатазы сыворотки крови согласуются с данными других авторов [9].

Рассматривая причины выявленных изменений, можно предполагать, что пусковым механизмом нарушения фосфорно-кальциевого обмена может быть первичный гипокальциемический эффект фтора, приводящий к вторичному гиперпаратиреозу [11—13]. Повышенная же концентрация паратгормона, как полагают некоторые авторы, стимулирует мобилизацию кальция из кости за счет периостеоцитарного остеолиза, который приводит к деминерализации и деструкции костной ткани.

Основные пути выведения кальция из организма при избыточном поступлении в него фтора — желудочно-кишечный тракт и почечные каналы. Было показано, что с калом выводится более 90 % кальция, поскольку происходит прямое ингибирование фтором всасывания этого катиона. Усугубляется нарушение минерального обмена еще и тем, что фтор вызывает полиурию [10] вследствие изменения в почках активности АТФаз и фосфатаз.

Исходя из результатов исследований, полученных нами и другими авторами, представляется логичным и оправданным применение для коррекции нарушений, вызванных фтором, определенного количества препаратов кальция и магния, которые хотя и не предотвращают развитие флюороза, но тем не менее в определенной мере облегчают клиническую картину его протекания [4, 14]. Фторирование питьевой воды, содержащей незначительное количество кальция и магния, может способствовать изменениям механохимических свойств костной ткани.

### Выводы

1. Длительное поступление в организм избыточного количества фтора приводит к снижению содержания Са, Mg и увеличению — Na, K в костной ткани.
2. Процесс частичной деминерализации за счет кальция и магния костной ткани при длительном избыточном поступлении фтора в организм сопровождается уменьшением ее механической прочности.
3. Избыточное поступление фтора в организм в течение длительного времени приводит к снижению в сыворотке крови концентрации кальция, магния и увеличению активности щелочной фосфатазы.



# CHANGES IN MECHANICAL PROPERTIES AND CHEMICAL COMPOSITION OF OSSEOUS TISSUES OF WHITE RATS DURING EXCESSIVE INCOME OF FLUORIDE INTO ORGANISM

The influence of a prolonged excessive income of fluoride into organism (NaF in dose of 20 mg/kg of weight) on mineral composition of osseous tissue and its mechanical solidity was studied in the experiments on white rats. As a result a decrease of calcium and magnesium content and an increase of sodium and potassium content in bones and teeth are observed.

Changes in mineral composition of bones are followed by a decrease of their mechanical solidity. It is shown that prolonged fluoride intoxication causes a decrease of magnesium and calcium concentration and an increase of alkaline phosphatase in blood serum.

Medical Stomatological Institute, Poltava

1. Ангеличи Р. Дж. Устойчивость координационных соединений // Неорганическая биохимия / Под ред. Г. Эйхгорна.— М.: Мир, 1978.— Т. 1.— С. 89—132.
2. Бачинський П. П., Григоренко В. К. Особливості трансмембранних потоків  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  та води в ентероцитах проксимального відділу тонкої кишки шуриг при навантаженні фторованими розчинами хлориду натрію та калію // Фізіол. журн.— 1977.— 23, № 1.— С. 71—77.
3. Богдан С. С. Тензиометр для биологических тканей // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1981.— 81, № 11.— С. 105—107.
4. Василенко В. Ф., Григоренко В. К. Влияние высокой концентрации фтора на эмаль зубов и пародонт белых крыс // Актуальные вопросы стоматологии: Тез. докл.— Полтава, 1981.— С. 56—58.
5. Држевецкая И. А., Држевецкий Ю. М. Роль кальция в секреции гормонов // Гормональная регуляция обмена кальция и секреторные процессы.— М., 1983.— С. 6—49.— (Итоги науки и техники. Физиология человека и животных / ВИНТИ; Т. 27).
6. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— С. 86—95.
7. Николишин А. К. Проявление флюороза на премолярах и молярах // Стоматология.— 1975.— 54, № 1.— С. 84—85.
8. Якушева И. А., Орлова Л. И. Метод определения активности аденозинтрифосфата в гемолизате эритроцитов крови человека // Лаб. дело.— 1970.— № 8.— С. 497—501.
9. Baylink D. T., Duane P. B., Farley S. M., Farley J. R. Monofluorophosphate physiology: the effects of fluoride on bone // Caries Res.— 1983.— 17, suppl. N 1.— P. 56—76.
10. Chang Jet-Oy, Pan M., Vernell T. The effect of fluoride on calcium absorption in rats // Nutr. Repts. Int.— 1977.— 16, N 5.— P. 539—547.
11. Franke J. A. New concept of the effect of fluorides on bone // Fluoride.— 1979.— 12, N 4.— P. 195—208.
12. Elsair J., Poey J., Reggabi M. et al. Effects de l'intoxication fluorose sabaigue du lapin sur les metabolismes fluore et phospho—calcique et sur la radiographie du squelette // Ibid.— 1978.— 11, N 2.— P. 101—103.
13. Elsair J., Merad R., Denine R. et al. Boron as a preventive antidote in acute and subacute fluoride intoxication in rabbits; its action on fluoride and calcium-phosphorus metabolism // Ibid.— 1980.— 13, N 3.— P. 129—138.
14. Put A. Doswiadczalna ocena plywu wegla w wapnia przebieg zatrucia fluorciem sodowym // Czas. stomat.— 1983.— 36, N 9.— S. 655—657.

Пол. мед. стомат. ин-т МЗ УССР

Поступила 03.12.84

УДК 616—005.1:612.22.02+612.235

М. М. Середенко, В. П. Пожаров, Т. Д. Миняйленко, Р. Ф. Беспальчая

## ОСОБЕННОСТИ ОКСИГЕНАЦИИ КРОВИ В ЛЕГКИХ ПРИ ОСТРОЙ ДОЗИРОВАННОЙ КРОВОПОТЕРЕ

Несмотря на большое число работ по исследованию влияния острой кровопотери на организм человека и животных [3, 4, 7, 9, 10, 16, 17 и др.] эта проблема по-прежнему привлекает внимание многих исследователей.



дователей, так как некоторые ее аспекты до сих пор остаются невыясненными. В частности, относительно мало изучены изменения внешнего дыхания и почти совсем не изучены особенности оксигенации крови в легких при острой кровопотере. Изучение транспорта респираторных газов на этапе воздух—кровь и оксигенации крови в легких при кровопотере позволило бы более детально охарактеризовать особенности развития и компенсации гипоксического состояния организма в этих условиях, что обусловило проведение данного исследования.

### Методика

Исследования выполнены на 55 наркотизированных (5 мг хлоралозы и 50 мг уретана на 100 г массы) белых лабораторных крысах-самцах, массой 150—250 г. Острую кровопотерю производили, выпуская у крыс 25—30 % объема циркулирующей крови (ОЦК) со скоростью 1 мл/мин в течение 3 мин. ОЦК определяли красящим методом с помощью краски Т-1 824 [5]. В 1-й серии опытов ОЦК не восполнялся, а во 2-й замещался кровезаменителем геоссеном, который был разработан и апробирован сотрудниками нашего института [12]. Частоту дыхания ( $f$ ), дыхательный объем ( $V_T$ ), минутный объем дыхания ( $\dot{V}_E$ ), потребление кислорода ( $\dot{V}_{O_2}$ ), выделение углекислого газа ( $\dot{V}_{CO_2}$ ), содержание кислорода и углекислого газа в выдыхаемом ( $F_E$ ) и альвеолярном ( $F_A$ ) воздухе регистрировали в исходном состоянии и непрерывно в течение 30 мин после кровопотери; напряжение кислорода ( $p_{O_2}$ ), углекислого газа ( $p_{CO_2}$ ), pH в артериальной (a) и смешанной венозной (v) крови, содержание в крови гемоглобина (Hb) и лактата ( $C_L$ ) определяли в исходном состоянии и каждые 5 мин после кровопотери. Показатели внешнего дыхания, содержание  $O_2$  и  $CO_2$  в альвеолярном и выдыхаемом воздухе определяли с помощью разработанной нами для этих целей установки, основные элементы которой — малоинерционный датчик давления и масспектрограф типа МХ-6202. Для учета инерционности масспектрографа его калибровка осуществлялась с частотой, соответствующей частоте дыхания животного в опыте. Напряжение  $O_2$  в крови определяли полярографическим методом с помощью электрода фирмы «Radiometer», напряжение  $CO_2$  и pH крови — микрометодом Astrup [14] на аппаратах «Corning» и «Radelkis», содержание гемоглобина — электрофотокolorиметрическим методом [2], содержание лактата — методом Barker, Summerson [15]. На основании данных, полученных с помощью аппаратуры, рассчитывались показатели кислородного режима организма [8]. Полученные данные обработаны методом математической статистики [6].

### Результаты и их обсуждение

Через 5—30 мин после кровопотери без замещения ОЦК кровезаменителем в ответ на выраженную тканевую гипоксию и ацидоз мы не наблюдали у крыс усиления легочной и альвеолярной вентиляции. Частота дыхания, дыхательный объем и минутный объем дыхания достоверно снижались (табл. 1). Такая реакция внешнего дыхания на гипоксическое воздействие и ацидоз не типична. В связи с этим возникают вопросы. Усугубляет ли снижение этих показателей вторичную тканевую гипоксию при кровопотере, ограничивая еще больше транспорт кислорода к тканям? Чем вызвано отсутствие компенсаторной реакции на возникновение тканевой гипоксии?

Для того, чтобы ответить на поставленные вопросы, рассмотрим, как влияет уменьшение альвеолярной вентиляции и изменение условий оксигенации крови в легких на переход кислорода из воздуха в кровь. С этой целью мы предлагаем метод оценки эффективности оксигенации крови в легких и ее соответствие кислородному запросу организма и факторов, определяющих такое соответствие. Метод базируется на том, что для эффективного обеспечения аэробных процессов в организме условия оксигенации крови в легких должны быть оптимальными, т. е. находиться в соответствии с фактическим потреблением кислорода тканями. Если эффективность оксигенации крови в легких не удовлетворяет такому условию, то нарушается доставка кислорода из воздуха в кровь, что ограничивает компенсаторный ответ организма. А при



Таблица 1. Некоторые показатели внешнего дыхания и кислородтранспортной функции крови у крыс после острой дозированной кровопотери

| Показатель                                                                                                                          | Исходное состояние | Кровопотеря             |                         |                          |                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                                                                                     |                    | 5 мин без замещения ОЦК | 5 мин при замещении ОЦК | 25 мин без замещения ОЦК | 25 мин при замещении ОЦК |
| Частота дыхания ( $f$ ), мин <sup>-1</sup>                                                                                          | 83,1±4,3           | 59,8±2,7*               | 83,9±5,0                | 67,7±3,2*                | 69,0±3,1*                |
| Дыхательный объем ( $V_T$ ), мл/100 г                                                                                               | 0,85±0,09          | 0,62±0,05*              | 0,98±0,08               | 0,69±0,02*               | 0,97±0,07                |
| Альвеолярная вентиляция ( $\dot{V}_A$ ), мл/мин 100 г                                                                               | 48,0±5,0           | 35,0±3,0*               | 63,8±4,3*               | 12,0±1,7*                | 36,5±4,2*                |
| Минутный объем, мл/мин 100 г дыхания ( $\dot{V}_E$ )                                                                                | 70,6±7,8           | 36,9±3,7*               | 82,0±5,6                | 46,9±3,2*                | 66,9±4,2                 |
| кровообращения ( $\dot{Q}$ )                                                                                                        | 33,9±1,1           | 9,7±0,5*                | 33,1±5,2                | 6,4±1,7*                 | 16,9±3,2*                |
| Скорость, мл/мин 100 г потребления кислорода ( $\dot{V}_{O_2}$ )                                                                    | 2,30±0,13          | 0,79±0,05*              | 2,02±0,15               | 0,56±0,06*               | 1,08±0,10*               |
| выделения углекислого газа ( $\dot{V}_{CO_2}$ )                                                                                     | 1,70±0,29          | 0,79±0,10*              | 1,77±0,09               | 0,56±0,08*               | 0,94±0,02*               |
| Парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе ( $p_{AO_2}$ ), гПа                                                           | 131,7±5,3          | 156,9±16,0*             | 146,3±13,3              | 183,5±27,9*              | 143,6±10,6               |
| Напряжение кислорода в крови, гПа артериальной ( $p_{aO_2}$ )                                                                       | 119,8±3,8          | 108,8±10,0              | 110,0±8,1               | 128,3±12,9               | 114,9±5,3                |
| смешанной венозной ( $p_{\bar{v}O_2}$ )                                                                                             | 49,6±1,3           | 29,5±1,6*               | 29,3±2,4*               | 26,6±1,2*                | 29,0±4,0                 |
| Напряжение углекислого газа в артериальной крови ( $p_{aCO_2}$ )                                                                    | 54,0±5,7           | 38,7±3,1*               | 45,9±5,4                | 44,8±7,4                 | 44,8±5,6                 |
| Кислородная емкость крови ( $C_{max O_2}$ ), ммоль/л                                                                                | 8,1±0,6            | 5,8±0,7*                | 4,2±0,3*                | 5,4±0,7*                 | 4,6±0,9                  |
| Концентрация лактата ( $C_L$ ), ммоль/л                                                                                             | 2,9±0,4            | 6,9±1,0*                | 7,2±1,1*                | 8,9±0,7*                 | 5,5±0,7*                 |
| Отношение скорости транспорта кислорода артериальной кровью к скорости его потребления ( $\dot{V}_{aO_2}/\dot{V}_{O_2}$ ), отн. ед. | 2,58±0,32          | 1,42±0,21*              | 1,49±0,36*              | 1,30±0,18*               | 1,58±0,25*               |
| pH крови, отн. ед. артериальной                                                                                                     | 7,400±0,003        | 7,23±0,01*              | 7,26±0,01*              | 7,24±0,01*               | 7,33±0,01*               |
| смешанной венозной                                                                                                                  | 7,360±0,003        | 7,20±0,01*              | 7,22±0,01*              | 7,17±0,01*               | 7,31±0,01*               |

\*  $P < 0,05$

отсутствии эффективной компенсации развивается артериальная гипоксемия. Для оценки оксигенации был предложен показатель ее эффективности  $E$ , который определяется с помощью следующего уравнения:

$$E = \frac{C_A}{C_A - C_a},$$

где  $C_A$  — содержание  $O_2$  в крови, уравненной по  $O_2$  и  $CO_2$  с альвеолярным воздухом,  $C_a$  — содержание  $O_2$  в артериальной крови.

Максимальное значение  $E$  в данных условиях определяли по уравнению

$$E_{max} = \frac{C_A}{E_A(C_a - C_{\bar{v}})},$$



Таблица 2. Основные показатели, характеризующие эффективность оксигенации крови в легких у крыс после острой дозированной кровопотери

| Показатель                                                             | Исходное состояние | Кровопотеря             |                         |                          |                          |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                                                        |                    | 5 мин без замещения ОЦК | 5 мин при замещении ОЦК | 25 мин без замещения ОЦК | 25 мин при замещении ОЦК |
| Вентиляционно-перфузионные отношения ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ), отн. ед. | 1,42±0,11          | 3,61±0,15*              | 1,96±0,17               | 1,88±0,30                | 2,16±0,22*               |
| Показатель эффективности оксигенации крови в легких ( $E$ ), отн. ед.  | 94,4±9,5           | 15,9±7*                 | 19,8±2,0*               | 24,5±2,3                 | 31,5±3,2*                |
| Максимальное значение $E$ ( $E_{\max O_2}$ ), отн. ед.                 | 111±13             | 17,8±2,2*               | 25,9±2,6*               | 29,3±1,9*                | 48,1±5,0*                |
| $E/E_{\max}$ , %                                                       | 85±9               | 89±10                   | 76±6                    | 84±8                     | 65±8                     |
| Эквивалентный шунт, %                                                  |                    |                         |                         |                          |                          |
| общий ( $E_T$ )                                                        | 3,54±0,45          | 9,52±0,12*              | 7,73±0,83*              | 5,69±0,47*               | 5,10±0,52*               |
| анатомический ( $E_A$ )                                                | 3,00±0,32          | 8,49±0,75*              | 5,91±0,60*              | 4,75±0,43*               | 3,34±0,33                |
| связанный с диффузионным сопротивлением легких ( $E_D$ )               | <0,01              | <0,01                   | <0,01                   | <0,01                    | <0,01                    |
| связанный с негомогенностью легких ( $E_H$ )                           | 0,54±0,02          | 1,03±0,11*              | 1,82±0,21*              | 0,94±0,10*               | 1,76±0,18*               |
| Диффузионная способность легких ( $D_L$ ), ммоль/мин×кПа               | 0,22±0,03          | 0,08±0,003*             | 0,20±0,03               | 0,06±0,002*              | 0,12±0,008*              |
| Мембранный компонент $D_L$ ( $D_M$ ), ммоль/мин·кПа                    | 0,55±0,05          | 0,47±0,05               | 0,60±0,07               | 0,80±0,20                | 0,43±0,04                |
| Кровяной компонент $D_L$ ( $D_V$ ), ммоль/л×кПа                        | 0,44±0,04          | 0,10±0,02*              | 0,31±0,03*              | 0,06±0,01*               | 0,16±0,02*               |

\*  $P < 0,05$

где  $E_A$  — эквивалентный анатомический шунт,  $C_v$  — содержание  $O_2$  в смешанной венозной крови.

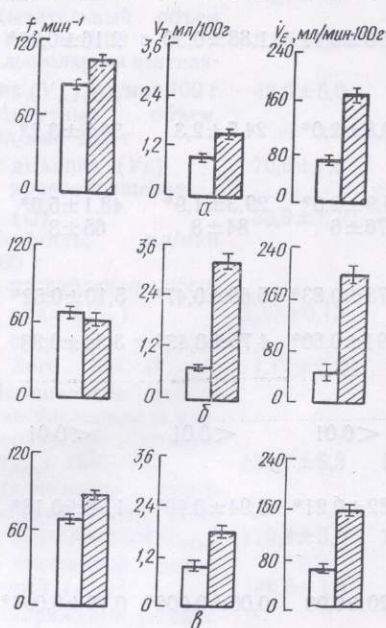
Оценка эффективности оксигенации крови в легких по этому способу показывает (табл. 2), что на всех этапах кровопотери (как с замещением объема потерянной крови геоссеном, так и без него), несмотря на снижение абсолютного значения  $E$ , относительная эффективность все же находится в пределах 65—90 % максимально возможной. Таким образом, хотя эффективность оксигенации крови в легких и снижена, это — не препятствие для удовлетворения насыщения артериальной крови кислородом и ограничения доставки кислорода к тканям на этапе воздух — кровь не возникает.

Ответ на вопрос, что же снижает эффективность оксигенации крови в легких, может быть получен путем анализа факторов, обеспечивающих оксигенацию крови в легких, основные из которых — вентиляционно-перфузионные отношения и равномерность их распределения в легких, диффузия кислорода через аэрогематический барьер и анатомическое шунтирование смешанной венозной крови в артериальное русло [13]. Интегральный показатель потерь  $pO_2$  при его переходе из альвеолярного воздуха в артериальную кровь — альвеолярно-артериальное различие по кислороду. При кровопотере этот градиент растет (см. табл. 1) в основном за счет увеличения  $pO_2$  в альвеолярном воздухе. Увеличение парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе при кровопотере без замещения объема потерянной крови сви-



детельствует о том, что даже сниженная в этих условиях альвеолярная вентиляция (см. табл. 1) адекватна уменьшенному потреблению кислорода. Рост альвеолярно-артериального различия по  $p_{O_2}$  связан также с большим сбросом смешанной венозной крови в артериальное русло, что отражает достоверный рост общего эквивалентного шунта  $E$  (см. табл. 2).

Применение разработанного метода эквивалентных шунтов [11] позволило выделить компоненты альвеоло-артериального различия.



Диффузия кислорода через аэрогематический барьер легких при кровопотере без замещения объема потерянной крови и через 30 мин после замещения его геосеном ограничивается снижением кровенаполнения легких ( $V_c$ ) и скорости связывания кислорода кровью ( $\theta_{O_2}$ ), возникающим в данном случае за счет циркуляторных нарушений и анемии при постоянных условиях для перехода кислорода через ткани барьера (изменения «мембранной» диффузионной способности  $D_m$  недостоверны). Однако снижение диффузионной способности легких ( $D_L$ ) не оказывает существенного влияния на альвеоло-артериальные различия по

Реакция внешнего дыхания на ингаляцию газовой смеси, содержащей 15,6 %  $O_2$  и 4,7 %  $CO_2$  в исходном состоянии (а), через 25 мин после острой кровопотери без замещения (б) и с замещением (в) объема циркулирующей крови.

$p_{O_2}$ , так как диффузионный эквивалентный шунт ( $E_D$ ) во всех случаях крайне мал (см. табл. 2). Оксигенацию крови в легких при кровопотере в некоторой мере ухудшает изменение вентиляционно-перфузионных соотношений ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ). Несмотря на то, что абсолютное их значение для легких в целом возрастает, неравномерность их распределения все-таки может увеличиваться. Это приводит к росту физиологического шунтирования легких ( $E_H$ ) за счет увеличения их негомогенности в результате, вероятно, уменьшения кровотока через хорошо вентилируемые альвеолы.

Наибольший вклад в изменение альвеоло-артериального различия по  $p_{O_2}$  вносит, очевидно, анатомическое шунтирование ( $E_A$ ), которое после кровопотери достоверно увеличивается (см. табл. 2).

Однако снижение эффективности оксигенации крови в легких после кровопотери не ограничивает транспорт кислорода на этапе воздух — кровь. Следовательно, уменьшение альвеолярной вентиляции с точки зрения соответствия ее фактическому потреблению кислорода нельзя трактовать как гиповентиляцию, так как выраженная гипоксемия отсутствует, оксигенация крови в легких оптимальна по отношению к аэробному метаболизму. Уменьшение альвеолярной вентиляции не приводит к гиперкапнии. При кровопотере наблюдается увеличение дыхательного коэффициента, связанное с добавочным (по отношению к  $CO_2$ , образующемуся при окислительном фосфорилировании) образованием  $CO_2$  в результате нейтрализации бикарбонатами избыточно выделившейся молочной кислоты (см. табл. 1). Несмотря на это, даже сниженная альвеолярная вентиляция, по-видимому, адекватна выделению  $CO_2$ , так как напряжение углекислого газа в крови при кровопотере не только не растет, но имеет тенденцию к снижению (см. табл. 1). Если бы альвеолярная вентиляция оставалась такой же, как в исходном состоянии, при уменьшении выделения  $CO_2$  при кровопотере без замещения



наблюдалась бы резкая гипокания, что противоречило бы современным представлениям о регуляции дыхания, направленной прежде всего на поддержание стабильного значения  $p_{CO_2}$  [1].

Таким образом, снижение альвеолярной вентиляции при кровопотере без замещения не следует трактовать как отсутствие компенсации внешнего дыхания, поскольку она в данном случае соответствует уровню метаболических процессов, поддерживается в определенном соответствии с объемной скоростью кровотока для обеспечения оптимальных условий оксигенации крови в легких. Уменьшение этого показателя даже способствует поддержанию на стабильном уровне напряжения углекислого газа в артериальной крови.

Причины снижения альвеолярной вентиляции при кровопотере без замещения заслуживают специального изучения. В рамках данного исследования можно с достаточной уверенностью сказать лишь о том, что это снижение, вероятно, не связано с угнетением деятельности структур, ответственных за реакцию на изменение  $p_{O_2}$  и концентрации водородных ионов. Так, ингаляция гипоксической смеси, содержащей 15,6 %  $O_2$ , на фоне стабилизации  $p_{CO_2}$  путем добавления в смесь 4,7 %  $CO_2$  приводит к адекватному росту легочной вентиляции (рисунк). Несмотря на несколько отличающиеся реакции дыхания (по его частоте и глубине) на ингаляцию данной газовой смеси при острой кровопотере без замещения и с замещением ОЦК геоссеном, вентиляторный ответ в обоих случаях мало отличался от нормального.

Таким образом, можно предположить, что снижение альвеолярной вентиляции при кровопотере вызвано необходимостью поддержания определенного соответствия между вентиляцией и кровотоком. В пользу такого предположения свидетельствует и тот факт, что при прочих равных условиях (наличие гипоксемии и ацидоза) увеличение объемной скорости кровотока при восполнении ОЦК геоссеном приводит к росту альвеолярной вентиляции. Выяснение механизмов, обеспечивающих такое соответствие — задача дальнейших исследований.

M. M. Seredenko, V. P. Pozharov, T. D. Minyailenko, R. F. Besspalchaya

#### PECULIARITIES OF BLOOD OXYGENATION IN LUNGS DURING ACUTE DOSED BLOOD LOSS

Transport of respiratory gases and peculiarities of blood oxygenation in lungs are studied during acute blood loss in rats. It is shown that no increase of ventilation is observed with an abrupt decrease of the cardiac output in response to tissue hypoxia and acidosis. Inhalation by hypoxic and hypercapnic gas mixture results in adequate elevation of the alveolar ventilation. Despite a fall in the efficiency of blood oxygenation in lungs during blood loss, the transport of respiratory gases at the «air-blood» stage corresponds to  $O_2$  consumption and  $CO_2$  release under these conditions.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Бреслав И. С., Глебовский В. Д. Регуляция дыхания. — Л.: Наука, 1981. — 280 с.
2. Дервиз Г. В., Воробьев А. И. Количественное определение гемоглобина крови посредством аппарата ФЭК-М // Лаб. дело. — 1959. — № 3. — С. 3.
3. Кагановська М. М. Реакція серцево-судинної системи на гостру анемічну гіпоксію, стагенову кровопусканням // Фізіол. журн. — 1968. — 14, № 5. — С. 646—652.
4. Коваленко Е. А., Козинер В. Б., Троицкий В. Б. Изменение напряжения кислорода в тканях мозга при острой кровопотере и ожоговом шоке // Патологическая физиология сердечно-сосудистой системы. — Тбилиси: Б. и., 1964. — Т. 1. — С. 255—257.
5. Козинер В. Б., Родионов В. М. Определение объема циркулирующей крови при помощи краски Т-1824 // Лаб. дело. — 1958. — № 3. — С. 19—21.
6. Лакін Г. Ф. Биометрия. — М.: Высш. шк., 1973. — 343 с.
7. Лановенко И. И. Система гемодинамики организма, оживляемого после смертельной кровопотери. — Киев: Наук. думка, 1977. — 174 с.
8. Лауэр Н. В., Колчинская А. З., Куликов М. А. Расчеты параметров кислородных



- режимов организма и построение кислородных каскадов. // Кислородный режим организма и его регулирование. — Киев: Наук. думка, 1966. — С. 16—22.
9. Лауэр Н. В., Колчинская А. З., Середенко М. М., и др. Об особенностях регулирования кислородных режимов организма при острой анемии // Физиол. журн. СССР. — 1969. — 55, № 2. — С. 194—199.
  10. Миняйленко Т. Д. Изменение кислотно-основного состояния и напряжения газов в крови при гипоксии различного происхождения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 1984. — 23 с.
  11. Пожаров В. П. Особенности оксигенации крови в легких в условиях измененного парциального давления кислорода во вдыхаемом газе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Киев, 1983. — 24 с.
  12. Спасокукоцкий Ю. О., Воробей А. И. Гемодинамічна дія кровозамінника геосену за даними патофізіологічного експерименту // Физиол. журн. — 1974. — 20, № 2. — С. 188—191.
  13. Шик Л. Л. Вентиляция легких // Физиология дыхания. — Л.: Наука, 1973. — С. 44—68.
  14. Astrup P., Engel K., Jorgensen K. et al. Difinitions and terminology in blood acid—base chemistry: 2 // An. New York Akad. Sci. — 1966. — 133, N 1. — P. 59—65.
  15. Barcer S. B., Summerson W. H. The colorimetric determination of lactic acid biological material // J. Biol. Chem. — 1941. — 138, N 3. — P. 535—554.
  16. Murray A., Varat M. D., Robert J. et al. Cardiovascular effects of anemia // Amer. Heart J. — 1972. — 83, N 3. — P. 415—426.
  17. Murray J. F. Venous oxygenation and circulatory responses to oxygen inhalation in acute anemia // Amer. J. Physiol. — 1964. — 207, N 1. — P. 228—234.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца  
АН УССР, Киев

Поступила 16.01.85

УДК 612.111.1:616.314.17—008—1

Л. В. Пешкова, О. Л. Орлова

## ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО СОСТАВА КРОВИ НА СПОСОБНОСТЬ ГЕМОГЛОБИНА К СВЯЗЫВАНИЮ КИСЛОРОДА У БОЛЬНЫХ ПАРОДОНТОЗОМ

Дезоксигенация гемоглобина в тканях сопровождается транспортом через эритроцитарную мембрану углекислого газа, высвобождением кислорода и ионов калия. Так как мембрана эритроцита плохо проницаема для ионов калия [7], для сохранения электронейтральности эритроцита по мере накопления в нем  $\text{HCO}_3^-$  происходит активный перенос анионов хлора из эритроцита в кровь против концентрационного градиента. Оксигенация гемоглобина в легком сопровождается процессами переноса обратного направления. Связывание гемоглобином кислорода происходит за тысячные доли секунды, но скорость всего процесса определяется скоростью самой медленной стадии, которой является перенос ионов через мембраны [7]. Сдвиги в концентрации ионов в эритроцитах крови, особенно ионов хлора, принимающих непосредственное участие в транспорте бикарбоната, ионов калия, участвующих в оксигенации гемоглобина, могут изменять условия оксигенации и дезоксигенации гемоглобина [4, 5].

Задача настоящего исследования — оценка концентрации ионов калия и хлора в крови и эритроцитах больных пародонтозом с целью выяснения причины гипоксии, наблюдаемой многими авторами в тканях пародонта у этой категории больных [8, 14].

### Методика

Исследовали кровь, взятую из пальца, натошак, утром (9—10 ч). Практически здоровые люди с интактным пародонтом составили контрольную группу. Люди, не имеющие никаких других заболеваний, кроме пародонтоза, в зависимости от тяжести течения (I и II—III степени) составили вторую и третью группы.

Эритроциты выделяли из 0,1 мл крови, которую вносили в 1 мл среды. Взвесь



центрифугировали при  $1000 \text{ мин}^{-1}$  на центрифуге ЦЛС-3 в течение 10 мин, отсасывали надосадочную жидкость, дважды промывали десятикратным объемом среды, осаждая эритроциты центрифугированием. Среда выделения, промывания и инкубации эритроцитов состояла из 0,3 моль/л сахарозы, 10 ммоль/л трис-(оксиметил)-аминометана; pH среды 7,5. В качестве среды гемолиза эритроцитов использовали бидистиллированную воду.

Измерение концентрации ионов калия и хлора, выделяющихся в инкубационную среду при внесении в нее крови или эритроцитов, проводили с помощью  $\text{K}^+$ -селективного пленочного электрода [9] и  $\text{Cl}^-$ -селективного электрода марки ЭСрЛ-01. Число эритроцитов, вносимых в инкубационную среду, подсчитывали в камере Горяева. Изменение концентрации кислорода в инкубационной среде, происходящее после внесения в нее эритроцитов, регистрировали полярографическим методом с помощью вращающегося платинового электрода в закрытой ячейке. Количество белка определяли по методу Лоури и соавт. [15]. В опытах с валиномицином его концентрация в инкубационной среде составляла 1 мкг/мл.

### Результаты и их обсуждение

Число обследованных на электролитный состав крови в контрольной группе составило 142 человека, больных пародонтозом развившейся стадии I степени — 143 человека, II—III степени — 101 человек; из них у 75 обследованных контрольной группы, у 82 больных пародонтозом I степени, и у 68 больных пародонтозом II и III степени была исследована способность эритроцитов (*in vitro*) к связыванию кислорода. Измерение концентрации ионов калия и хлора в крови и эритроцитах во всех группах проводили на протяжении 1979—1983 гг., способность гемоглобина к связыванию кислорода изучали на протяжении 1981—1983 гг. Среднемесячные данные за все годы приведены на рис. 1—3.

Как видно из рис. 1, а, б, в контрольной группе концентрация ионов калия в крови и эритроцитах остается постоянной на протяжении всего года. Концентрация ионов хлора как в крови, так и в эритроцитах повышается со 2-го месяца, достигая максимального значения в 5-м (рис. 1, в, г.), в дальнейшем снижается, оставаясь постоянной с 7-го по 1-й месяцы (для  $\text{Cl}^-$  в эритроцитах  $P_{2,5}^1 < 0,05$ ;  $P_{4,5} < 0,001$ ;  $P_{5,6} < 0,02$ ; для  $\text{Cl}^-$  в крови  $P_{2,4} < 0,05$ ;  $P_{6,4} < 0,05$ ).

Эритроциты, выделенные из крови людей этой группы и помещенные в инкубационную среду, лишенную ионов калия и хлора, начинают терять  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$  (регистрировали их появление в инкубационной среде ионселективными калиевым и хлорным электродами и одновременно с помощью полярографа регистрировали концентрацию кислорода в инкубационной среде). Со 2-го по 7-й месяцы года мы наблюдали связывание кислорода эритроцитами, в остальные месяцы убыли кислорода в полярографической ячейке не происходит (рис. 1, д). Эффект повторялся ежегодно на протяжении 3-х лет (1981—1983 гг.). Процесс связывания кислорода длился 45—90 мин. Добавление в инкубационную среду валиномицина, который является переносчиком ионов калия через мембрану эритроцитов, приводит (в пересчете на 1 эритроцит) к увеличению скорости выхода положительно заряженных ионов калия от  $(7,9 \pm 1,1) \cdot 10^{-17}$  до  $(27,7 \pm 3,3) \cdot 10^{-17}$  моль/мин, т. е. в 3,5 раза. Увеличивается также скорость пассивного выхода отрицательно заряженных ионов хлора (клетка стремится сохранить электронейтральность) с  $(9,9 \pm 1,1) \cdot 10^{-17}$  до  $(12,0 \pm 1,6) \cdot 10^{-17}$  моль/мин, т. е. в 1,21 раза. Одновременно происходит увеличение скорости связывания кислорода эритроцитами в 1,44 раза.

Отсюда можно заключить, что скорость связывания кислорода эритроцитами связана со скоростью выхода ионов хлора из эритроцита

<sup>1</sup> Здесь и дальше в тексте  $P_{n,n}$  — достоверность отличий показаний одного месяца от другого, где  $n$  — порядковый номер месяца года. Чтобы не загромождать текст, приводим достоверности отличий между показаниями в различных месяцах выборочно, опуская те, для которых достоверность очевидна.



и, по всей вероятности, со скоростью входа в эритроцит  $\text{HCO}_3^-$ ; количество связываемого кислорода находится в прямой зависимости от концентрации  $\text{Cl}^-$  в крови и эритроцитах (рис. 1, в, г, д).

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что у здоровых людей, проживающих в г. Одессе, в период 2-го по 7-й месяцы года

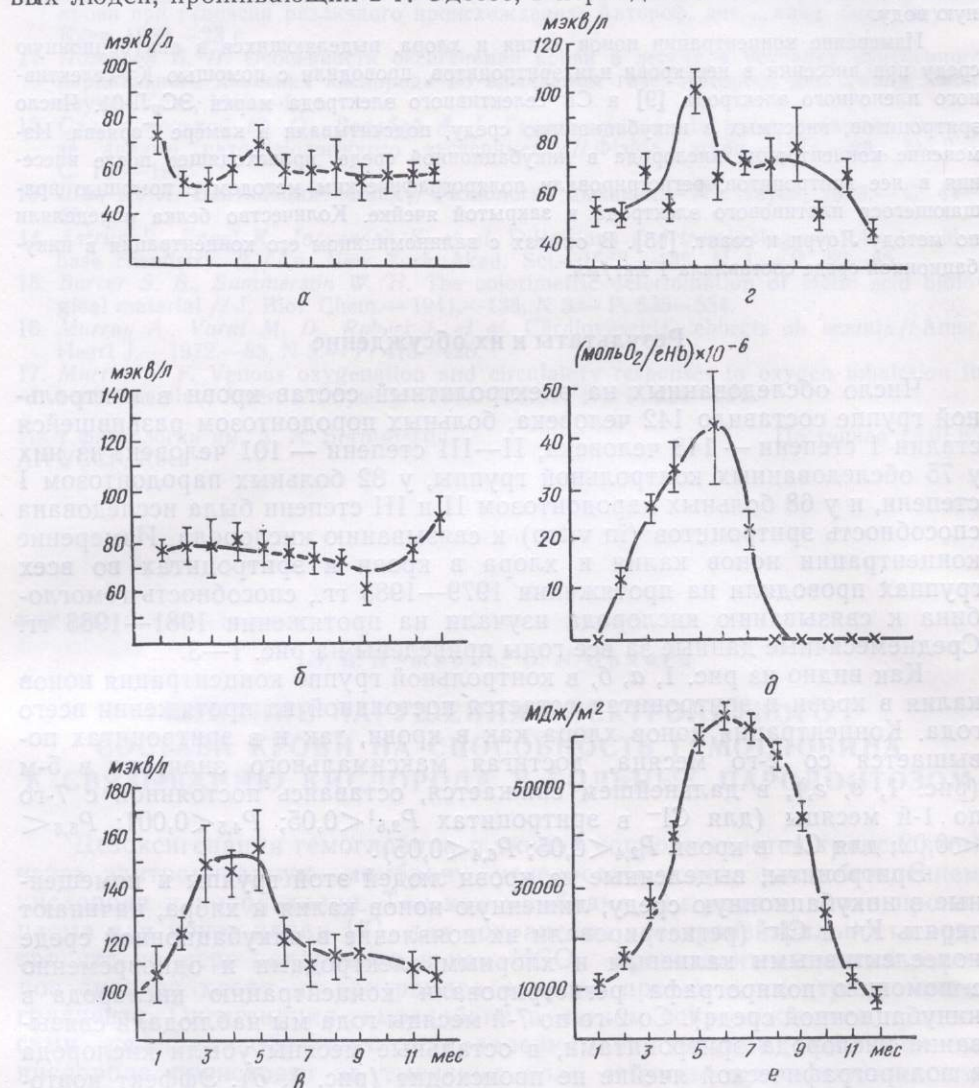


Рис. 1. Некоторые показатели крови практически здоровых людей, проживающих в г. Одессе и суммарная солнечная радиация для г. Одессы в зависимости от времени года:

а — концентрация ионов калия в крови, б — в эритроцитах; в — концентрация ионов хлора в крови, г — в эритроцитах; д — связывание кислорода эритроцитами (*in vitro*); е — суммарная солнечная радиация.

наблюдается недостаточное насыщение гемоглобина кислородом (*in vivo*), которое вызвано высокой концентрацией ионов хлора в крови.

Концентрация  $\text{Cl}^-$  в крови больных пародонтозом I степени, так же, как и в контрольной группе, повышается в 3-ем месяце ( $P_{2,3} < 0,05$ ), но в отличие от контрольной группы остается высокой до конца года (отличия показаний в 6-м—7-м месяцах от контрольной группы достоверны,  $P^2 < 0,05$ ).

У больных пародонтозом II—III степени также наблюдается повышение концентрации  $\text{Cl}^-$  в крови, которое наступает, однако, раньше,

<sup>2</sup> Здесь и дальше в тексте  $P$  — достоверность отличий показаний больных от контрольной группы.



чем у лиц контрольной группы и больных пародонтозом I степени (с 1-го по 4-й месяцы,  $P_{2,5} < 0,05$ ;  $P_{3,5} < 0,02$ ;  $P_{4,5} < 0,05$ ). Средние значения концентрации  $Cl^-$  в крови за период с 8-го по 11-й месяцы у этой группы больных достоверно ниже соответствующих показателей контрольной группы ( $P > 0,2$ ), за первое полугодие также не отличаются от контрольной группы.

Изменения концентрации  $Cl^-$  в эритроцитах больных пародонтозом в течение года аналогичны происходящим в контрольной группе. Отли-

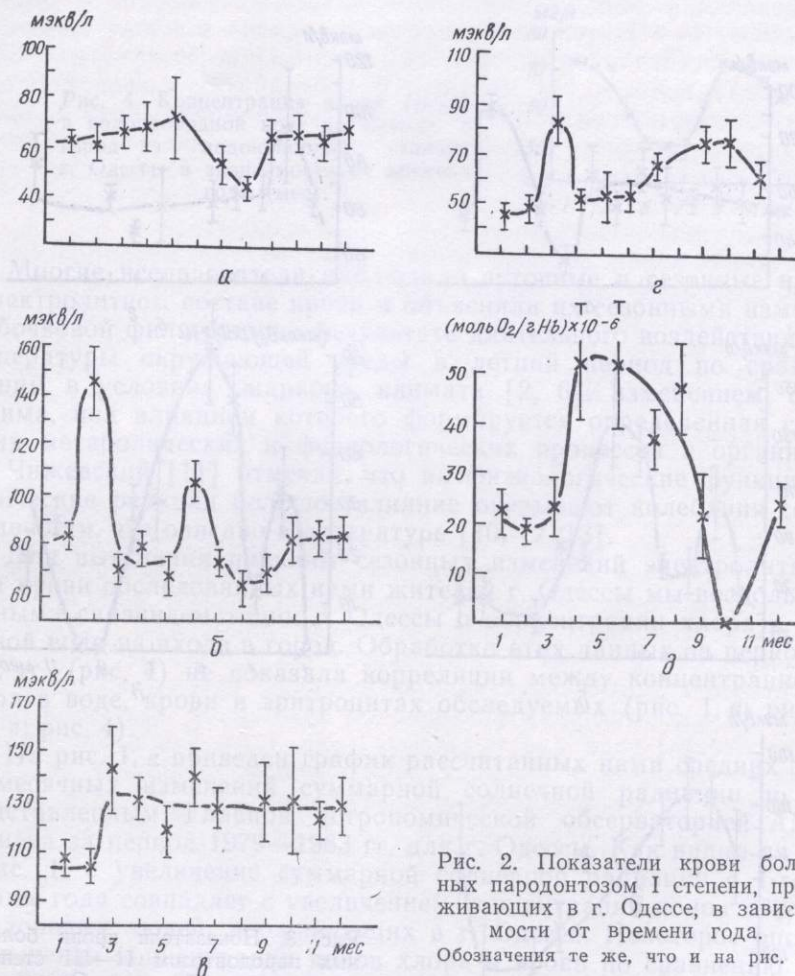


Рис. 2. Показатели крови больных пародонтозом I степени, проживающих в г. Одессе, в зависимости от времени года. Обозначения те же, что и на рис. 1.

чия заключаются в том, что пик концентраций в контрольной группе приходится на 5-й месяц, у больных пародонтозом I степени — смещен к 3-му месяцу, у больных пародонтозом II—III степени — ко 2-му; кроме того, у этой группы отсутствует второй пик в 8-м — 9-м месяцах года.

Эритроциты больных пародонтозом I степени, помещенные в бескальциевую и бесхлорную инкубационную среду, так же как и в контрольной группе в течение 45—90 мин теряют ионы калия и хлора (по концентрационному градиенту) и связывают кислород (рис. 2, д). Максимальное связывание происходит как и в контрольной группе в 4-м — 5-м месяцах, но (в отличие от контрольной группы) в большей степени и наблюдается также в те месяцы года, когда в контрольной группе связывания кислорода эритроцитами не происходит (1-й, 8-й, 9-й, 12-й).

У больных пародонтозом II—III степени максимальное связывание кислорода эритроцитами также приходится на 4-й и 5-й месяцы (рис. 3, д), количество связываемого кислорода на грамм гемоглобина достоверно выше, чем в контрольной группе ( $P < 0,05$ ), и так же, как и у



больных пародонтозом I степени, наблюдается помимо 2-го — 7-го и в другие месяцы года (8-й, 9-й, 12-й).

Если для контрольной группы кривая, отражающая зависимость количества связываемого эритроцитами кислорода (*in vitro*) от месяца года (рис. 1, д), повторяет кривую зависимости концентрации ионов хлора в крови (рис. 1, в) (при концентрации  $\text{Cl}^-$  в крови ниже 110 мэкв/л достаточного насыщения гемоглобина кислородом в полярографической ячейке не происходит), то кривая зависимости количе-

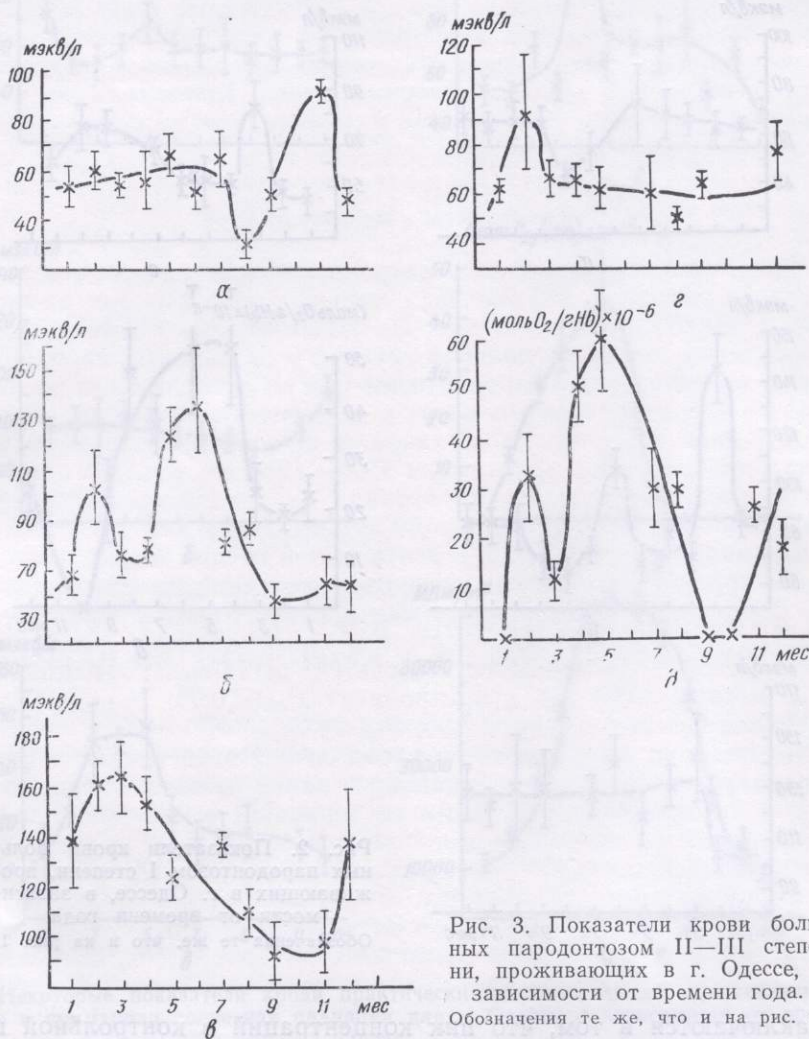


Рис. 3. Показатели крови больных пародонтозом II—III степени, проживающих в г. Одессе, в зависимости от времени года. Обозначения те же, что и на рис. 1.

ства связываемого эритроцитами кислорода от месяца года для больных пародонтозом II—III степени (рис. 3, д) полностью повторяет кривую, отражающую зависимость концентрации ионов калия в эритроцитах от месяца года (рис. 3, в).

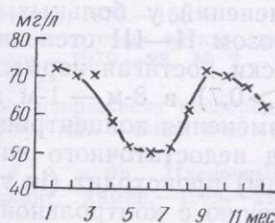
Отсутствие связывания кислорода эритроцитами в 9-м и 10-м месяцах вызвано понижением концентрации ионов калия и хлора у больных ( $P_{8,9} < 0,02$  для калия и  $P_{9,9} < 0,02$  для хлора) в эти месяцы по сравнению с другими месяцами года до значений в контрольной группе.

Сравнивая рис. 3, в и 3, д, можно сделать вывод, что недостаточное насыщение гемоглобина кислородом (*in vivo*) у больных пародонтозом II—III степени связано с высокой концентрацией  $\text{K}^+$  в эритроцитах. Эти ионы принимают непосредственное участие в образовании комплекса гемоглобина с кислородом.



Концентрация электролитов в крови и эритроцитах больных пародонтозом I степени занимает промежуточное положение между показателями контрольной группы и группы больных пародонтозом II—III степени. Кривая связывания эритроцитами кислорода (рис. 2, д) не имеет четко выраженной зависимости от концентрации одного из ионов,  $\text{Cl}^-$  или  $\text{K}^+$ , как это наблюдается в контрольной группе и в группе больных пародонтозом II—III степени, и зависит от повышения концентрации как  $\text{K}^+$ , так и  $\text{Cl}^-$ .

Рис. 4. Концентрация хлора (мг/л) в водопроводной воде на выходе в город из водонапорной станции г. Одессы в зависимости от времени года (мес).



Многие исследователи наблюдали суточные и сезонные изменения в электролитном составе крови и объясняли их сезонными изменениями клубочковой фильтрации в результате длительного воздействия высокой температуры окружающей среды в летний период по сравнению с зимним в условиях жаркого климата [2, 6], изменением светового режима, под влиянием которого формируется определенная синхронизация метаболических и физиологических процессов в организме [3].

Чижевский [11] отмечал, что на физиологические функции и биохимические реакции большое влияние оказывают колебания солнечной активности, что описано в литературе [10, 12, 13].

Для выяснения причины сезонных изменений электролитного состава крови обследованных нами жителей г. Одессы мы воспользовались данными санэпидемстанции г. Одессы о концентрации хлора в водопроводной воде на входе в город. Обработка этих данных за период 1979—1982 гг. (рис. 4) не показала корреляции между концентрацией ионов хлора в воде, крови и эритроцитах обследуемых (рис. 1, в; рис. 2, в, г; 3, в, г; рис. 4).

На рис. 1, е приведен график рассчитанных нами средних значений ежемесячных изменений суммарной солнечной радиации по данным, представленным Главной астрономической обсерваторией АН УССР г. Киева за период 1979—1983 гг. для г. Одессы. Как видно из рис. 1, в и рис. 1, е увеличение суммарной солнечной радиации с 1-го по 4-й месяцы года совпадает с увеличением концентрации ионов хлора в крови здоровых людей, проживающих в г. Одессе. Некоторое опережение уменьшения концентрации ионов хлора в крови по сравнению с уменьшением суммарной солнечной радиации происходит, вероятно, вследствие срабатывания адаптационных механизмов, включаемых повышенными по сравнению с нормой концентрациями ионов хлора в крови и эритроцитах.

Нарушение адаптационных механизмов у больных пародонтозом приводит к тому, что снижение солнечной радиации не приводит к полной нормализации показателей хлора в крови больных пародонтозом I степени (нормализуется к 1-му месяцу, потом сразу же увеличивается вследствие дальнейшего роста солнечной радиации). У больных пародонтозом II—III степени максимум концентрации ионов хлора в крови несколько опережает максимум суммарной солнечной радиации.

Концентрация ионов калия в крови и эритроцитах в контрольной группе в отличие от концентрации ионов хлора остается постоянной в течение всего года. В интервале 2-го — 7-го месяцев года (когда мы наблюдали недонасыщение гемоглобина кислородом *in vivo*) средние значения составляют  $(58,6 \pm 3,3)$  и  $(74,8 \pm 2,9)$  мэкв/л соответственно, в остальные месяцы 8-й — 1-й —  $54,5 \pm 3,5$  и  $83,8 \pm 4,9$  соответственно.

У больных пародонтозом I степени средние значения концентрации



ионов калия в крови со 2-го по 8-й месяцы составляют  $69,2 \pm 4,1$  ( $P < 0,05$ ) с 8-го по 1-й —  $65,0 \pm 3,3$  ( $P < 0,05$ ), т. е. достоверно выше, чем в контрольной группе; в эритроцитах —  $78,5 \pm 4,0$  ( $P > 0,5$ ) и  $82,4 \pm 4,4$  ( $P > 0,8$ ) соответственно, т. е. средние значения не отличаются от нормы, несмотря на два максимума (во 2-м и 6-м месяцах), происхождение которых мы пока не можем объяснить.

Повторение этих максимумов для эритроцитов больных пародонтозом II—III степени в эти же месяцы указывает на закономерность этих изменений у больных по сравнению со здоровыми. У больных пародонтозом II—III степени концентрация калия в крови снижается, практически достигая нормы:  $64,5 \pm 5,3$  ( $P > 0,4$ ) во 2-м — 7-м и  $57,5 \pm 7,3$  ( $P > 0,7$ ) в 8-м — 1-м месяцах. В эритроцитах в зависимости от сезона изменения концентрации  $K^+$  носят разнонаправленный характер. В период недостаточного насыщения гемоглобина кислородом (2-й — 7-й месяцы) происходит (*in vivo*) увеличение концентрации ионов калия по сравнению с контрольной группой ( $87,7 \pm 4,6$ ;  $P < 0,02$ ), в период с 8-го по 1-й месяцы — снижение ( $64,8 \pm 4,5$ ;  $P < 0,01$ ).

Проведение курса местной противовоспалительной терапии (снятие над- и поддесных зубных отложений, обработка пародонтальных карманов растворами антисептиков) приводит к снижению концентрации ионов калия в крови у больных пародонтозом I степени в обоих сезонах (до  $40,5 \pm 5,4$ ;  $P < 0,01$  во 2-м — 7-м и  $40,4 \pm 1,95$ ;  $P < 0,002$  в 8-м — 1-м месяцах) и в эритроцитах в 8-м — 1-м месяцах до  $62,4 \pm 8,3$ ;  $P < 0,05$ ; у больных пародонтозом II—III степени в эритроцитах до  $51,8 \pm 10,4$  ( $P < 0,05$ ) во 2-м — 7-м и  $46,8 \pm 10,8$  ( $P < 0,002$ ) в 8-м — 1-м месяцах года.

Снижение концентрации  $K^+$  в крови и эритроцитах больных пародонтозом вследствие местной противовоспалительной терапии свидетельствует о том, что причиной повышения концентрации ионов калия в крови и эритроцитах больных пародонтозом служит наличие хронического воспалительного процесса в тканях пародонта. Повышение концентрации  $Cl^-$  в крови и эритроцитах обследованных нами жителей г. Одессы, которые составили контрольную группу, во 2-м — 7-м месяцах года мы объяснили повышением суммарной солнечной радиации в эти месяцы года для г. Одессы (рис. 1, е). Снижение функции защитных механизмов у больных пародонтозом несколько изменяет характер кривых, отражающих концентрацию ионов хлора в крови и эритроцитах больных пародонтозом по сравнению со здоровыми.

Увеличение концентрации электролитов, принимающих непосредственное участие в транспорте кислорода через мембрану эритроцита ( $Cl^-$ ) и связывании кислорода гемоглобином ( $K^+$ ) у больных пародонтозом, приводит к недонасыщению гемоглобина кислородом в большей степени и на большем интервале времени года, чем в контрольной группе, в которой недонасыщение происходит только во 2-м — 7-м месяцах и вызвано только повышением концентрации ионов хлора в крови в этот период года.

L. V. Peshkova, O. L. Orlova

#### THE EFFECT OF THE BLOOD ELECTROLYTIC COMPOSITION DISTURBANCE ON THE HEMOGLOBIN ABILITY TO BIND OXYGEN IN PARADONTOSIS PATIENTS

Data are presented on the peculiarities of oxygen binding by hemoglobin in patients with paradontosis of various gravity depending on potassium and chlorine ions concentration in blood and erythrocytes in different months of a year. A definite regularity in the amount of bound oxygen *in vitro* depending on the blood electrolytic composition is traced.

Institute of Stomatology, Odessa



1. Афанасьев Б. Г., Жестовский В. А. О взаимосвязи обмена натрия и калия с уровнем энерготрат в процессе адаптации человека к теплу // Гигиена и санитария.— 1971.— № 6.— С. 32—37.
2. Благовещенская И. Н., Эньякова П. А. Влияние адаптации к тепловому фактору на функциональное состояние надпочечников и обмен электролитов у животных различного возраста // Там же.— 1980.— № 12.— С. 75—76.
3. Бирюков Д. А. Экологическая физиология нервной деятельности.— Л.: Медгиз, 1960.— 144 с.
4. Дударев В. П. Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии.— Киев: Наук. думка, 1979.— 27 с.
5. Иржак Л. И. Гемоглобины и их свойства.— М.: Наука, 1975.— 150 с.
6. Кайлаков А. М. Сезонные колебания содержания некоторых электролитов у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.— 1979.— 25, № 2.— С. 7—11.
7. Коржуев П. А. Гемоглобин.— М.: Наука, 1968.— 88 с.
8. Матвеева А. И. Полярнографическое исследование напряжения кислорода в тканях пародонта в норме и при пародонтите: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1969.— 18 с.
9. Никольский В. П., Матерова Е. А., Грекович А. А. и др. Пленочный калиевый электрод на основе валиномицина // Журн. аналит. химии.— 1974.— 29, № 2.— С. 205—210.
10. Сидякин В. Г., Темурьянц Н. А., Макеев В. Б., Тишкин О. Г. Чувствительность человека к изменению солнечной активности // Успехи соврем. биологии.— 1983.— 96, вып. 1/4.— С. 151—160.
11. Чижевский А. Л. Земное эхо солнечных бурь.— М.: Мысль, 1973.— 350 с.
12. Шульц Н. А. О нормативах клеточного состава крови // Лаб. дело.— 1963.— № 10.— С. 3—7.
13. Шульц Н. А. Влияние солнечной активности на частоту функциональных лейкопений и относительных лимфоцитозов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1967.— 23 с.
14. Cecava J. Zmeny koncentrace kysliku v dásni u parodontopatii // Čs. Stomatol.— 1966.— 66, N 5.— S. 332—337.
15. Lowry O. H., Rosenbrough N. I., Farr A. L. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— 193.— P. 265—275.

Одес. ин-т стоматологии МЗ УССР

Поступила 05.10.84

УДК 615.12—007.2—053

Н. В. Штученко

## ОСОБЕННОСТИ ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОМ ДЕФЕКТЕ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

При дефекте межжелудочковой перегородки (ДМЖП) преимущественно отмечаются нарушения легочной гемодинамики. Как известно, сброс крови из левого желудочка в правый, обусловленный разным давлением крови в нормально несообщающихся желудочках, приводит к увеличению минутного объема малого круга кровообращения и повышению давления в нем. Тяжесть заболевания определяется объемом шунта, степенью легочной гипертензии, изменениями сосудистого сопротивления в легких [2, 3, 5, 13].

Как известно, гемодинамика, дыхание и газообмен взаимосвязаны. Расстройства гемодинамики при дефекте межжелудочковой перегородки приводят к изменению взаимоотношений между кровообращением в легких и дыханием. Данные многих авторов [1, 4, 5, 8, 10, 12, 13] свидетельствуют о том, что при ДМЖП наблюдаются разнообразные нарушения внешнего дыхания, которые в некоторых случаях обуславливают дыхательную недостаточность [10, 12] и артериальную гипоксемию [8, 10], значительно увеличивающих тяжесть заболевания.

Данные об особенностях гипоксии, развивающейся при ДМЖП, малочисленны, а кислородные режимы организма больных, страдающих этим пороком сердца, до сих пор еще не изучены. В связи с этим



на основании результатов исследования функции системы дыхания и кислородных режимов организма у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки мы попытались охарактеризовать особенности гипоксического состояния при этом пороке сердца.

### Методика

Мы обследовали<sup>1</sup> 100 больных с дефектом межжелудочковой перегородки в возрасте от 4 до 16 лет.

При обследовании больных детей и подростков был использован комплексный метод определения функционального состояния системы дыхания, включающий одновременное определение показателей внешнего дыхания, газообмена, гемодинамики, дыхательной функции крови с последующим анализом скорости массопереноса кислорода и давления кислорода ( $pO_2$ ) на разных этапах его пути в организме, а также показателей эффективности и экономичности дыхания, кровообращения, кислородных режимов организма [6].

Минутный объем крови в большом (МОБ) и малом (МОМ) круге кровообращения определяли прямым методом, основанным на принципе Фика. Для этого использовали данные о насыщении и содержании кислорода в крови аорты, полых вен, легочной артерии, легочных вен, полученные во время диагностического зондирования сердца. Насыщение крови кислородом определяли оксиметрически, а напряжение кислорода в ней — полярографически на аппарате микро-Аstrup. Газообмен исследовали по методу Дуглас — Холдейна. Альвеолярный воздух собирали с помощью автоматического отсекавателя воздуха и анализировали на газоанализаторе ГВВ-2. Минутный объем дыхания (МОД), дыхательные объем (ДО), частоту дыхания (ЧД) и концентрацию  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата «Универсальный спирограф». Расчет и анализ кислородных режимов организма проводился по описанному ранее методу [6]. Данные обследований обрабатывали методом вариационной статистики, корреляционный анализ проводили по методу наименьших квадратов.

### Результаты и их обсуждение

Согласно классификации, предложенной коллективом сотрудников Института сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева АМН СССР [3], различают шесть степеней тяжести ДМЖП. При степени I а давление в легочной артерии и общее легочное сопротивление [ОЛС] нормальные, сброс крови слева направо [СК] не превышает 30 % МОМ. Степень I б характеризуется нормальным давлением в легочной артерии и ОЛС, сбросом крови, большим 30 % МОМ. При II степени тяжести порока давление в легочной артерии составляет 30—70 % аортального, СК — 50—60 % МОМ, ОЛС нормально или несколько повышено. При III степени давление в легочной артерии превышает 70 % аортального, ОЛС больше 60 % ОПС, сброс крови уменьшается. В соответствии с этой классификацией мы отнесли обследованных больных к пяти группам.

Результаты обследования больных представлены в таблице. Резкая гиперволеия малого круга кровообращения приводит к повышению в нем давления, что наблюдается у больных со II степенью тяжести порока. У больных четвертой и пятой групп гипертензия сопровождается прогрессивным повышением сосудистого сопротивления в легких и уменьшением вследствие этого сброса крови слева направо и МОМ. Расстройства легочной гемодинамики при ДМЖП являются причиной изменений внешнего дыхания у больных с этой степенью порока сердца. Проведенные исследования показали, что у больных первых четырех групп отмечалась только тенденция к гипервентиляции, у больных же с высокой легочной гипертензией (III б степень) МОД значительно превышал возрастание нормы (см. таблицу).

<sup>1</sup> Обследования проводили на базе клиники грудной хирургии Киевского научно-исследовательского института туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии им. акад. Ф. Г. Яновского МЗ УССР.



Показатели гемодинамики, газообмена, дыхательной функции крови у больных с ДМЖП ( $M \pm m$ )

| Показатель                                                 | Степень тяжести порока |             |            |            |             |
|------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|------------|-------------|
|                                                            | Ia                     | Iб          | II         | IIIa       | IIIб        |
| Систолическое давление в правом желудочке, гПа             | 45,2±1,37              | 61,2±7,43   | 102,3±5,58 | 123,9±3,52 | 139,4±5,52  |
| Среднее давление в легочной артерии, гПа                   | 25,5±0,82              | 26,6±2,42   | 69,5±3,3   | 87,0±3,01  | 110,4±5,05  |
| СИ <sub>м</sub> , л/мин·м <sup>2</sup>                     | 5,56±0,32              | 9,09±1,5    | 6,52±0,99  | 6,1±0,20   | 5,3±0,35    |
| СИ <sub>б</sub> , л/мин·м <sup>2</sup>                     | 3,97±0,22              | 3,04±0,5    | 3,62±0,26  | 3,9±0,07   | 4,1±0,31    |
| Сброс крови слева направо, % МОМ                           | 26±1,64                | 58,3±4,19   | 40,25±5,33 | 32±3,8     | 27,4±2,98   |
| ОЛС/ОПС, %                                                 | 13,15±1,15             | 8,97±1,25   | 31,2±3,72  | 50,2±1,13  | 83,5±7,4    |
| МОД, % ДМОД                                                | 102,2±5,65             | 109,3±1,68  | 107,4±5,17 | 106,8±5,04 | 121,6±6,68  |
| ДО, мл                                                     | 183,0±10,0             | 248,3±14,38 | 222,9±34,2 | 184,2±3,08 | 229,0±37,92 |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>                                      | 24,7±0,92              | 21,7±0,82   | 21,8±0,99  | 23,0±0,21  | 25,5±0,82   |
| АВ/МОД, %                                                  | 71,7±0,62              | 69,0±0,51   | 69,8±2,23  | 70,2±0,41  | 62,7±0,72   |
| ФМДП/ДО, %                                                 | 28,4±0,62              | 31,0±0,51   | 30,2±2,23  | 29,8±0,41  | 37,3±0,72   |
| Потребление О <sub>2</sub> , % нормы                       | 99,2±3,29              | 106,0±7,4   | 99,0±3,32  | 96,4±3,9   | 125,2±10,3  |
| ВЭ, отн. ед.                                               | 32,0±2,06              | 41,6±2,27   | 38,1±3,4   | 37,9±0,67  | 44,2±2,29   |
| Нв, г/л                                                    | 132±4,0                | 129±3,6     | 119±5,3    | 116±2,5    | 130±3,1     |
| Насыщение О <sub>2</sub> артериальной крови, %             | 95,8±0,41              | 96,2±0,21   | 94,6±0,62  | 94,2±0,51  | 92,7±0,82   |
| Насыщение О <sub>2</sub> смешанной венозной крови, %       | 74,3±1,5               | 70,2±0,62   | 71,8±1,86  | 70,8±0,51  | 66,0±1,44   |
| Содержание О <sub>2</sub> в артериальной крови, мл/л       | 170,0±5,3              | 167,3±4,9   | 152,5±6,9  | 148,2±3,5  | 164±4,5     |
| Содержание О <sub>2</sub> в смешанной венозной крови, мл/л | 132,7±6,8              | 122±3,5     | 116±6,2    | 111,8±3,3  | 117,5±3,7   |
| Артериовенозное различие по О <sub>2</sub> , мл/л          | 37,3±1,4               | 46±2,6      | 36,5±2,9   | 36,4±1,0   | 46,5±2,1    |

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ДМЖП вентиляторно-перфузионные отношения в легких нарушаются. Отношение вентиляции альвеол к их перфузии у больных детей при различной тяжести заболевания значительно ниже, чем у здоровых. Так, у больных первой группы оно составляет  $0,58 \pm 0,04$ , второй —  $0,47 \pm 0,07$ , третьей —  $0,45 \pm 0,08$ , четвертой —  $0,52 \pm 0,08$ , пятой —  $0,83 \pm 0,11$ . Снижение вентиляторно-перфузионных отношений, развитие склеротических процессов в легочных сосудах [3, 8, 10], на что указывает высокое ОЛС, у больных с IIIб степенью порока обусловило больший объем физиологического мертвого дыхательного пространства и отставание увеличения альвеолярной вентиляции от МОД. Отношение альвеолярной вентиляции к МОД у больных этой группы снижено. Следует подчеркнуть, что у всех больных вентиляционный эквивалент выше, чем у здоровых сверстников, т. е. экономичность дыхания снижена. Однако самым высоким он был у больных с IIIб степенью заболевания. Снижение эффективности и экономичности дыхания свидетельствует о тенденции к развитию дыхательной недостаточности у больных с ДМЖП [10, 12]. Результаты проведенных исследований согласуются с данными литературы [1, 8, 9, 11] и указывают на то, что у больных с высокой легочной гипертензией и повышенным ОЛС появляется артериальная гипоксемия.

Для того чтобы выяснить, насколько изменения функции легких зависят от нарушений легочной гемодинамики, был проведен корреляционный анализ показателей внешнего дыхания и газообмена, с одной стороны, и сбросом крови, давлением в легочной артерии, ОЛС, с дру-



на основании результатов исследования функции системы дыхания и кислородных режимов организма у детей с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки мы попытались охарактеризовать особенности гипоксического состояния при этом пороке сердца.

### Методика

Мы обследовали<sup>1</sup> 100 больных с дефектом межжелудочковой перегородки в возрасте от 4 до 16 лет.

При обследовании больных детей и подростков был использован комплексный метод определения функционального состояния системы дыхания, включающий одновременное определение показателей внешнего дыхания, газообмена, гемодинамики, дыхательной функции крови с последующим анализом скорости массопереноса кислорода и давления кислорода ( $pO_2$ ) на разных этапах его пути в организме, а также показателей эффективности и экономичности дыхания, кровообращения, кислородных режимов организма [6].

Минутный объем крови в большом (МОБ) и малом (МОМ) круге кровообращения определяли прямым методом, основанным на принципе Фика. Для этого использовали данные о насыщении и содержании кислорода в крови аорты, полых вен, легочной артерии, легочных вен, полученные во время диагностического зондирования сердца. Насыщение крови кислородом определяли оксиметрически, а напряжение кислорода в ней — полярографически на аппарате микро-Аstrup. Газообмен исследовали по методу Дуглас — Холдейна. Альвеолярный воздух собирали с помощью автоматического отсекавателя воздуха и анализировали на газоанализаторе ГВВ-2. Минутный объем дыхания (МОД), дыхательные объем (ДО), частоту дыхания (ЧД) и концентрацию  $O_2$  и  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе определяли с помощью аппарата «Универсальный спирограф». Расчет и анализ кислородных режимов организма проводился по описанному ранее методу [6]. Данные обследований обрабатывали методом вариационной статистики, корреляционный анализ проводили по методу наименьших квадратов.

### Результаты и их обсуждение

Согласно классификации, предложенной коллективом сотрудников Института сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева АМН СССР [3], различают шесть степеней тяжести ДМЖП. При степени I а давление в легочной артерии и общее легочное сопротивление [ОЛС] нормальные, сброс крови слева направо [СК] не превышает 30 % МОМ. Степень I б характеризуется нормальным давлением в легочной артерии и ОЛС, сбросом крови, большим 30 % МОМ. При II степени тяжести порока давление в легочной артерии составляет 30—70 % аортального, СК — 50—60 % МОМ, ОЛС нормально или несколько повышено. При III степени давление в легочной артерии превышает 70 % аортального, ОЛС больше 60 % ОПС, сброс крови уменьшается. В соответствии с этой классификацией мы отнесли обследованных больных к пяти группам.

Результаты обследования больных представлены в таблице. Резкая гиперволеия малого круга кровообращения приводит к повышению в нем давления, что наблюдается у больных со II степенью тяжести порока. У больных четвертой и пятой групп гипертензия сопровождается прогрессивным повышением сосудистого сопротивления в легких и уменьшением вследствие этого сброса крови слева направо и МОМ. Расстройства легочной гемодинамики при ДМЖП являются причиной изменений внешнего дыхания у больных с этой степенью порока сердца. Проведенные исследования показали, что у больных первых четырех групп отмечалась только тенденция к гипервентиляции, у больных же с высокой легочной гипертензией (III б степень) МОД значительно превышал возрастание нормы (см. таблицу).

<sup>1</sup> Обследования проводили на базе клиники грудной хирургии Киевского научно-исследовательского института туберкулеза, пульмонологии и грудной хирургии им. акад. Ф. Г. Яновского МЗ УССР.



Показатели гемодинамики, газообмена, дыхательной функции крови у больных с ДМЖП ( $M \pm m$ )

| Показатель                                                 | Степень тяжести порока |             |            |            |             |
|------------------------------------------------------------|------------------------|-------------|------------|------------|-------------|
|                                                            | I a                    | I б         | II         | III a      | III б       |
| Систолическое давление в правом желудочке, гПа             | 45,2±1,37              | 61,2±7,43   | 102,3±5,58 | 123,9±3,52 | 139,4±5,52  |
| Среднее давление в легочной артерии, гПа                   | 25,5±0,82              | 26,6±2,42   | 69,5±3,3   | 87,0±3,01  | 110,4±5,05  |
| СИ <sub>м</sub> , л/мин·м <sup>2</sup>                     | 5,56±0,32              | 9,09±1,5    | 6,52±0,99  | 6,1±0,20   | 5,3±0,35    |
| СИ <sub>б</sub> , л/мин·м <sup>2</sup>                     | 3,97±0,22              | 3,04±0,5    | 3,62±0,26  | 3,9±0,07   | 4,1±0,31    |
| Сброс крови слева направо, % МОМ                           | 26±1,64                | 58,3±4,19   | 40,25±5,33 | 32±3,8     | 27,4±2,98   |
| ОЛС/ОПС, %                                                 | 13,15±1,15             | 8,97±1,25   | 31,2±3,72  | 50,2±1,13  | 83,5±7,4    |
| МОД, % ДМОД                                                | 102,2±5,65             | 109,3±1,68  | 107,4±5,17 | 106,8±5,04 | 121,6±6,68  |
| ДО, мл                                                     | 183,0±10,0             | 248,3±14,38 | 222,9±34,2 | 184,2±3,08 | 229,0±37,92 |
| ЧД, мин <sup>-1</sup>                                      | 24,7±0,92              | 21,7±0,82   | 21,8±0,99  | 23,0±0,21  | 25,5±0,82   |
| АВ/МОД, %                                                  | 71,7±0,62              | 69,0±0,51   | 69,8±2,23  | 70,2±0,41  | 62,7±0,72   |
| ФМДП/ДО, %                                                 | 28,4±0,62              | 31,0±0,51   | 30,2±2,23  | 29,8±0,41  | 37,3±0,72   |
| Потребление О <sub>2</sub> , % нормы                       | 99,2±3,29              | 106,0±7,4   | 99,0±3,32  | 96,4±3,9   | 125,2±10,3  |
| ВЭ, отн. ед.                                               | 32,0±2,06              | 41,6±2,27   | 38,1±3,4   | 37,9±0,67  | 44,2±2,29   |
| Нв, г/л                                                    | 132±4,0                | 129±3,6     | 119±5,3    | 116±2,5    | 130±3,1     |
| Насыщение О <sub>2</sub> артериальной крови, %             | 95,8±0,41              | 96,2±0,21   | 94,6±0,62  | 94,2±0,51  | 92,7±0,82   |
| Насыщение О <sub>2</sub> смешанной венозной крови, %       | 74,3±1,5               | 70,2±0,62   | 71,8±1,86  | 70,8±0,51  | 66,0±1,44   |
| Содержание О <sub>2</sub> в артериальной крови, мл/л       | 170,0±5,3              | 167,3±4,9   | 152,5±6,9  | 148,2±3,5  | 164±4,5     |
| Содержание О <sub>2</sub> в смешанной венозной крови, мл/л | 132,7±6,8              | 122±3,5     | 116±6,2    | 111,8±3,3  | 117,5±3,7   |
| Артериовенозное различие по О <sub>2</sub> , мл/л          | 37,3±1,4               | 46±2,6      | 36,5±2,9   | 36,4±1,0   | 46,5±2,1    |

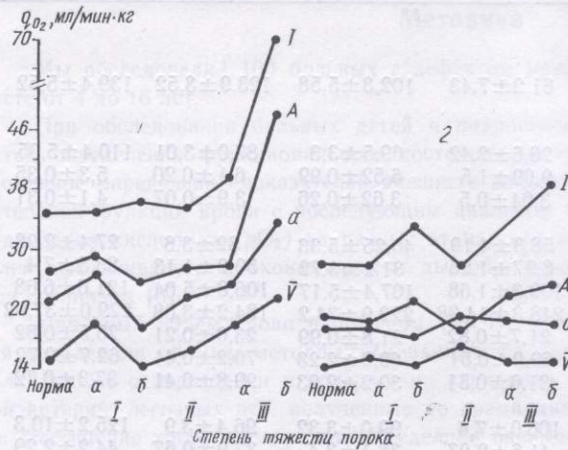
Полученные данные свидетельствуют о том, что при ДМЖП вентиляторно-перфузионные отношения в легких нарушаются. Отношение вентиляции альвеол к их перфузии у больных детей при различной тяжести заболевания значительно ниже, чем у здоровых. Так, у больных первой группы оно составляет  $0,58 \pm 0,04$ , второй —  $0,47 \pm 0,07$ , третьей —  $0,45 \pm 0,08$ , четвертой —  $0,52 \pm 0,08$ , пятой —  $0,83 \pm 0,11$ . Снижение вентиляторно-перфузионных отношений, развитие склеротических процессов в легочных сосудах [3, 8, 10], на что указывает высокое ОЛС, у больных с III б степенью порока обусловило больший объем физиологического мертвого дыхательного пространства и отставание увеличения альвеолярной вентиляции от МОД. Отношение альвеолярной вентиляции к МОД у больных этой группы снижено. Следует подчеркнуть, что у всех больных вентиляционный эквивалент выше, чем у здоровых сверстников, т. е. экономичность дыхания снижена. Однако самым высоким он был у больных с III б степенью заболевания. Снижение эффективности и экономичности дыхания свидетельствует о тенденции к развитию дыхательной недостаточности у больных с ДМЖП [10, 12]. Результаты проведенных исследований согласуются с данными литературы [1, 8, 9, 11] и указывают на то, что у больных с высокой легочной гипертензией и повышенным ОЛС появляется артериальная гипоксемия.

Для того чтобы выяснить, насколько изменения функции легких зависят от нарушений легочной гемодинамики, был проведен корреляционный анализ показателей внешнего дыхания и газообмена, с одной стороны, и сбросом крови, давлением в легочной артерии, ОЛС, с дру-



гой. Корреляционный анализ показал, что при нормальном давлении в легочной артерии увеличение сброса крови слева направо не приводит к заметным изменениям вентиляции легких. Оксигенация крови в легких даже при больших сбросах, не сопровождающихся легочной гипертензией, остается нормальной. При высоком давлении в легочной артерии

проявляется тенденция к увеличению ФМДП ( $r$  составляет 0,59), снижению отношения АВ/МОД, экономичности дыхания ( $r$  составляет 0,45). Наибо-



Интенсивность поступления кислорода (мл/мин·кг) в легкие (I), альвеолы (A) и транспорта кислорода артериальной (a) и венозной (v) кровью у больных с дефектом межжелудочковой перегородки I, II, III степеней тяжести порока:

1 — больные 4—6; 2 — больные 7—12 лет.

лее выраженная корреляция обнаружена между ОЛС и параметрами внешнего дыхания и газообмена. При высоком общем легочном сопротивлении МОД значительно выше нормы. Однако несмотря на гипервентиляцию, альвеолярное  $p_{O_2}$  более не повышается, что связано с увеличением ФМДП и снижением АВ/МОД. У больных с резкой легочной гипертензией и высоким ОЛС напряжение кислорода в артериальной крови снижается ( $r$  составляет 0,72).

Таким образом, в тех случаях, когда легочная гипертензия при ДМЖП сопровождается увеличением сосудистого сопротивления в легких, нарушением вентиляторно-перфузионных отношений, снижением диффузионной способности легких [8, 10, 11] (несмотря на гипервентиляцию), респираторная гипоксия становится выраженной, что проявляется в снижении насыщения кислородом артериальной крови и  $p_{O_2}$  в ней.

У больных с I или II степенью тяжести заболевания скорость доставки  $O_2$  на каждом этапе мало отличается от той, что наблюдается у здоровых детей. При высокой легочной гипертензии у больных четвертой и пятой групп значительно возрастает интенсивность поступления кислорода в легкие и альвеолы, меньше увеличивается интенсивность транспорта кислорода артериальной кровью. Следует подчеркнуть, что у больных дошкольного возраста эти изменения выражены существенно, чем у больных старшего возраста (рисунок).

Проведенные исследования показали, что у больных I или II степенью тяжести порока насыщение кислородом и  $p_{O_2}$  в артериальной крови находятся на нормоксических уровнях. У больных с III степенью тяжести заболевания развивается незначительно выраженная артериальная гипоксемия. Напряжение кислорода в смешанной венозной крови у всех обследованных больных с ДМЖП находилось в пределах нормы.

Выраженность артериальной гипоксемии зависит не только от степени легочной гипертензии, но и от компенсаторных изменений вентиляции и объемной скорости кровотока в большом и малом кругах кровообращения. Анализ количественного вклада различных механизмов в компенсацию гипоксии, проведенный с помощью математической модели массопереноса респираторных газов [7] у больных с III б степенью тяжести порока показал, что увеличение МОД может обеспечить возрастание скорости поступления кислорода в легкие и альвеолы в



два раза по сравнению с тем, что было бы в случае отсутствия компенсаторного усиления дыхания. Это, в свою очередь, обуславливает повышение  $pO_2$  в альвеолярном воздухе и артериальной крови. Повышение интенсивности кровотока в тех пределах, в которых оно происходит у больных, увеличивает скорость транспорта кислорода кровью, что вызывает повышение содержания кислорода в смешанной венозной крови. Суммирование компенсаторных эффектов, полученных от увеличения интенсивности вентиляции и кровотока приводит к тому, что  $pO_2$  в артериальной крови у этих больных гораздо выше критического уровня, а  $pO_2$  в смешанной венозной крови находится в пределах нормы.

### Выводы

1. У больных с ДМЖП при выраженной легочной гипертензии и значительно повышенном сосудистом сопротивлении в легких развивается респираторная гипоксия, сопровождающаяся артериальной гипоксемией.

2. Изменения кислородных режимов организма при ДМЖП выражены незначительно. Они характеризуются повышением интенсивности поступления кислорода в легкие и альвеолы, транспорта кислорода  $pO_2$ , альвеолярно-артериального градиента  $pO_2$  при необязательном снижении напряжения кислорода в артериальной крови, а также снижением экономичности.

3. В компенсации артериальной гипоксемии при ДМЖП основную роль играют гипервентиляция и повышение интенсивности системного кровотока.

N. V. Shtuchenko

### PECULIARITIES OF HYPOXIC STATES WITH ISOLATED DEFECT OF INTERVENTRICULAR SEPTUM IN CHILDREN OF PRESCHOOL AND SCHOOL AGE

An insignificantly pronounced increase in the intensity of the oxygen income in the lungs and alveoli and of oxygen transport by blood, a decrease in the efficiency of oxygen regimens of the organism ORO, an increase of alveolar-arterial gradient  $pO_2$  with not obligatory decrease of arterial  $pO_2$  and normal  $pO_2$  in the mixed venous blood are peculiar features of the studied ORO with a defect of the interventricular septum. ORO depend on qualitative and quantitative characteristics of lung hemodynamics disturbances. In patients with interventricular septum defect (ISD) against the background of a pronounced pulmonary hypertension and increased resistance of lung vessels a respiratory hypoxia develops which may be accompanied by arterial hypoxemia. Hyperventilation and system blood flow intensity increase play the main role in compensation of the hypoxia under ISD.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Алекс-Месхишвили В. В., Ведерникова Л. А., Серегин К. О. Внешнее дыхание и легочный газообмен у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца и увеличенным легочным кровотоком // Материалы 2-го сов.-амер. симпозиума по врожденным порокам сердца.— М., 1976.— С. 263—273.
2. Банкл Г. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1980.—311 с.
3. Бураковский В. И., Бухарин В. А., Плотникова Л. Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца.— М.: Медицина, 1975.—248 с.
4. Винницкая Р. С. Дыхание при врожденных пороках сердца.— М.: Медицина, 1969.—203 с.
5. Зинковский М. Ф. Хирургическое лечение дефекта межжелудочковой перегородки (изолированные и сочетанные аномалии): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1974.—29 с.
6. Колчинская А. З., Дударев В. П., Маньковская И. Н. и др. Вторичная тканевая гипоксия.— Киев: Наук. думка, 1982.—254 с.



7. Колчинская А. З., Мисюра А. Г., Пшеничный Б. Н. и др. Исследование динамики процесса переноса газов в организме с помощью математической модели // Физиол. журн. СССР.— 62, № 7.— С. 1047—1055.
8. Girardet J., Gaultier Cl., Boule M. et al. Functional respiratory disorders in children with left-to-right shunt // Arch. Mol. Coeur.— 1981.— 74, N 12.— P. 1447—1455.
9. Levin A., Ho E., Auld P. Alveolar-arterial oxygen gradients in infants and children with left to right shunts // J. Pediat.— 1973.— 83, N 9.— P. 979—984.
10. McArthur C., Hunter D., Gibson G. Ventilatory function in the eisenmehger syndrome // Thorax.— 1979.— 34, N 3.— P. 349—353.
11. McKenzie S., McArthur C., Godfrey S., Hallidie-Smith K. Hypertensive pulmonary vascular disease in children: detection by radioactive nitrogen ( $N^{13}$ ) inhalation and injection // Brit. Heart J.— 1977.— 39, N 7.— P. 866—871.
12. Wood T., McLeod P., Antonisen N., Macklem P. Mechanics of breathing in mitral stenosis // Amer. Rev. Resp. Dis.— 1971.— 104, N 1.— P. 52—60.
13. Yound D. Pathophysiology of congenital heart disease // Int. Anesthesiol. Clin.— 1980.— 18, N 1.— P. 5—26.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца  
АН УССР, Киев

Поступила 16.09.85



УДК 616.45—001.1/3—02:613.863—07.541.133.135:612.117.7:612.014.461.3

В. С. Якушев, Е. А. Шкопинский, В. И. Курипка,  
Е. В. Миронова, В. Г. Вержиковская, О. Б. Макоед, А. А. Рыжов

## СОДЕРЖАНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТОВ В КРОВИ И ВОДЫ В ОРГАНАХ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНО-БОЛЕВОМ СТРЕССЕ

Установлено, что эмоционально-болевой стресс сопровождается выраженными изменениями содержания натрия, калия, кальция и магния в крови, а также увеличением ее рН при одновременном водном дисбалансе органов. В наибольшей степени эти нарушения наблюдаются в период развития стрессовых повреждений, а сдвиги, связанные с магнием и кальцием, последовательно нормализуются в течение недели после воспроизведения ЭБС. При этом гипонатриемия и избыток воды в сердце характерны для всего периода последствий стресса на организм.

Установлено, что эмоциональный стресс сопровождается различными нарушениями метаболизма органов [4, 5]. Однако до настоящего времени не ясно состояние водно-электролитного обмена как во время формирования самого эмоционально-болевого стресса, так и в периоды после его развития.

### Методика

Работу проводили на 155 белых крысах линии Вистар. У 123 из них воспроизводили эмоционально-болевой стресс (ЭБС) [6]. Всех животных делили на группы: 1-я — интактные ( $n=32$ ); 2-я — крысы, у которых все показатели исследовали в период развития ЭБС через 2 ч ( $n=16$ ), 4 ( $n=18$ ) и 6 ( $n=19$ ); 3-я крысы, у которых аналогичные изменения изучали после воспроизведения ЭБС через 1 сут ( $n=18$ ), 2 ( $n=18$ ), 5 ( $n=18$ ) и 7 ( $n=16$ ).

У животных забирали кровь, в которой методом пламенной фотометрии исследовали концентрацию калия, натрия; в сыворотке крови с помощью спектрофотометра (фирма Лахема, ЧССР) изучали содержание кальция и магния. В отдельных сериях опыта в крови, забранной из брюшного отдела нижней полой вены, измеряли рН с помощью потенциометра (фирма «Раделкис», ВНР). Одновременно в левом желудочке сердца, полушариях головного мозга и печени изучали содержание воды, для чего ткани подвергали вакуумной сушке до постоянной массы. Полученные данные обрабатывали статистически.

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что во время развития, а также в периоды после воспроизведения ЭБС наблюдаются существенные изменения в содержании электролитов крови (табл. 1). После 2, 4, 6 ч моделирования ЭБС (2-я группа) в сыворотке крови снижается содержание калия, кальция и магния по сравнению с интактными животными. Особенно выраженная гипокалиемия отмечается через 4 ч опыта, когда уменьшение концентрации калия достигает 54 % данного показателя у интактных животных. В то же время гипомagneмизм и гипокальциемия максимально проявляются в период развития полного объема стрессорных повреждений, т. е. через 6 ч после начала воспроизведения ЭБС и составляют в том и другом случаях 70 % уровня интактных животных (1-я группа). Одновременно с этим содержание натрия в сыворотке крови резко уве-



Таблица 1. Электролиты в сыворотке крови и эритроцитах, а также рН венозной крови, при ЭБС у крыс ( $M \pm m$ )

| Показатель                    | Период отсут-<br>ствия ЭБС<br>(1-я группа) | Период развития ЭБС (2-я группа) |                                 |                                |
|-------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
|                               |                                            | 2 ч                              | 4 ч                             | 6 ч                            |
| Калий, мкмоль/л<br>сыворотка  | 6,19±0,34<br>(10)                          | 4,68±0,27 <sup>1</sup><br>(6)    | 3,36±10,11 <sup>1</sup><br>(6)  | 4,68±0,13 <sup>1</sup><br>(6)  |
| эритроциты                    | 74,49±2,03<br>(10)                         | 82,55±2,12 <sup>1</sup><br>(6)   | 83,85±1,05 <sup>1</sup><br>(6)  | 71,61±1,77<br>(6)              |
| Натрий, мкмоль/л<br>сыворотка | 151,69±3,19<br>(10)                        | 160,83±1,16 <sup>1</sup><br>(6)  | 178,46±0,77 <sup>1</sup><br>(6) | 153,0±1,18<br>(6)              |
| эритроциты                    | 6,62±0,62<br>(10)                          | 7,01±0,86<br>(6)                 | 5,0±0,29 <sup>1</sup><br>(6)    | 4,26±0,06 <sup>1</sup><br>(6)  |
| Кальций, ммоль/л<br>сыворотка | 2,11±0,05<br>(11)                          | 1,63±0,07 <sup>1</sup><br>(9)    | 1,88±0,07 <sup>1</sup><br>(10)  | 1,48±0,05 <sup>1</sup><br>(10) |
| Магний, ммоль/л<br>сыворотка  | 0,91±0,023<br>(8)                          | 0,83±0,023 <sup>1</sup><br>(10)  | 0,75±0,025 <sup>1</sup><br>(10) | 0,68±0,03 <sup>1</sup><br>(10) |
| рН венозной крови             | 7,336±0,014<br>(12)                        | 7,362±0,011<br>(6)               | 7,386±0,011 <sup>1</sup><br>(8) | 7,39±0,007 <sup>1</sup><br>(9) |

| Показатель                    | Период отсут-<br>ствия ЭБС<br>(1-я группа) | Период после воспроизведения ЭБС (3-я группа) |                                 |                                 |                                 |
|-------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
|                               |                                            | 1 сут                                         | 2 сут                           | 5 сут                           | 7 сут                           |
| Калий, мкмоль/л<br>сыворотка  | 6,19±0,34<br>(10)                          | 6,5±0,27<br>(6)                               | 4,3±0,11 <sup>1</sup><br>(6)    | 6,4±0,09<br>(6)                 | 5,13±0,8<br>(6)                 |
| эритроциты                    | 74,49±2,03<br>(10)                         | 68,63±1,25 <sup>1</sup><br>(6)                | 66,60±1,63 <sup>1</sup><br>(6)  | 75,65±1,22<br>(6)               | 64,90±2,7 <sup>1</sup><br>(6)   |
| Натрий, мкмоль/л<br>сыворотка | 151,69±3,19<br>(10)                        | 136,33±1,34 <sup>1</sup><br>(6)               | 147,66±0,77<br>(6)              | 140,16±0,72 <sup>1</sup><br>(6) | 139,16±2,13 <sup>1</sup><br>(6) |
| эритроциты                    | 6,62±0,62<br>(10)                          | 9,96±0,91<br>(6)                              | 5,43±0,23<br>(6)                | 5,58±0,25<br>(6)                | 5,98±0,41<br>(6)                |
| Кальций, ммоль/л<br>сыворотка | 2,11±0,05<br>(11)                          | 1,72±0,04 <sup>1</sup><br>(10)                | 1,60±0,03 <sup>1</sup><br>(10)  | 1,19±0,07 <sup>1</sup><br>(10)  | 2,19±0,03<br>(9)                |
| Магний, ммоль/л<br>сыворотка  | 0,91±0,023<br>(8)                          | 0,83±0,02 <sup>1</sup><br>(10)                | 0,80±0,023 <sup>1</sup><br>(10) | 0,92±0,03<br>(10)               | 1,15±0,04 <sup>1</sup><br>(10)  |
| рН венозной крови             | 7,336±0,014<br>(12)                        | 7,328±0,013<br>(8)                            | 7,365±0,008<br>(8)              | 7,34±0,01<br>(8)                | —                               |

Примечание. <sup>1</sup>  $P < 0,05$  по отношению к интактным животным; в скобках — число крыс.

личивается через 2, 4 ч после начала воспроизведения ЭБС. В данном отношении выделяется 4-часовой период опыта, когда натриемия составляет 117 % по сравнению с интактными животными. Гипернатриемия при дефиците калия, кальция, магния в сыворотке сопровождается повышением концентрации калия в эритроцитах через 2 и 4 ч после начала опыта, а натрия — только в течение первых двух часов воздействия стрессорного фактора. К 6 ч опыта концентрация натрия в эритроцитах снижается и составляет 64 % нормы.

Таким образом, период активного формирования ЭБС сопровождается глубокими сдвигами электролитов крови. В это время преобладающие изменения — гипернатриемия при нарастающем дефиците калия, магния и кальция в сыворотке, а также повышение содержания калия и натрия в эритроцитах.

Дальнейшее после развития ЭБС изучение содержания электролитов крови показывает, что в сыворотке крови вплоть до 7 сут отмеча-



ется дефицит натрия, а до 2 и 5 сут наблюдается выраженное уменьшение содержания магния и кальция соответственно. При этом существует определенная динамика изменения концентрации указанных ионов. В частности, в сыворотке крови быстрее всего нормализуется содержание калия (через 1 сут после ЭБС), а затем магния (через 5 сут после ЭБС) и кальция (через 7 сут после ЭБС). Интересно отметить, что концентрация натрия сыворотки крови не приближается к норме даже на 7-е сутки после воспроизведения ЭБС. Одновременно в эритроцитах содержание натрия нарастает только на 1-е сутки после ЭБС, а концентрация калия в них снижается на протяжении 7 сут эксперимента.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в течение нескольких дней после воспроизведения ЭБС происходит постепенная нормализация ионного состава крови. Однако полной ликвидации нарушений электролитного обмена не происходит даже на 7-е сутки после окончания воздействия эмоционального стресса. На это указывает гипермагниемия, гипонатриемия, а также пониженное содержание калия в эритроцитах.

Учитывая, что эмоциональный стресс сопровождается ионными сдвигами в крови, приводящими в целом к изменению ее осмолярности, интересно было изучить динамику водного баланса в тканях. В 2-часовой период воздействия эмоционального стрессорного фактора в левом желудочке сердца наблюдается повышение содержания воды по сравнению с интактными животными. Затем к 4 ч опыта во всех исследуемых тканях и органах отмечается резкая дегидратация, наиболее выраженная в левом желудочке сердца, где содержание  $H_2O$  составляет 84 % ее содержания в сердце здоровых животных. Через 6 ч, т. е. в период максимального развития стрессорных повреждений в левом желудочке сердца, содержание  $H_2O$  вновь увеличивается и остается повышенным на протяжении всех сроков эксперимента. В то же время в полушариях головного мозга и в печени содержание  $H_2O$  нормализуется.

Анализ результатов показывает, что развитие эмоционально-болевого стресса, а также недельный период его последствий на организм, сопровождаются нарушением электролитного состава крови и водным дисбалансом. Эти изменения находятся в тесной взаимосвязи с гормональными сдвигами при ЭБС [2]. Так, усиление в этот момент поступления АКТГ в кровь стимулирует продукцию альдостерона, который усиливает реабсорбцию в почках натрия взамен на экскрецию с мочой калия. Это подтверждается увеличением концентрации натрия в сыворотке крови при одновременной гипокалиемии уже через 2 и 4 ч после развития эмоционального стресса. Помимо этого гипокалиемия связана со смещением рН крови в щелочную сторону (табл. 1). Известно, что ионы калия и водорода могут взаимно обмениваться и в условиях алкалоза калий переходит в клетки. В наших опытах сдвиг рН совпадает во времени с гипокалиемией и нарастанием концентрации калия в эритроцитах, что чаще сочетается с понижением в них содержания натрия. Учитывая характерную динамику концентрации натрия и калия крови в первые часы формирования ЭБС можно думать, что она связана с особенностями продукции альдостерона и изменениями кислотно-щелочного равновесия. Одновременно с этим гипокальциемия и гипоманиемия указывают на недостаточное образование паратгормона при ЭБС. Особенность данного одностороннего сдвига состоит в том, во-первых, что гипоманиемия может быть и самостоятельной причиной дефицита кальция в крови, а, во-вторых, гипокальциемия будет рефрактерна к заместительной терапии пока не скорректировано в сторону нормы содержание магния. Из табл. 1 видно, что при ЭБС в сыворотке крови сначала нормализуется концентрация магния, и только затем кальция. Все это приводит к выводу о том, что гипоманиемия имеет исключительное значение в нарушении баланса кальция и в силу этого становится важным патогенным фактором ионных сдвигов при стрессе. Вместе с тем, очевидно, что изменение рН в сторону увеличения уменьшает ионизацию кальция, магния и поэтому может спо-



способствовать проявлению различных функциональных сдвигов в органах, а также влиять на состояние сосудистой системы. Последнее связано с тем, что при ЭБС резко меняется чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к ионам кальция [3], а также, вероятно, к ионам калия, натрия и магния. Однако, если суммировать концентрацию ионов в сыворотке крови, то их повышение наиболее выражено через 4 ч после развития ЭБС. К 1-ым суткам после воспроизведения ЭБС общее количество исследованных ионов становится даже меньше, чем у здоровых животных и составляет около 90 % исходного. Данные изменения указывают на резкие сдвиги осмолярности крови при ЭБС. Именно этим можно объяснить, что 4-часовое воздействие стрессорного фактора сопровождается дефицитом воды в сердце, печени и полушариях головного мозга (табл. 2). Учитывая, что повышение осмолярности крови и потеря воды органами — стимул выделения антидиуретического гормона (АДГ) и всасывания  $H_2O$ , наблюдаемая нормализация осмолярности через 6 ч исследования может оказаться следствием этого процесса. Однако сохранение повышенной продукции АДГ в дальнейшем сопровождается длительной гипонатриемией. Последнее создает условия для развития отека, который в основном характерен для тканей левого желудочка сердца. Можно думать, что дальнейшее изучение стадийности продукции АДГ, альдостерона, АДГ, паратгормона и кальцитонина сыграет важную роль в раскрытии многих еще неизвестных сторон патогенеза воздействия эмоционального стресса на организм.

Т а б л и ц а 2. Содержание воды в органах при ЭБС ( $M \pm m$ ), мл/кг сухой ткани

| Орган                     | Период отсутствия ЭБС | Период развития ЭБС           |                                |                               |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
|                           |                       | 2 ч                           | 4 ч                            | 6 ч                           |
| Левый желудочек сердца    | 760,4±2,5<br>(10)     | 802,8±4,4 <sup>1</sup><br>(9) | 639,2±9,5 <sup>1</sup><br>(6)  | 793,4±1,8 <sup>1</sup><br>(9) |
| Полушария головного мозга | 800,7±6,4<br>(9)      | 799,1±4,9<br>(9)              | 755,6±11,4 <sup>1</sup><br>(9) | 810,9±3,02<br>(8)             |
| Печень                    | 705,3±4,8<br>(10)     | 699,4±4,3<br>(10)             | 667,7±3,39 <sup>1</sup><br>(8) | 706,2±2,5<br>(9)              |

| Орган                     | Период отсутствия ЭБС | Период после воспроизведения ЭБС |                               |                                |                                |
|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                           |                       | 1 сут                            | 2 сут                         | 5 сут                          | 7 сут                          |
| Левый желудочек сердца    | 760,4±2,5<br>(10)     | 792,9±3,7 <sup>1</sup><br>(8)    | 795,5±2,4 <sup>1</sup><br>(9) | 798,5±3,5 <sup>1</sup><br>(10) | 788,07±3,4 <sup>1</sup><br>(8) |
| Полушария головного мозга | 800,7±6,4<br>(9)      | 803,1±3,8<br>(8)                 | 813,5±2,04<br>(10)            | 807,0±2,6<br>(10)              | 795,3±1,4<br>(9)               |
| Печень                    | 705,3±4,8<br>(10)     | 704,2±3,5<br>(8)                 | 727,6±1,6<br>(10)             | 727,2±1,5<br>(10)              | 715,3±2,8<br>(9)               |

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

Таким образом, при ЭБС наблюдаются выраженные электролитные сдвиги в крови, которые особенно проявляются во время развития стресса и сохраняются на протяжении недельного периода его действия. Это указывает на то, что изменения водно-минерального обмена, являющиеся вторичными в ответ на изменения гормональной регуляции при эмоциональном стрессе, могут сыграть важную роль в нарушении метаболизма центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, так как включает в себя последовательную смену гипокалиемии — нормокалиемией, гипернатриемии гипонатриемией и сочетанием гипоматриемии с гипокальциемией, сморщивание клеток состоянием их отека — фактора далеко не безопасного для сердца, мозга, печени.



CONTENT OF ELECTROLYTES IN BLOOD AND WATER  
IN ORGANS UNDER EMOTIONAL-ALGESIC STRESS

It is established that emotional-algesic stress is accompanied by pronounced variations in the content of sodium, potassium, calcium and magnesium in blood as well as by an increase of the blood pH with simultaneous water disbalance of organs. The highest disturbance of these indices for the above ions is observed in the period of stress damage development while changes associated with magnesium and calcium are successively normalized during a weak after EAS reproduction. In this case hyponatremia and the excess of water in heart are typical of the whole period of the stress aftereffect on the organism.

Medical Institute, Zaporozhie

1. Меерсон Ф. З., Павлова В. П., Камиров Ф. К., Якушев В. С. Нарушения энергетического метаболизма в печени при эмоционально-болевым стрессе и профилактика этих нарушений ГОМК // *Вопр. мед. химии.*— 1978.— 24, № 6.— С. 774—779.
2. Меерсон Ф. З., Павлова В. П., Сухих Г. Т. и др. Постстрессорная активация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма // *Патол. физиология и эксперим. терапия.*— 1982.— № 5.— С. 3—4.
3. Меерсон Ф. З., Манухин Е. Б., Пинелис В. Г. Влияние эмоционально-болевого стресса на резистентность сократительной функции воротной вены к изменению концентрации кальция и действию аноксии // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.*— 1983.— 26, № 10.— С. 12—14.
4. Якушев В. С., Давыдов В. В. Фосфолипиды митохондрий и активность их мембраносвязанных ферментов при развитии некроза миокарда у крыс после стресса // *Укр. биохим. журн.*— 1982.— 54, № 4.— С. 389—394.
5. Якушев В. С., Давыдов В. В., Курипка В. И., Макоев О. Б. Энергетический метаболизм в больших полушариях головного мозга и особенности его регуляции в различные периоды последействия эмоционально-болевого стресса // IX Всесоюз. конф. по биохимии нерв. системы: Тез. науч. сообщ. (Ереван, 2—5 нояб. 1983).— М.: Медицина, 1984.— С. 336—337.
6. Desiderato O., Mackiner J., Hisson H. Development of gastric ulcers in rats following termination // *J. Comp. Psychol.*— 1974.— 87, N 2.— P. 208—214.

Запорож. мед. ин-т МЗ УССР

Поступила 23.03.84

УДК 615.361.2:612.822.2]—084

Н. М. Дорошенко, С. В. Покровская, А. В. Шевченко

ВЛИЯНИЕ СПЛЕНИНА НА СОДЕРЖАНИЕ БИОГЕННЫХ АМИНОВ  
В ТКАНЯХ И ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС

Хорошо известен выраженный терапевтический эффект спленина при токсикозах беременности, лучевой болезни, аллергических состояниях, гепатитах различной этиологии и др. [1, 5, 9]. В патогенезе перечисленных болезней существенная роль принадлежит изменениям обмена биогенных аминов, в частности гистамина и серотонина [8]. Установленные недавно неизвестные ранее свойства спленина высвобождать гистамин из тучных клеток крыс, снижать его уровень во время анафилактики в эксперименте [7] и способствовать нормализации его обмена у больных вирусным гепатитом [5] послужили основанием для исследования его влияния на содержание биогенных аминов в органах и тканях интактных животных.

Методика

Опыты проведены на 80 крысах-самцах линии Вистар массой тела 200—250 г. Содержание биогенных аминов (серотонина и гистамина) определяли в плазме крови



и тканях печени, сердца, легких, почек, селезенки, мозга, тонкой кишки и кожи по давно известному методу [11] в модификации [4], позволяющей определять оба амина в одной пробе. Животных (60) разделили на следующие четыре группы (по 15 крыс): 1-я — контрольная, 2-, 3-, 4-я — опытные группы, животным которых внутримышечно вводили концентрат спленина, полученный в заводских условиях. Разведение концентрата физиологическим раствором для животных второй группы соответствовало соотношению 1:9; третьей — 1:4. Для четвертой группы животных концентрат не разводили. Объем вводимого препарата на 100 г массы тела, во всех случаях составлял 0,25 мл, введение производили в течение пяти дней. Контрольным животным вводили такой же объем физиологического раствора.

В отдельной серии экспериментов у 10 животных определяли содержание гистамина в цельной крови при введении фармакопейного (ампульного) препарата спленина (серия 1441280) из расчета 0,25 мл на 100 г массы тела внутримышечно в течение 7 сут. Определение гистамина в этой серии проводили по известному методу [3]. Контрольным животным (10) вводили такой же объем растворителя спленина (физиологического раствора, содержащего 8 % этилового спирта).

С помощью спектрофлуориметра фирмы «Hithachi» определяли концентрацию биогенных аминов в крови (мкг/мл) и в сырой ткани некоторых органов (мкг/г сырой ткани). В качестве стандартов использовали основание гистамина (фирма Fluka A. D. Buchs S. G.), и серотонин креатинин-сульфат (фирма «Reanal»). Полученные данные статистически обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Результаты проведенных экспериментов показали, что введение животным спленина заметно снижает содержание гистамина в крови и в тканях всех исследуемых органов (табл. 1). Наблюдается отчетливая зависимость снижения содержания гистамина от дозы препарата. Наименее выраженное снижение наблюдалось при введении наименьшей концентрации препарата (разведение 1:9). Существенное снижение концентрации гистамина в этих случаях наблюдалось только в плазме крови и ткани печени. При использовании раствора спленина разведением 1:4 отмечено достоверное снижение содержания гистамина во всех исследуемых объектах. Введение концентрата спленина также вызывало снижение содержания гистамина, однако в некоторых тканях (печень, кожа) эти изменения статистически недостоверны, а в ткани почек содержание гистамина практически не изменялось. Та же направленность изменений содержания гистамина в цельной крови отмечена и при введении ампульного спленина. Так, при концентрации гистамина у контрольных животных  $0,384 \text{ мкг/мл} \pm 0,045 \text{ мкг/мл}$ , введение ампульного препарата снижало рассматриваемый показатель более чем в два раза: до  $(0,0177 \pm 0,039) \text{ мкг/мл}$ ;  $P < 0,05$ ). Данные о содержании в тканях серотонина представлены в табл. 2.

Сопоставление изменений концентрации гистамина и серотонина обнаруживает их разнонаправленность. Если содержание гистамина в тканях под влиянием спленина снижалось, то серотонина при этом обычно возрастало. Исключение — плазма крови, в которой концентрация серотонина так же, как и гистамина под воздействием спленина снижалась. Наиболее выраженное и постоянное влияние спленина при всех испытанных дозировках проявлялось в концентрации этого амина в тканях тонкой кишки и кожи. Оптимальная концентрация вводимого препарата — разведение 1:4. При такой концентрации во всех исследуемых тканях происходило увеличение содержания серотонина.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что спленин, вводимый парентерально в течение 5—7 сут интактным животным, способствует существенному изменению концентрации гистамина и серотонина в биологических жидкостях и тканях.

Принимая во внимание общепризнанное значение биогенных аминов в адаптивных процессах в норме и при патологии, мы попытались сопоставить результаты проведенных исследований с данными, полученными ранее в клинике и эксперименте. Явление гистаминемии,



Таблица 1. Концентрация гистамина в плазме крови (мкг/мл) и сырой ткани (мкг/г) некоторых органов крыс под влиянием спленина

| Объект исследования | До введения спленина (контроль) | После введения спленина |                    |                    |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
|                     |                                 | Разбавление (1:9)       | Разбавление (1:4)  | Концентрат         |
| Плазма крови        | $0,11 \pm 0,010$                | $0,06 \pm 0,002^*$      | $0,05 \pm 0,001^*$ | $0,09 \pm 0,009$   |
| Печень              | $0,59 \pm 0,143$                | $0,14 \pm 0,025^*$      | $0,09 \pm 0,021^*$ | $0,12 \pm 0,019$   |
| Почки               | $0,21 \pm 0,047$                | $0,22 \pm 0,041$        | $0,11 \pm 0,022^*$ | $0,18 \pm 0,035$   |
| Сердце              | $0,26 \pm 0,062$                | $0,26 \pm 0,051$        | $0,08 \pm 0,023^*$ | $0,08 \pm 0,014^*$ |
| Легкие              | $0,28 \pm 0,067$                | $0,23 \pm 0,050$        | $0,11 \pm 0,023^*$ | $0,10 \pm 0,019^*$ |
| Селезенка           | $0,45 \pm 0,101$                | $0,29 \pm 0,091$        | $0,09 \pm 0,049^*$ | $0,15 \pm 0,035^*$ |
| Тонкая кишка        | $0,43 \pm 0,112$                | $0,27 \pm 0,012$        | $0,13 \pm 0,021^*$ | $0,13 \pm 0,020^*$ |
| Кожа                | $0,30 \pm 0,061$                | $0,24 \pm 0,040$        | $0,04 \pm 0,006^*$ | $0,14 \pm 0,028$   |
| Мозг                | $0,18 \pm 0,030$                | $0,18 \pm 0,042$        | $0,08 \pm 0,022^*$ | $0,09 \pm 0,014^*$ |

Примечания. 1. Приведены значения среднего  $\pm$  ошибка среднего. 2. Значком \* отмечены статистически достоверно отличающиеся от контрольных значения ( $P < 0,005$ ).

Таблица 2. Концентрация серотонина в плазме крови (мкг/мл) и сырой ткани (мкг/г) некоторых органов крыс под влиянием спленина

| Объект исследования | До введения спленина (контроль) | После введения спленина |                      |                      |
|---------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
|                     |                                 | Разбавление (1:9)       | Разбавление (1:4)    | Концентрат           |
| Плазма крови        | $0,057 \pm 0,0030$              | $0,025 \pm 0,0010^*$    | $0,036 \pm 0,0012^*$ | $0,035 \pm 0,0011^*$ |
| Печень              | $0,77 \pm 0,110$                | $1,22 \pm 0,155^*$      | $1,15 \pm 0,128^*$   | $1,01 \pm 0,130$     |
| Почка               | $0,48 \pm 0,122$                | $0,75 \pm 0,094$        | $0,83 \pm 0,118^*$   | $0,53 \pm 0,103$     |
| Сердце              | $0,40 \pm 0,112$                | $0,39 \pm 0,081$        | $0,72 \pm 0,115^*$   | $0,60 \pm 0,104$     |
| Легкие              | $0,36 \pm 0,101$                | $0,30 \pm 0,097$        | $0,72 \pm 0,135^*$   | $0,70 \pm 0,095^*$   |
| Селезенка           | $0,32 \pm 0,052$                | $0,43 \pm 0,091$        | $0,50 \pm 0,079^*$   | $0,48 \pm 0,082$     |
| Тонкая кишка        | $3,84 \pm 0,298$                | $22,07 \pm 1,790^*$     | $6,42 \pm 0,759^*$   | $15,22 \pm 1,035^*$  |
| Кожа                | $1,55 \pm 0,177$                | $2,72 \pm 0,197^*$      | $2,03 \pm 0,153^*$   | $2,36 \pm 0,170^*$   |
| Мозг                | $0,74 \pm 0,095$                | $0,64 \pm 0,105$        | $1,24 \pm 0,107^*$   | $1,00 \pm 0,110$     |

Примечание. Обозначения те же, что и в таблице 1.

сопровожающее клинические симптомы аллергии, в частности крапивницу, вазомоторный ринит, по данным некоторых авторов, значительно ослаблялось или исчезало в результате проведения курса спленинотерапии [9]. Было установлено также, что этот положительный эффект введения спленина связан с усилением активности расщепляющих гистамина ферментов и увеличением гистаминопексии [5, 7].

При деструктивных заболеваниях печени наблюдается снижение гистаминсвязывающей способности белков плазмы крови, сопровождающееся повышением содержания гистамина. В свою очередь, гистаминемия представляет собой важнейшее звено патогенетических механизмов развития аллергических проявлений, часто встречающихся при патологии печени — органа, играющего определяющую роль в процессе обмена гистамина в организме. Имеющиеся многочисленные работы по применению спленина в клинике и эксперименте убедительно показали, что спленин — гепатотропный препарат, способный усиливать дезинтоксикационную функцию печени, активизируя в ней ферментативные процессы [6]. В частности, введение спленина больным инфекционным гепатитом способствовало повышению активности гистаминазы и гистаминопексии плазмы крови, с чем связано снижение проявлений аллергического компонента у таких больных [5].

В настоящей работе приведены также данные, свидетельствующие об усилении под влиянием спленина инактивации гистамина у интактных животных не только при патологии, но и в норме. Повышение со-



держания серотонина в тканях некоторых органов под влиянием спленина, может быть обусловлено перераспределением данного амина в органах и тканях. Однако не исключена возможность, что спленин прямо или опосредовано влияет на активность ферментных систем, обуславливающих синтез и расщепление серотонина и таким образом изменяет его содержание в тканях [10]. Существует мнение, согласно которому накопление серотонина в тканях способствует повышению их устойчивости к патологическим воздействиям (воспалительным агентам, стрессу, облучению) [2].

Полученные ранее экспериментальные данные об адаптивных свойствах спленина, а также о терапевтическом эффекте препарата при патологических состояниях в значительной мере объясняются перераспределением биогенных аминов в органах и тканях. Механизм такого воздействия спленина подлежит дальнейшему изучению.

N. M. Doroshenko, S. V. Pokrovskaya, A. V. Shevchenko

# THE INFLUENCE OF SPLENIN ON CONTENT OF BIOGENIC AMINES IN TISSUES AND BLOOD PLASMA OF RATS

Content of histamine and serotonin in blood plasma, tissues of liver, heart, lungs, kidneys, spleen, brain, small intestine and skin is studied under the action of intramuscular injection of splenin in different concentrations for 5-7 days. Injection of splenin essentially decreases the content of histamine and increases that of serotonin in all studied tissues. Content of histamine and serotonin in blood plasma decreases. A conclusion is made that adaptive properties of splenin as well as a therapeutic effect are closely connected with detected peculiarities in redistribution of biogenic amine under the action of the preparation under study.

Institute of Endocrinology and Substance Metabolism, Kiev

1. Ганджа И. М., Лысенко Г. И., Кишко А. С. Применение спленина в клинической практике // Врачеб. дело.—1983.—№ 6.—С. 9—15.
2. Граевская Е. Э., Гончаренко Е. Н. Биогенные амины тучных клеток и радиорезистентность организма // Биол. науки.—1980.—№ 2.—С. 5—13.
3. Мецержакова С. А. Флюориметрические метод определения гистамина в крови и тканях // Лаб. дело.—1971.—№ 2.—С. 103—105.
4. Мецержакова С. А., Герасимова У. И. Флюориметрический метод определения содержания гистамина и серотонина в одной пробе // Там же.—1974.—№ 11.—С. 670—672.
5. Тюленева Г. В., Покровская С. В., Шевченко А. В. и др. Показатели гистаминового обмена у больных вирусным гепатитом А при лечении спленином // 2-й съезд инфекционистов Украины.—Киев, 1983.—С. 181—182.
6. Шевченко А. В., Тюленева Г. В. Влияние спленина на АТФазную активность печени, селезенки и почек крыс при экспериментальном гепатите // Физиол. журн.—1981.—№ 1.—С. 129—132.
7. Шевченко О. В., Тюленева Г. В., Покровська С. В. Вплив спленину на гістаміновий обмін при анафілаксії у щурів // 4-й Укр. біохім. з'їзд.—К.: Наук. думка, 1982.—С. 244.
8. Шуцкий И. В., Антоненко В. Г., Шишкина В. В. и др. Характеристика иммунологического гомеостаза у детей, больных экземами и нейродермитами // Организация дерматологической помощи и современные методы диагностики, лечения и профилактики распространенных тяжелых и профессиональных дерматозов: Тез. докл. 4-го съезда дерматовенерологов Украины.—Харьков, 1980.—С. 106—110.
9. Шуцкий И. В., Покровская С. В. Применение спленина в комплексном лечении заболеваний кожи у детей // Информ. листок МЗ УССР.—Киев, 1983.
10. Movat H. Z. Inflammation immunity and hypeerseitivity.—New York; London, 1971.—320 p.
11. Shore P. A., Burkhalter A., Cohn V. H. A method for the fluorometrik assay of histamine in tissues // J. Pharmacol. and Exp. Therap.—1959.—127, N 1.—P. 182—186.

Киев. ин-т эндокринологии и обмена веществ  
МЗ УССР

Поступила 18.03.85



УДК 611.813:815

В. А. Майский, Н. З. Дорошенко

## СОЧЕТАНИЕ МЕТОДА ФЛЮОРЕСЦЕНЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ С ТЕХНИКОЙ РЕТРОГРАДНОГО МЕЧЕНИЯ НЕЙРОНОВ

Новые этапы в изучении организации мозга связаны с развитием техники мечения нейронов пероксидазой хрена, а также ретроградного транспорта люминесцентных красителей с целью определения характера дивергенции аксонных коллатералей [6]. В настоящее время успешно сочетается ретроградное мечение нейронов с методами флюоресценции катехоламинов, иммунофлюоресценции, ацетилхолинэстеразной гистохимии [3, 4, 8].

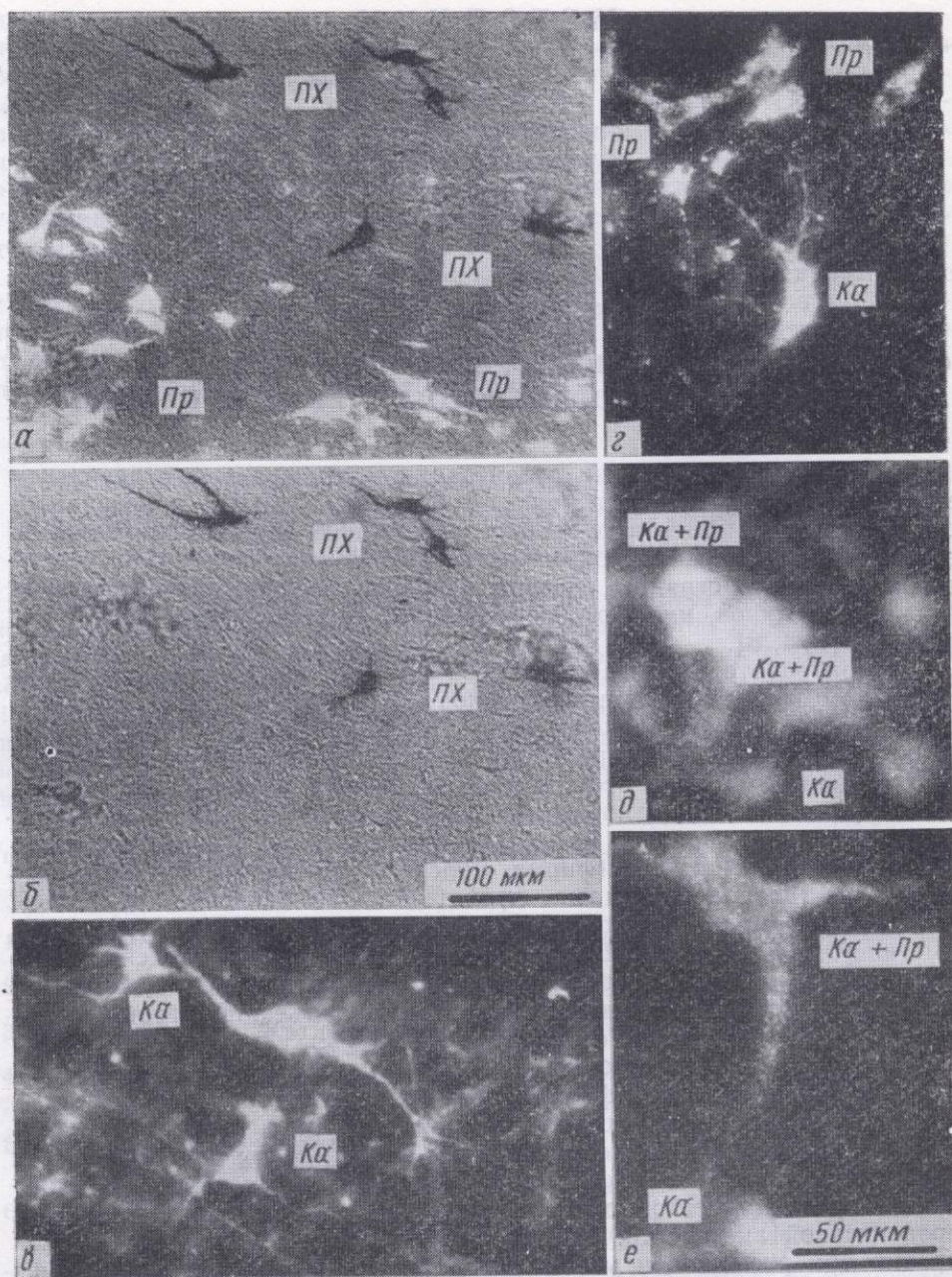
В этой работе описывается способ одновременного выявления в нейронах мозга ретроградных метчиков (пероксидазы хрена, примулина) и флюоресцирующих комплексов катехоламинов. Предлагаемые ниже рекомендации мы выработали в процессе исследований источников волоконных путей в неостриатум на крысе и кошке [1, 2].

Экспериментальным животным инъецировали в различные структуры головного и спинного мозга 0,1—5 мкл 10 %-ного водного раствора примулина оранжевого (фирма «Reichert», Австрия), или 30 %-ного водного раствора пероксидазы хрена (ПХ; Объединение «Олайн», Латв. ССР). Только при добавлении в водный раствор примулина 2 % диметилсульфоксида  $pH > 10,0$  («Реахим», СССР) наблюдался его эффективный захват и ретроградный транспорт у кошек. Время, в течение которого животных выдерживали после микроинъекций транспортно-специфических красителей, составляло 2—6 дней.

*Двойное мечение нейронов пероксидазой хрена и примулином.* В срезах фиксированного формалином мозга примулин легко выявляется в результате люминесценции золотистых гранул в цитоплазме меченых нейронов. Однако люминесценция меченных примулином клеток гасится при традиционной фиксации тканей глютаральдегидом и последующей гистохимической окраске срезов, проводимой для выявления пероксидазной активности. Кроме того, в процессе гистохимической окраски при разложении молекул перекиси водорода выделяющийся атомарный кислород окисляет флюорохром, что также приводит к гашению люминесценции меченных примулином клеток. Использование для фиксации мозга только формалина мало эффективно, так как формалин — слабый фиксатор ткани.

Для успешного осуществления двойного ретроградного окрашивания нейронов ферментом и флюорохромом существует специальный способ [9]. Он заключается в том, что фиксация мозга и гистохимическая окраска срезов производится холодным концентрированным раствором формальдегида, а концентрация субстрата (тетраметилбензидина) и перекиси водорода в красящем растворе понижается. Это дает возможность получить достаточно яркое свечение меченных флюорохромом нейронов даже после гистохимической окраски срезов (рисунк, а, б). Наблюдение ретроградно окрашенных пероксидазой хрена нейронов в этом случае производится при освещении обычным светом, а меченных примулином — светом длиной волны 340—460 нм. Возбуждающими люминесценцию могут быть сине-фиолетовые лучи, для чего





Различные популяции нейронов мозга крысы и кошки, выявляемые формальдегид-глутаральдегидным методом флюоресценции катехоламинов:

а, б — меченные пероксидазой хрена (ПХ) и примулином (Пр) мезэнцефалические источники волоконных путей в неостриатум у крысы при люминесценции и обычном свете соответственно; в, г — катехоламинергические (Ка) нейроны группы А1 у вентролатеральной поверхности продолговатого мозга кошки и крысы соответственно (примулин инъецировали в спинной мозг); д, е — меченные примулином моноаминергические нейроны группы А6 и А5 соответственно (примулин инъецировался крысе в спинной мозг). Масштаб 100 мкм (а, б) и 50 мкм (в-е).

используют светофильтры типа ФС-1 или СС-15-2 (BG3/4, BG12/2), а запирающим эти лучи может быть желтый (оранжевый) светофильтр ЖС-3 (GG9, OG1).

**Флюоресценция катехоламинов (формальдегид-глутаральдегидный метод).** Хорошо известны методы обнаружения катехоламин-содержащих структур в мозге животных, основанные на явлении стабильной флюоресценции комплексов конденсации формальдегида на молекулах норадrenalина и дофамина [5], и техника гистофлюоресценции кате-



холаминов с применением глиоксиловой кислоты [7]. Упомянутые методы высоко чувствительны и специфичны, однако они трудоемки и требуют особо чистых реактивов и специального оборудования. Их пытались упростить путем использования подходящих формальдегид-глутаральдегидных фиксаторов для перфузии животных [4].

В результате наших экспериментов с применением техники двойного ретроградного мечения нейронов мозга пероксидазой хрена и примулином было замечено, что добавление в фиксирующий раствор формальдегида небольшого количества глутаральдегида приводило к появлению яркой зеленой флюоресценции катехоламин-содержащих структур в получаемых на замораживающем микротоме срезах мозга (рисунок, в). Было также установлено, что для появления флюоресценции катехоламинов принципиальное значение имеют концентрация глутаральдегида в фиксирующем растворе (0,2—0,5 %) и температура самого фиксатора (2—4 °C). При таких условиях фиксации интенсивность свечения примулина не ухудшается, а интенсивность гистохимической реакции на пероксидазу хрена даже усиливается. Таким образом, открывается возможность в одно и то же время, в одной и той же клетке мозга выявлять ретроградные метчики и флюоресцирующие комплексы катехоламинов (рисунок, г—е).

### Техника эксперимента

Сочетание формальдегид-глутаральдегидного метода определения катехоламинов с техникой ретроградного аксонного транспорта пероксидазы хрена и примулина заключается в следующем.

Животному (кошка, крыса) инъецируют в мозг 0,1—5 мкл 30 %-ного водного раствора пероксидазы хрена и 10 %-ного водного раствора примулина с добавлением 2 % диметилсульфоксида. Через 2—6 дней животное под глубоким нембуталовым наркозом перфузируют через сердце вначале гипертоническим (2 %-ным) раствором хлористого натрия с добавлением гепарина (25 000 ед/л), а затем холодным (2 °C) фиксатором (3,5 %-ный раствор параформальдегида, 0,25 %-ный глутаральдегида и 5 %-ный сахарозы), приготовленном на фосфатном буфере, концентрации 0,1 моль/л; продолжительность фиксации составляет 1,5—2 ч. Отмывка от фиксатора достигается путем дальнейшей перфузии животного в течение 0,5—1 ч холодным (2 °C) 10 %-ным раствором сахарозы, приготовленном на аналогичном описанному фосфатном буфере. После перфузии мозг быстро извлекают и режут на блоки толщиной около 1,5 см, которые отмывают в холодном растворе сахарозы в течение 2 ч, а затем на замораживающем микротоме изготавливают срезы мозга толщиной 25—30 мкм. Гистохимическую окраску срезов проводят по методу Мезулама в модификации Езерского и Бовкера [9], при этом концентрация тетраметилбензидина понижается до 0,004 % в красящем растворе, а концентрация перекиси водорода не превышает 0,003 %. Срезы промывают в холодном ацетатном (pH 3,3), а затем в фосфатном (pH 7,2) буфере с сахарозой (10 %), быстро натягивают на предметные стекла и высушивают в холодильнике при температуре 2—4 °C. Высушенные на предметных стеклах срезы последовательно переносят в 96°-ный и абсолютный спирты, выдерживая их по 10 с в каждом, а затем в толуол на 2—3 мин и заключают под покровными стеклами в слабо флюоресцирующую эпоксидную смолу (эпон 812).

Обработанные указанным выше способом срезы могут храниться в холодильнике при температуре 4 °C до 1 г без заметного изменения флюоресценции меченных примулином нейронов и катехоламин-содержащих. Необходимо отметить, что примулин и флюоресцирующие комплексы катехоламинов устойчивы к ультрафиолетовому облучению. В течение 30 мин наблюдения и фотографирования интенсивность свечения структур заметно не уменьшается. Спектры эмиссии красителей и флюоресцирующих комплексов катехоламинов (темно-синий, золотистый, зеленый) сильно отличаются, что позволяет легко идентифицировать различные популяции меченых нейронов.

Специфичность данного способа выявления катехоламинов в срезах мозга подтверждается наличием флюоресценции всех известных групп



катехоламин-содержащих нейронов (A1—A13). Кроме того, мы в дополнительных экспериментах проводили фармакологическую пробу [5] на специфичность флюоресцентной реакции: наблюдалось снижение или полное исчезновение флюоресценции катехоламин-содержащих нейронов во всех известных группах после внутрибрюшинных инъекций резерпина.

Описанная техника может успешно использоваться при изучении нервных центров и характера дивергенции аксонных коллатералей, когда необходимы данные о медиаторной природе изучаемых нейронов, а также при оценке влияния биологически активных веществ (включая лекарственные) на обмен катехоламинов в мозге животных.

V. A. Maisky, N. Z. Doroshenko

# COMBINATION OF THE METHOD OF CATECHOLAMINE FLUORESCENCE WITH THE TECHNIQUE OF RETROGRADE LABELLING OF NEURONS

The method is described for simultaneous detection of retrograde labels (horseradish peroxidase and primulin) and fluorescent complexes of catecholamines in the brain neurons. Stable fluorescence of the complexes of formaldehyde condensation on the catecholamine and primulin molecules as well as preservation of horseradish peroxidase activity in the labelled neurons are attained by the brain perfusion with cooled solution of paraformaldehyde and glutaraldehyde. This technique permits observing for a long time transport-specific dyes and catecholamine fluorescence in the same cell at the same time.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Дорошенко Н. З., Майский В. А., Карцева А. Г. Новые данные об организации нисходящих гипоталамических путей, полученные методом двойного ретроградного меченія нейронов флюорохромами // Докл. АН СССР.—1985.—282, № 1.—С. 232—235.
2. Майский В. А., Кебало Т. Г., Савоськина Л. А. и др. Исследование методом двойной флюоресцентной метки локализации мезэнцефалических нейронов, проецирующихся в неостриатум // Там же.—1981.—259, № 5.—С. 1230—1232.
3. Albanese A., Bentivoglio M. Retrograde fluorescent neuronal tracing combined with acetylcholinesterase histochemistry // J. Neurosci. Meth.—1982.—6, N 2.—P. 121—127.
4. Blessing W. W., Jaeger C. B., Ruggiero D. A., Reis D. J. Hypothalamic projections of medullary catecholamine neurons in the rabbit: A combined catecholamine fluorescence and HRP transport study // Brain Res. Bull.—1982.—9, N 1/6.—P. 279—286.
5. Dahlström A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system // Acta physiol. scand.—1964.—62, Suppl. 232.—P. 1—55.
6. Kuypers H. G. J. M., Bentivoglio M., Catsman-Berrevoets C. E. et al. Double retrograde neuronal labeling through divergent axon collaterals, using two fluorescent tracers with the same excitation wavelength which label different features of the cell // Exp. Brain Res.—1980.—40, N 4.—P. 383—392.
7. Lindvall O., Björklund A. The glyoxylic acid fluorescence histochemical method: a detailed account of the methodology for the visualization of central catecholamine neurons // Histochemistry.—1974.—39, N 2.—P. 97—127.
8. Skirboll L., Hökfelt T., Norell G. et al. A method for specific transmitter identification of retrogradely labelled neurons: immunofluorescence combined with fluorescence tracing // Brain Res. Rev.—1984.—8, N 2/3.—P. 99—127.
9. Yezierski R. P., Bowker R. M. A retrograde double label tracing technique using horseradish peroxidase and the fluorescent dye 4,6-diamidino-2-phenylindole 2HCl (DAPI) // J. Neurosci. Meth.—1981.—4, N 1.—P. 53—62.

Ин-т физиологии им. А. А. Богомольца  
АН УССР, Киев

Поступила 21.11.85



## НОВОЕ ИЗДАНИЕ УЧЕБНИКА ПО ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

Патологическая физиология / Под ред. Н. Н. Зайко. 2-е изд. перераб. и доп.—  
Киев: Вища школа, 1985.— 575 с.

Рецензируемый учебник — второе, переработанное и дополненное издание учебника, служившего одним из основных учебных пособий для студентов в течение последних 8 лет. Как и предыдущее издание, он — плод труда коллектива авторов, каждый из которых известный специалист той области, о которой им написаны разделы в учебнике. Общая редакция учебника известным ученым-патофизиологом и педагогом член-кор. АМН СССР Н. Н. Зайко, позволила объединить разносторонний и обширный по содержанию, разнообразный по стилю изложения материал в единую стройную систему, отличающуюся высокой методологической направленностью, доступной для восприятия студентами. Распределение материала в учебнике новой редакции в целом проведено в соответствии с новой учебной программой. Значительно улучшен иллюстративный материал за счет введения новых патогенетических схем, отражающих современное состояние излагаемых вопросов.

Во введении полностью переработан исторический очерк развития патологической физиологии. Больше внимания уделено советскому периоду развития науки, шире представлены сведения об основных школах и направлениях патологической физиологии. Раздел «Учение о болезни» дополнен изложением понятия «патологический процесс», «патологическое состояние», «типический патологический процесс», «рецидив заболевания». С методологической точки зрения очень полезна приведенная авторами схема, иллюстрирующая болезнь по уровням абстракции. Представлены данные о механизмах выздоровления с позиции учения П. К. Анохина о функциональных системах.

В разделе, в котором описываются общие вопросы этиологии и патогенеза, в настоящем издании даны основные положения диалектического материализма, определяющие основу формирования взгляда на проблему причины и следствия в патологии. Введены определения понятий «этиология»,

«причина» и «условия» заболеваний. Включены представления о факторах риска как наиболее определяющих возникновение заболеваний. В разделе, посвященном роли наследственности в патологии, описываются возможные механизмы наследственной предрасположенности к заболеваниям и основные механизмы репаративных процессов в генетическом аппарате при воздействии на него мутагенов.

Существенно переработан и дополнен раздел «Реактивность и ее роль в патологии». В нем четко излагаются основные понятия, приведена схема классификации реактивности и зависимости ее от факторов внешней среды. Вопросы патологической реактивности выделены в отдельный раздел, в котором на современном научном уровне даны представления об общих закономерностях нарушений иммунной системы, причинах и механизмах дисфункции и недостаточности ее, приведены сведения об основных механизмах развития иммунодефицитных и иммунодепрессивных заболеваний. Однако следующий за ним и хорошо написанный раздел, посвященный аллергии, на наш взгляд, не нужно выделять из раздела, посвященного иммунопатологическим процессам.

В отличие от прошлой редакции учебника, в данное издание введены новые разделы, в частности «Патологическая физиология клетки» и «Патологическая физиология соединительной ткани», необходимые студенту для понимания многих вопросов патологической физиологии. По нашему мнению, эти разделы логично предшествуют части второй — «Типические патологические процессы». Значительно переработан и дополнен раздел «Старение», который не представлен в других современных учебниках по патологической физиологии.

В части второй — «Типические патологические процессы» — введен раздел «Нарушения микроциркуляции», где изложены основные закономерности и механизмы типичных внутрисосудистых и внесосудистых



проявлений этой патологии, как этого требует современная программа. Раздел «Воспаление» дополнен данными о формировании общей теории воспаления, новыми патогенетическими схемами, в нем более четко, с современных позиций рассмотрены механизмы расстройства микроциркуляции в очаге воспаления. Значительно переделана часть раздела «Патология тканевого роста», посвящена опухолям. В нее включены новые сведения, основанные на данных экспериментальных исследований в этой области. В разделе «Типические нарушения обмена веществ» глубже изложены вопросы, касающиеся этиологии и патогенеза сахарного диабета, нарушений кислотно-основного равновесия и водно-электролитного обмена. Этот раздел обогащен новым иллюстративным материалом.

Раздел «Патологическая физиология крови» (часть третья «Патологическая физиология органов и систем») дополнен общей характеристикой патологических процессов в системе крови, данными по этиологии и патогенезу нарушений лейкопоэза в кроветворной ткани, цветным рисунком качественных изменений в эритроцитарном составе крови при патологии, иллюстрирующим их диагностическую и прогностическую значимость. К сожалению, как и в прошлом издании, в этом разделе учебника из всех вопросов, касающихся изменений основных физико-химических свойств крови в патологии, нашел отражение лишь вопрос об изменениях свертывания крови.

Существенно переработан раздел, посвященный вопросам патологической физиологии системного кровообращения. В нем больше патогенетических схем, четче изложен учебный материал о нарушении ритма деятельности сердца. Однако вряд ли целесообразно в данном разделе рассматривать этиологию и патогенез шока. Это, с нашей точки зрения, целесообразнее изложить вместе с описанием экстремальных состояний во второй части учебника — «Типические патологические процессы», как предусмотрено новой учебной программой.

Следует отметить появление в учебнике новой редакции материала о нарушении выработки гормонов пищеварительной сис-

темы. Значительно улучшено изложение патофизиологии печени и почек. По-новому представлен раздел, посвященный патологической физиологии эндокринной системы. В нем отдельно выделены, последовательно и четко изложены общие вопросы этиологии и патогенеза эндокринных нарушений. Этот раздел хорошо иллюстрирован патогенетическими схемами и рисунками.

Считаем необходимым высказать еще некоторые замечания. Неудачны и недостаточно полны формулировки некоторых принципиально важных понятий, в частности «воспаление», «лихорадка», «шок». В разделе «Учение об этиологии и патогенезе» уместно было бы привести классификацию основных патогенетических механизмов по их характеру и по отношению к действию этиологического фактора. К сожалению, учебник страдает некоторыми неточностями. Так, к терминальным состояниям авторы относят биологическую смерть (с. 29). На с. 35 указывается: «Взаимодействие причины болезни с организмом всегда происходит в определенных условиях», а через строку ниже говорится, что «последние не обязательны для возникновения болезни», что противоречит основным принципам детерминизма. В разделе «Опухоли» на с. 222, касаясь вируса полиомиелита, указывается, что последний «детально изучен Стюартом и Эдди», хотя следовало написать «Стюарт и Эдди». В этом же разделе, на с. 236, говоря о феохромоцитоме, авторы указывают, что секреция при ней адреналина «в конечном счете приводит к гипертонической болезни», в то время как в данном случае речь идет о симптоматической гипертензии.

Подобного рода опечатки и неточности не умаляют ценность затраченного на подготовку второго издания труда коллектива авторов — лауреатов Государственной премии УССР, 1981 — несомненно одного из лучших учебных руководств по патологической физиологии, который в настоящее время уже широко используется в учебном процессе. Вызывает сожаление малый тираж издания учебника.

В. Н. Ельский, А. Т. Денисов,  
Л. П. Линчевская



## СОДЕРЖАНИЕ

|                                                                                                                                                                                                          |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Братусь Н. В., Йолтуховский М. В.</i> Электрофизиологический анализ влияний гипоталамуса на кору мозжечка                                                                                             | 257 |
| <i>Олешко Н. Н.</i> Роль дофаминергической системы в развитии каудатовыванной веретеновидной активности у кошек                                                                                          | 263 |
| <i>Коренько И. И., Усаченко Н. М., Павленко В. Б.</i> Реакции нейронов теменной ассоциативной коры мозга кошки на стимуляцию пирамидного тракта                                                          | 272 |
| <i>Навакатикян А. О., Бузунов В. А., Тиле В., Френцель Х.</i> Влияние гиподинамии и нервно-эмоционального напряжения на физическую работоспособность систем кровообращения и дыхания при мышечной работе | 278 |
| <i>Решетюк А. Л., Бакалейникова В. Л., Поляков А. А.</i> Корреляционная ритмография при функциональной нагрузке у лиц разного возраста                                                                   | 284 |
| <i>Тамазашвили Т. Ш., Попова Т. С., Гальперин Ю. М.</i> Сравнительная оценка темпа всасывания основных питательных веществ в тонкой кишке                                                                | 289 |
| <i>Вирченко С. Б., Повжиткова М. С., Лысенко М. К., Кожекова Т. Н.</i> Адсорбция пепсина желудочного сока активированным углем                                                                           | 293 |
| <i>Лупырь В. М., Сергиенко Н. Г.</i> Активность холинэстеразы и норадреналина при воздействии на точки акупунктуры лазером                                                                               | 297 |
| <i>Паранин А. В.</i> Влияние алиментарных факторов и инсулина на содержание $\alpha$ -токоферола в органах молодых белых крыс                                                                            | 303 |
| <i>Гладкова А. И.</i> Влияние пролактина на половое поведение крыс-самцов                                                                                                                                | 309 |
| <i>Бутылин Ю. П., Сакун Ю. М., Стрелко В. В., Ромашко О. А., Каргель Н. Т., Коровин Ю. Ф.</i> Влияние микросферических углеродных сорбентов на некоторые физиологические процессы в организме            | 314 |
| <i>Панасюк Е. Н., Гаталяк Б. В., Охрименко Ю. Н.</i> Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке толстой кишки после резекции тонкой                                                              | 318 |
| <i>Сазонова Л. Я., Дмитриева А. В.</i> Влияние фосфолипидного состава липосом на скорость выхода заключенных в них адреномиметиков                                                                       | 322 |
| <i>Антоненко В. Т., Городецкая С. Ф., Черенькая В. Д.</i> Влияние экзогенного цАМФ на формирование иммунологической памяти на алло- и гетероантигены                                                     | 328 |
| <i>Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В.</i> Обмен йода в органах и тканях белых крыс в период роста                                                                                                           | 332 |
| <i>Григоренко В. К., Бачинский П. П., Богдан С. С.</i> Изменения механических свойств и химического состава костной ткани белых крыс при избыточном поступлении фтора в организм                         | 340 |
| <i>Середенко М. М., Пожаров В. П., Миняйленко Т. Д., Беспальчая Р. Ф.</i> Особенности оксигенации крови в легких при острой дозированной кровопотере                                                     | 344 |
| <i>Пешкова Л. В., Орлова О. Л.</i> Влияние нарушения электролитного состава крови на способность гемоглобина к связыванию кислорода у больных пародонтозом                                               | 350 |
| <i>Штученко Н. В.</i> Особенности гипоксических состояний при изолированном дефекте межжелудочковой перегородки у детей дошкольного и школьного возраста                                                 | 357 |

### Краткие сообщения

|                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Якушев В. С., Шкопинский Е. А., Курипка В. И., Миронова Е. В., Вержижковская В. Г., Макоед О. Б., Рыжов А. А.</i> Содержание электролитов в крови и воды в органах при эмоционально-болевым стрессе | 363 |
| <i>Дорошенко Н. М., Покровская С. В., Шевченко А. В.</i> Влияние спленина на содержание биогенных аминов в тканях и плазме крови крыс                                                                  | 367 |

### Методики

|                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Майский В. А., Дорошенко Н. З.</i> Сочетание метода флюоресценции катехоламинов с техникой ретроградного мечения нейронов | 371 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### Рецензии

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Ельский В. Н., Денисов А. Т., Линчевская Л. П.</i> Новое издание учебника по патологической физиологии | 375 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|



## CONTENTS

|                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Bratus N. V., Yoltukhovskiy M. V.</i> Electrophysiological Analysis of Hypothalamic Influences on the Cerebellar Cortex                                                                                 | 257 |
| <i>Oleshko N. N.</i> A Role of Dopaminergic System in Development of the Caudate Spindle Activity in the Cat                                                                                               | 263 |
| <i>Korenyuk I. I., Usachenko N. M., Pavlenko V. B.</i> Neuronal Reactions in Parietal Association Cortex of Cat to Pyramidal Tract Stimulation                                                             | 272 |
| <i>Navakatikyan A. O., Buzunov V. A., Tile V., Frentzel Kh.</i> Effect of Hypodynamia and Nervous-Emotional Stress on Physical Working Capacity of Circulatory and Respiratory Systems Under Muscular Work | 278 |
| <i>Reshetyuk A. L., Bakaleinikova V. L., Polyakov A. A.</i> Correlation Scattergram in Functional Loads in the Humans of Different Ages                                                                    | 284 |
| <i>Tamazashvili T. Sh., Popova T. S., Galperin Yu. M.</i> Comparative Estimate of the Basic Nutrients' Absorption Rate in Small Intestine                                                                  | 289 |
| <i>Virchenko S. B., Povzhitkova M. S., Lysenko M. K., Kozhekova T. N.</i> Adsorption of Gastric Juice Pepsin by Activated Charcoal                                                                         | 293 |
| <i>Lupyr V. M., Sergienko N. G.</i> Cholinesterase and Norepinephrine Activity Under the Laser Irradiation of Acupuncture Points                                                                           | 297 |
| <i>Paranich A. V.</i> The Influence of Alimentary Factors and Insulin on the $\alpha$ -Tocopherol Content in Organs of Yung Albino Rats                                                                    | 303 |
| <i>Gladkova A. I.</i> The Effect of Prolactin on Sexual Behaviour of Male Rats                                                                                                                             | 309 |
| <i>Butylin Yu. P., Sakun Yu. M., Strelko V. V., Romashko O. A., Kartel N. T., Korovin Yu. F.</i> Effect of Microspheric Carbon Sorbents on Certain Physiological Processes in the Organism                 | 314 |
| <i>Panasjuk E. N., Gatalyak B. V., Okhrimenko Yu. N.</i> Morphofunctional Changes in Mucous Membrane of Large Intestine After Resection of Small Intestine                                                 | 318 |
| <i>Sazonova L. Ya., Dmitrieva A. V.</i> Effect of Phospholipid Composition of Liposomes on the Yield Rate of Adrenomimetic Drugs Contained in Them                                                         | 322 |
| <i>Antonenko V. T., Gorodetskaya S. F., Chernenkaya V. D.</i> Effect of Exogenous cAMP on Formation of Immunological Memory for Allo- and Heteroantigens                                                   | 328 |
| <i>Esipenko B. E., Marsakova N. V.</i> Iodine Metabolism in Organs and Tissues of Albino Rats in the Period of Growth                                                                                      | 332 |
| <i>Grigorenko V. K., Bachinsky P. P., Bogdan S. S.</i> Changes in Mechanical Properties and Chemical Composition of Osseous Tissues of White Rats During Excessive Income of Fluoride into Organism        | 340 |
| <i>Seredenko M. M., Pozharov V. P., Minyailenko T. D., Bepalchaya R. F.</i> Peculiarities of Blood Oxygenation in Lungs During Acute Dosed Blood Loss                                                      | 344 |
| <i>Peshkova L. V., Orlova O. L.</i> The Effect of the Blood Electrolytic Composition Disturbance on the Hemoglobin Ability to Bind Oxygen in Paradontosis Patients                                         | 350 |
| <i>Shtuchenko N. V.</i> Peculiarities of Hypoxic States with Isolated Defect of Interventricular Septum in Children of Preschool and School Age                                                            | 357 |

### Brief Notes

|                                                                                                                                                                                                              |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Yakushev V. S., Shkopinsky E. A., Kuripka V. I., Mironova E. V., Verzhikovskaya V. G., Makoed O. B., Ryzhov A. A.</i> Content of Electrolytes in Blood and Water in Organs Under Emotional-Algesic Stress | 363 |
| <i>Doroshenko N. M., Pokrovskaya S. V., Shevchenko A. V.</i> The Influence of Splenin on Content of Biogenic Amines in Tissues and Blood Plasma of Rats                                                      | 368 |

### Procedures

|                                                                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Maisky V. A., Doroshenko N. Z.</i> Combination of the Method of Catecholamine Fluorescence with the Technique of Retrograde and Primulin Labelling of Neurons | 371 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|

### Reviews

|                                                                                                           |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <i>Elsky V. N., Denisov A. T., Linchevskaya L. P.</i> New Additions of Manuals on Pathological Physiology | 375 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|



УДК 612.827:612.814.1—02

**Электрофизиологический анализ влияний гипоталамуса на кору мозжечка /** Братусь Н. В., Иолтуховский М. В. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 257—263.

Исследованы вызванные потенциалы и реакции нейронов коры мозжечка при раздражении вентромедиального ядра и латеральной области гипоталамуса кошки. Влияния вентромедиального ядра осуществляются на кору червя и полушарий мозжечка (V—VIII, H-VIIB, H-VIIIA долики) через посредство моно- и полисинаптических связей. К их организации причастны адрен- и холинергические структуры. Сигналы из вентромедиального ядра вызывают реакции нейронов коры мозжечка преимущественно возбуждающего характера. Влияния латеральной области гипоталамуса осуществляются на кору червя мозжечка (V, VI, VIIA долики) посредством моносинаптических связей. При стимуляции этой структуры в нейронах коры мозжечка развивались как возбуждающие, так и тормозящие реакции. Ведущее значение при этом имеют адренергические структуры. Ил. 4. Библиогр. 20.

УДК 612.826:591.88

**Роль дофаминергической системы в развитии каудатовыванной веретеновидной активности у кошек /** Олешко Н. Н. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 263—272.

Дофаминовый антагонист пимозид (0,15 мг/кг внутривенно) значительно увеличивает продолжительность и амплитуду каудатовыванной веретен и меньше — веретен, вызванных стимуляцией отдельных ядер таламуса во фронтальных отделах коры головного мозга. Дофаминовый агонист апоморфин (1,2—2,5 мг/кг внутривенно) подавляет каудатовыванную веретеновидную активность, вызванную раздражением таламуса. Высказывается предположение, что развитие каудатовыванной веретен регулируется дофаминергической системой головного мозга главным образом посредством nigro-стриатного тормозного влияния на холинергические структуры хвостатого ядра. Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 18.

УДК 612.825

**Реакции нейронов теменной ассоциативной коры мозга кошки на стимуляцию пирамидного тракта /** Коренюк И. И., Усаченко Н. М., Павленко В. Б. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 272—278.

В опытах на наркотизированных, а затем обездвиженных кошках исследованы коротколатентные реакции 208 нейронов теменной ассоциативной коры (ТАК) на стимуляцию пирамидного тракта (ПТ). Из них 198 (95,5 %) нейронов на предъявленное раздражение отвечали антидромным потенциалом действия (ПД), остальные 10 нейронов — только ортодромным ПД. У девяти нейронов ПТ вслед за антидромным ПД регистрировали ортодромный. Значения латентных периодов (ЛП) антидромных ответов нейронов варьировали в пределах 0,6—9,4 мс, что соответствовало диапазону скоростей проведения импульсов по аксонам этих клеток от 3,2 до 50,0 м/с. ЛП антидромных ПД нейронов поля 5 достоверно меньше, чем у нейронов поля 7. 61,6 % нейронов ПТ были медленнопроводящими. Обнаружено, что в ТАК рядом могут локализоваться несколько клеток ПТ. У некоторых клеток ПТ выявлены коллатерали к ядрам моста или к моторной коре. Обсуждается возможность участия ТАК в организации двигательных реакций. Ил. 4. Библиогр. 20.



**Влияние гиподинамии и нервно-эмоционального напряжения на физическую работоспособность систем кровообращения и дыхания при мышечной работе** / Навакатилян А. О., Бузунов В. А., Тиле В., Френцель Х. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 278—284.

У 167 здоровых испытуемых трех профессиональных групп исследовали влияние гиподинамии и нервно-эмоционального напряжения на функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем и физическую работоспособность. Применяли специально оптимизированную эргометрическую методику с определением параметров вентиляции, гемодинамики, буферных оснований, кислот, газов крови. Установили, что в условиях гиподинамии происходит снижение эффективности дыхания и кровообращения, а также физической работоспособности. При сочетании гиподинамии с высоким нервно-эмоциональным напряжением наряду с отмеченными изменениями четко проявляется гипертония напряжения, что рассматривается как предпатология. Ил. 2. Табл. 1. Библиогр. 19.

**Корреляционная ритмография при функциональной умственной нагрузке у лиц разного возраста** / Решетюк А. Л., Баклейникова В. Л., Поляков А. А. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 284—288.

Изучали регуляцию сердечного ритма (СР) при функциональной (умственной) нагрузке у практически здоровых лиц разного возраста. Показано, что ритмокардиоскопия на основе прибора ритмокардиоскопа РКС-01 — высокоинформативный и оперативный автоматизированный метод исследования функциональных состояний организма человека. На основе изучения исходных корреляционных ритмограмм (КРГ) выделены типы регуляции СР: нормотонический, симпатикотонический, парасимпатикотонический, а также приведены статистические параметры СР, характерные для описанных типов. Прослежены общевозрастные изменения, заключающиеся в усилении парасимпатического влияния на сердце у лиц старшего возраста. При индивидуальном анализе КРГ в исходном, нагрузочном, восстановительном периодах выявлены три типа реагирования на умственную нагрузку, зависящие от типологических особенностей реактивности испытуемых. Ил. 3. Библиогр. 1.

**Сравнительная оценка темпа всасывания основных питательных веществ в тонкой кишке** / Тамазашвили Т. Ш., Попова Т. С., Гальперин Ю. М. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 289—293.

По результатам экспериментов на полифистульных собаках в режиме аутоперфузии проведена сравнительная оценка скорости всасывания и эвакуации из тонкой кишки высококалорийных кишечных питательных смесей «Vivonex», «Vitел», смеси, составленной по Вретлинду, а также «Инсит-1» и «Инсит-3», по соотношению в них питательных веществ и поли-, олиго-, мономеров, аналогичных химусу. Показано, что увеличение калорийности смеси для внутрикишечного введения, обеспечивающей поступление 1 ккал/мл с сохранением соотношений нутриентов, аналогичных химусу, является оптимальным условием, обеспечивающим равномерный поток питательных веществ из энтеральной во внутреннюю среду организма. Табл. 2. Библиогр. 8.

**Адсорбция пепсина желудочного сока активированным углем** / Вирченко С. Б., Повжиткова М. С., Лысенко М. К., Кожекова Т. Н. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 293—297.

В опытах *in vitro* показано, что концентрация соляной кислоты, электролитов, pH желудочного сока в его пробах, взятых после сорбции, не отличались от таковых в контрольных пробах. Отмечена значительная сорбция пепсина. Волокнистый энтеросорбент наиболее сорбционно активен по отношению к этому ферменту. Комплекс сорбент—фермент находится в активном состоянии. Следствие этого — вероятное образование дополнительной реактивной зоны в полости желудка, что может привести к изменению ферментативного расщепления в нем белковых субстратов. Табл. 4. Библиогр. 9.



УДК 615.217.24+615.217.32+615.814.1

**Активность холинэстеразы и норадреналина при воздействии на точки акупунктуры лазером** / Лупыр В. М., Сергиенко Н. Г. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 297—303.

Установлено, что лазерное воздействие на точки акупунктуры изменяет интенсивность люминесценции катехоламинов печени, а также активность АХЭ в спинном мозге, печени и двенадцатиперстной кишке. Результаты цитофотометрического анализа активности АХЭ в органах, подвергнутых лазерному облучению, показывают, что различные дозы облучения неоднозначно влияют на холинергические нейромедиаторные системы. Данные биохимических исследований активности АХЭ подтверждают выводы, вытекающие из результатов гистохимического анализа. Об этом свидетельствует также изменение активности холинергических механизмов в различных областях головного и спинного мозга и их отсутствие в крови и эритроцитах. Ил. 2. Табл. 4. Библиогр. 7.

УДК 577.161.32

**Влияние алиментарных факторов и инсулина на содержание  $\alpha$ -токоферола в органах молодых белых крыс** / Паранич А. В. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 303—309.

В работе представлены данные о содержании  $\alpha$ -токоферола в плазме крови, печени, надпочечниках и эпидидимальном жире неполовозрелых и половозрелых крыс-самцов линии Вистар при различном поступлении витамина с кормом. Исследовано влияние витамина в дозах 2, 60, 120, 600 мг/кг корма. Показано, что инсулин (0,8 ЕД/100 г массы тела) вызывает разнонаправленные изменения содержания  $\alpha$ -токоферола в исследованных органах. Действие инсулина зависит от количества витамина в корме (наиболее выражено в условиях Е-гипо- и гипervитаминоза) и от гормональной ситуации в организме (до и после полового созревания). Табл. 3. Библиогр. 19.

УДК 612.433—664:616.89—008.447—612.616.3

**Влияние пролактина на половое поведение крыс-самцов** / Гладкова А. И. // Физиол. журн., 1986.— 32, № 3.— С. 309—314.

С целью выяснения роли пролактина в регуляции репродуктивного или процептивного поведения эксперименты проводили на интактных эстральных крысах (самках и самцах), получавших 10 дней по 3,5 ед. препарата лактина. В эксперимент брали животных, имеющих половой опыт. Парное тестирование проводили 20 мин. В условиях введения лактина процептивное поведение не изменяется, тогда как собственно копуляторное — у самцов угнетается. Это проявляется в уменьшении числа животных, обнаруживающих эякуляцию, удлинении латентного периода интромиссий, преобладании числа садок над интромиссиями. Достоверные отклонения в большинстве этих показателей выявляются после 8-го дня введения лактина. Одной из причин угнетающего действия пролактина на мужское спаривательное поведение — изменение соотношения между уровнем эндогенного тестостерона и эстрадиола в сторону увеличения последнего. Обсуждаются центральные и периферические механизмы действия пролактина на половое поведение. Табл. 4. Библиогр. 22.

УДК 541.182.5:541.183+612.015.3

**Влияние микросферических углеродных сорбентов на некоторые физиологические процессы в организме** / Бутылин Ю. П., Сакун Ю. М., Стрелко В. В., Ромашко О. А., Картель Н. Т., Коровин Ю. Ф. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 314—318.

Исследовали терапевтическое действие нескольких разновидностей микросферических углеродных энтеросорбентов марки СКН: исходных углей СКН-2М и образцов, модифицированных химически связанными ионами  $K^+$  и  $Mg^{2+}$ . Обследованы относительно здоровые люди — добровольцы. Сравнительную характеристику влияния энтеросорбентов на организм проводили по свыше 100 биохимическим показателям крови (представлены только некоторые из них). Полученные данные позволяют рекомендовать для клинического применения в качестве энтеросорбентов модифицированные формы углей СКН как более предпочтительные при терапии большинства патологий. Обычные угли СКН можно применять лишь при терапии ХПН, а также патологических состояний, связанных с тяжелыми экзогенными отравлениями организма. Табл. 2. Библиогр. 17.



**Морфофункциональные изменения в слизистой оболочке толстой кишки после резекции тонкой / Панасюк Е. Н., Гаталяк Б. В., Охрименко Ю. Н. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 318—321.**

В острых опытах на собаках в норме и на 48 день после резекции нижней части тонкой кишки методом электронной микроскопии исследовали всасывание жира в толстой кишке. В норме жировые включения обнаружены в межклеточных пространствах. В толстой кишке собак с резецированной тонкой изменяется ультраструктура призматических клеток: удлиняются микроворсинки, утолщается слой гликокаликса. Обнаружены осmioфильные включения в цитоплазме этих клеток, что является прямым доказательством наличия резорбции жира. Эти изменения рассматриваются как результат компенсаторных процессов в пищеварительной системе после резекции тонкой кишки. Ил. 4. Библиогр. 10.

УДК 612.18

**Влияние фосфолипидного состава липосом на действие заключенных в них адреномиметиков / Сазонова Л. Я., Дмитриева А. В. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 322—327.**

Внутривенное введение препаратов липосом, содержащих адреномиметики (норадреналин, фенилэфрин, изопропилинорадреналин) животным приводило к значительному пролонгированию их действия на сердечно-сосудистую систему. Исследовали влияние состава липосом на продолжительность действия липосомальных препаратов. Продолжительность реакции на введение адреномиметиков в липосомах лимитируется, вероятно, быстрым их выходом из липосом и значительной скоростью выведения липосом из кровеносного русла. Введение в липосомы холестерина до 30—50 % (молярная доля) и отрицательного заряда удлиняет время действия исследуемых веществ. Ил. 4. Библиогр. 13.

УДК 577.12:547.96:612.012

**Влияние экзогенного цАМФ на формирование иммунологической памяти на алло- и гетероантигены / Антоненко В. Т., Городецкая С. Ф., Черненко В. Д. // Физиол. журн.—1982.—32, № 3.— С. 328—332.**

Применение экзогенного цАМФ, его иммунодепрессивной дозы — ( $10^{-4}$  м/кг), приводило к снижению первичного и вторичного иммунных ответов на алло- и гетероантиген *in vivo*. Внесение цАМФ в культуру лимфоидных клеток лимфоузлов или селезенки сопровождалось снижением первичного иммунного ответа. В условиях повторной сенсibilизации гетероантигеном в культуре и применении цАМФ наблюдалось снижение вторичного иммунного ответа. Ил. 2. Табл. 2. Библиогр. 12.

УДК 616.011.04

**Обмен йода в органах и тканях белых крыс в период роста / Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В. // Физиол. журн.—1986.—32, № 3.— С. 332—340.**

В опытах на белых крысах, содержащихся на полноценной искусственной диете, на 1-, 15-, 25-, 35-, 45-, 55- и 75-е сутки определяли концентрацию общего йода (ОИ), связанного белком йода (СБИ) и неорганического йода (НИ) (расчетным путем). Отмечены значительные различия как концентрации ОИ, СБИ и НИ в тканях, так и содержания этих фракций йода в тканях и органах. Установлено, что наряду с постоянством концентрации показателей обмена йода в крови, селезенке и почках, в период роста крыс при увеличении в течение 2,5 мес массы органов и тканей от 9 до 33 %, происходят закономерные изменения обмена йода в скелетных мышцах, печени и сердца (повышение концентрации СБИ в ткани скелетных мышц и НИ в ткани печени, понижение СБИ в ткани печени и НИ в ткани сердца). Экспериментальный (использование  $^{131}\text{I}$ ) и теоретический анализы этих данных указывают, что в обнаруженных изменениях тканевого обмена йода в период роста животных основную роль играют процессы превращений СБИ в тканях. Ил. 3. Табл. 3. Библиогр. 20.



**Изменения механических свойств и химического состава костной ткани белых крыс при избыточном поступлении фтора в организм** / Григоренко В. К., Бачинский П. П., Богдан С. С. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 340—344.

Исследовали влияние длительного избыточного (доза 20 мг/кг) поступления фтора (NaF) в организм на минеральный состав костной ткани и ее механическую прочность. В результате существенно изменяются исследуемые параметры: уменьшается в костях и зубах содержание кальция и магния, увеличивается содержание натрия и калия. Изменение минерального состава костей сопровождается снижением их механической прочности. Длительная интоксикация фтором вызывает снижение в сыворотке крови концентрации магния и кальция и увеличение в ней активности щелочной фосфатазы. Табл. 2. Библиогр. 14.

УДК 616—005.1:612.22.02+612.235

**Особенности оксигенации крови в легких при острой дозированной кровопотере** / Середенко М. М., Пожаров В. П., Миняйленко Т. Д., Беспальчая Р. Ф. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 344—350.

Изучен транспорт респираторных газов и особенности оксигенации крови в легких при острой кровопотере. У крыс при резком снижении минутного объема крови в ответ на тканевую гипоксию и ацидоз не наблюдается увеличения вентиляции. Ингаляция гипоксической и гиперкапнической газовой смеси приводит к адекватному увеличению альвеолярной вентиляции. Несмотря на падение эффективности оксигенации крови в легких при кровопотере, транспорт респираторных газов на этапе воздух — кровь соответствует потреблению  $O_2$  и выделению  $CO_2$  в этих условиях. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 17.

УДК 612.111.1:616.314.17—008—1

**Влияние нарушения электролитного состава крови на способность гемоглобина к связыванию кислорода у больных пародонтозом** / Пешкова Л. В., Орлова О. Л. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 350—357.

Представлены данные об особенностях связывания кислорода гемоглобином у больных пародонтозом различной тяжести в зависимости от концентрации ионов калия и хлора в крови и эритроцитах в разные месяцы года. Прослеживается определенная закономерность в количестве связываемого кислорода *in vitro* в зависимости от электролитного состава крови. Ил. 4. Библиогр. 15.

УДК 615.12—007.2—053

**Особенности гипоксических состояний при изолированном дефекте межжелудочковой перегородки у детей дошкольного и школьного возраста** / Штученко Н. В. // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 357—362.

У 100 больных детей 4—16 лет с изолированным дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) сердца исследованы кислородные режимы организма (КРО). КРО этих больных характеризуются несущественно выраженным повышением интенсивности поступления кислорода в легкие, альвеолы, транспорта кислорода кровью, снижением экономичности КРО, увеличением альвеолярно-артериального градиента  $pO_2$  при обязательном снижении артериального  $pO_2$  и нормальном уровне  $pO_2$  в смешанной венозной крови. Они зависят от качественной и количественной характеристик нарушений легочной гемодинамики. У больных с ДМЖП при выраженной легочной гипертензии и повышенном сопротивлении сосудов легких развивается респираторная гипоксия, которая может сопровождаться артериальной гипоксемией. В компенсации гипоксии при ДМЖП основную роль играют гипервентиляция и повышение интенсивности системного кровотока. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 13.



**Содержание электролитов в крови и воды в органах при эмоционально-болевым стрессе** / Якушев В. С., Шкопинский В. И., Курипка В. И., Мирнова Е. В., Вержиковская В. Г., Макоед О. Б., Рыжов А. А. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 363—367.

Установлено, что эмоционально-болевым стресс сопровождается выраженными изменениями содержания натрия, калия, кальция и магния в крови, а также увеличением ее рН при одновременном водном дисбалансе органов. В наибольшей степени эти нарушения наблюдаются в период развития стрессовых повреждений, а сдвиги, связанные с магнием и кальцием, последовательно нормализуются в течение недели после воспроизведения ЭБС. При этом гипонатриемия и избыток воды в сердце характерны для всего периода последствий стресса на организм. Табл. 2. Библиогр. 6.

**Влияние спленина на содержание биогенных аминов в тканях и плазме крови крыс** / Дорошенко Н. М., Покровская С. В., Шевченко А. В. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 368—371.

Исследовали содержание гистамина и серотонина в плазме крови, тканях печени, сердца, легких, почек, селезенки, мозга, тонкой кишки и кожи под воздействием внутримышечного введения спленина различной концентрации в течение 5—7 сут. Введение спленина существенно снижало содержание гистамина и повышало содержание серотонина во всех исследованных тканях. В плазме крови содержание гистамина и серотонина уменьшалось. Сделан вывод, что адаптивные свойства спленина, а также терапевтический эффект при поражении печени тесно связаны с обнаруженными особенностями перераспределения биогенных аминов под воздействием исследуемого препарата. Табл. 2. Библиогр. 11.

**Сочетание метода флюоресценции катехоламинов с техникой ретроградного мечения нейронов.** / Майский В. А., Дорошенко Н. З. // Физиол. журн.— 1986.—32, № 3.— С. 371—374.

Описан способ одновременного выявления в нейронах мозга ретроградных метчиков (пероксидазы хрена, примулина) и флюоресцирующих комплексов катехоламинов. Стабильная флюоресценция примулина и комплексов конденсации формальдегида на молекулах норадреналина и дофамина, а также высокая активность пероксидазы хрена в срезах мозга достигается при фиксации животного холодным раствором параформальдегида с глутаральдегидом. Эта техника эксперимента дает возможность в одно и то же время, в одной и той же клетке мозга выявлять ретроградные метчики и флюоресцирующие комплексы катехоламинов. Ил. 1. Библиогр. 9.



## **АВТОРСКАЯ РУКОПИСЬ. ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ, СОСТАВЛЕННЫЕ В СООТВЕТСТВИИ С СТП 30206/11—3.1.02—80.**

### **4. Требования к сопроводительной документации**

4.1. К рукописи статьи необходимо приложить сопроводительное письмо. В левом верхнем углу первой страницы рукописи должно быть указано: «Рекомендуется к печати», проставлено: дата рекомендации, подпись руководителя рекомендующего рукопись учреждения, гербовая печать.

4.2. Для рукописей статей в области естественных наук, техники и экономики следует представлять акт экспертизы (в 2-х экземплярах), при необходимости также разрешение соответствующего министерства или ведомства.

5. Требования к авторским печатным оригиналам (при переиздании). Этот пункт касается только книжных редакций.

6. Требования к авторским оригиналам иллюстраций.

6.1. В качестве авторских оригиналов иллюстраций могут быть представлены чертежи, их фото- или светокпии, полутоновые рисунки и фотографии, негативы штриховых и полутоновых изображений с приложением контрольных фотоотпечатков.

6.2. Авторские оригиналы иллюстраций должны быть пригодны для непосредственного использования в качестве издательских оригиналов иллюстраций или для изготовления таковых.

6.3. Штриховые иллюстрации должны быть выполнены на белой бумаге, миллиметровке или кальке, полутоновые — только на глянцевой фотобумаге с белой подложкой. Фотографии должны быть представлены в двух экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым мягким карандашом без нажима должны быть указаны порядковый номер иллюстрации, фамилия автора, название статьи, при необходимости — пометки: «верх», «низ». Все иллюстрации на обороте должны быть подписаны автором.

6.4. Число иллюстраций для экспериментальных статей и методик не должно превышать 4, для кратких сообщений — 2.



1 р. 40 к.

74523

НАУКОВА ДУМКА

Физиол. журн., 1986, т. 32, № 3, 257—384