

due to an increase of the erythrocyte number, the erythrocytic chain being normalized more slowly. Adaptation to the middle mountain conditions has no essential effect on a degree of the oxygen blood capacity decrease.

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

1. Бабаскин П. М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови // Лаб. дело.— 1976.— № 8.— С. 497.
2. Буланова Л. А., Авраамова Т. В. Активность метгемоглиновосстанавливающих систем эритроцитов, продуцированных в условиях нормального и напряженного эритропоэза // Современные проблемы биохимии дыхания и клиника.— Иваново: Б. и., 1972.— Т. 1.— С. 378—380.
3. Виноградова И. Л., Багрянцева С. Ю., Дервиз Г. В. Метод одновременного определения 2,3-ДФГ и АТФ в эритроцитах // Лаб. дело.— 1980.— № 7.— С. 424—426.
4. Дударев В. П. Дыхательная функция крови в условиях горных высот и резистентность организма // Адаптация и резистентность организма в условиях гор.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 22—30.
5. Кульминская А. С., Газарян К. Г. Пролиферативная активность клеток костного мозга и крови при фенилгидразиновой анемии у крыс // Онтогенез.— 1980.— 11, № 4.— С. 386—391.
6. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина.— Л.: Медицина, 1968.— 324 с.
7. Маурер Г. Диск-электрофорез.— М.: Мир, 1971.— 247 с.
8. Моисеева О. И. Физиологические механизмы регуляции эритропоэза.— Л.: Наука, 1985.— 183 с.
9. Павлов А. Д. Эритропоэтический стресс и рибонуклеиновые кислоты костного мозга // Молекулярные аспекты регуляции эритропоэза.— Рязань: Б. и., 1974.— С. 25—40.
10. Шурьян И. М., Стародуб Н. Ф., Грицак А. Н. Гетерогенная система гемоглобина анемичных крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1976.— 82, № 11.— С. 1328—1330.
11. Ястребов А. П. О состоянии окислительного обмена в костном мозге при гемолитической анемии // Пробл. гематологии и переливания крови.— 1973.— 18, № 11.— С. 12—13.
12. Aides I. Z., Casearano J. Mitochondrial alterations in heart, kidney and liver of rats subjected to anemic hypoxia // Exp. and Mol. Pathol.— 1979.— 30. P. 94—109.
13. Lissi E., Franz R., Cabezas J. et al. Effects of antioxidants and haemoglobin status on the t-butylhydroperoxide-induced oxygen uptake by red blood cells // Cell. Biochem. and Funct.— 1986.— 4, N 1.— P. 61—68.
14. Michelsen K. Hemodynamics in the bone marrow of anemic rabbits with increased hematopoiesis // Acta physiol. scand.— 1969.— 77, N 1/2.— P. 52—54.
15. Ribarov S. R., Benov L. C., Marcova V. I. Possible contribution of oxyhemoglobin to the iron-induced hemolysis. Simultaneous effect of iron and hemoglobin on lipid peroxidation // Blut.— 1983.— 46, N 4.— P. 217—225.
16. Ström G. The influence of anoxia on lactate utilization in man after prolonged muscular work // Acta physiol. scand.— 1949.— 17, N 1/4.— P. 440—451.
17. Szygula Z., Kulpa J., Dabrowski Z. et al. Bone marrow cyclic nucleotides (cAMP, cGMP) in phenylhydrazine-induced anemia // Acta haematol.— 1985.— 73, N 4.— P. 212—215.

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

Поступила 23.01.87

УДК 612.67.017.11

Поглотительная способность мононуклеарных фагоцитов кроликов разного возраста

О. П. Терешина

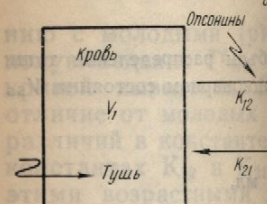
Системе мононуклеарных фагоцитов (СМФ), объединяющей макрофаги различной тканевой принадлежности, отводится важная роль в защите организма. Они осуществляют элиминацию микроорганизмов, циркулирующих иммунных комплексов, поврежденных или состарившихся клеток и их обломков, участвуют в иммунном ответе [2, 5]. Известно, что при старении снижаются иммунологическая активность,

резистентность к вирусным инвазиям, повышающих иммунных комплексов инфекционных, злокачественных опухолей [1, 7, 13]. Цель настоящей работы — изучить способность СМФ у кроликов разного возраста к поглощению туши мыши.

Цель настоящей работы — изучить способность СМФ у кроликов разного возраста к поглощению туши мыши.

Методика

В опыт были взяты кролики 8 мес (шесть кроликов), (пять кроликов). Поглощение



тую вводили внутривенно ртутную тушь. По своим количественным исследованиям. Отличие состоит в том, однородны. Опыт работы туши показал, что для снижения токсичности мало отдаленности от центра, но больше размера частиц вынуждают минимальные дозы [1]. Введение частиц применяли раствор желатина, к которому добавляли тушь (3:2). Кролики с помощью введенной бедренной артерии кате-

Рис. 2. Кривые выведения крови у кроликов разного возраста. 1 — старые, 2 — взрослые, О, Δ, × — расчетные точки, — ментальные.

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, часового раствора с добавлением определяли на фотокolorиметре клиренса туши мыши [14] при в-

erythrocytic chain being normalized conditions has no essential effect on a

радной кислоты в крови // Лаб. де-

етгемоглиновосстанавливающих сис-

Г. В. Метод одновременного опре-

тимальная активность клеток костного

дения гемоглобина.— Л.: Медицина,

— 247 с.

регуляции эритропоэза.— Л.: Наука,

нуклеиновые кислоты костного моз-

Гетерогенная система гемоглобина

ена в костном мозге при гемолити-

ke by red blood cells // Cell. Bioc-

w of anemic rabbits with increased

sible contribution of oxyhemoglobin

zation in man after prolonged mus-

marrow cyclic nucleotides (cAMP,

cta haematol.— 1985.— 73, N 4.—

Поступила 23.01.87

в разного возраста

), объединяющей макрофа-

водится важная роль в за-

микроорганизмов,

врежденных или состарив-

иммунном ответе [2, 5]. Из-

мунологическая активность,

Физиол. журн.— 1988.— 34, № 2

резистентность к вирусным и бактериальным инфекциям и паразитарным инвазиям, повышаются титры аутоантител и уровень циркулирующих иммунных комплексов, что приводит к увеличению частоты инфекционных, злокачественных и других заболеваний у пожилых и старых людей [1, 7, 13]. С этой точки зрения изучение возрастных особенностей поглотительной функции СМФ, участвующей в неспецифической и специфической защите организма, имеет большое значение. Результаты экспериментов, посвященных этому вопросу, выполненных *in vitro* и *in vivo* на различных видах и линиях животных, по отношению к различным антигенам и инертным коллоидам, отличаются противоречивостью, но многие исследователи, однако, отмечают уменьшение защитной функции макрофагов [10—12].

Цель настоящей работы заключалась в изучении поглотительной способности СМФ у кроликов разного возраста.

Методика

В опыт были взяты кролики породы Шиншилла трех возрастных групп: молодые 6—8 мес (шесть кроликов), взрослые 1,5—1,8 года (три кролика), старые 4—4,5 года (пять кроликов). Поглотительные свойства СМФ оценивали по клиренсу туши, кото-

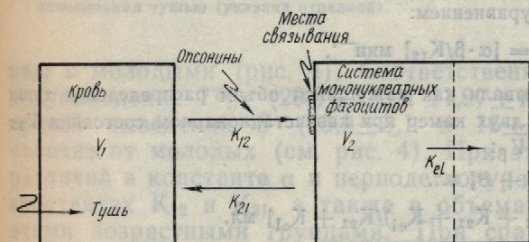


Рис. 1. Фармакокинетическая модель фагоцитоза туши системой мононуклеарных фагоцитов:

V_1 и V_2 — объемы распределения туши в центральной и периферической камерах; K_{12} и K_{21} — константы скорости межкамерного распределения; K_{el} — константа элиминации туши.

рую вводили внутривенно (96 мг/кг). Использовали обычную чертежную водорастворимую тушь. По своим компонентам эта тушь и специально приготовленная для биологических исследований не различаются (уголь + консервант + суспендирующий агент). Отличие состоит в том, что в специально приготовленной туши частички более однородны. Опыт работы других исследователей с различными марками отечественной туши показал, что для снижения ее токсичности и устранения крупных агрегатов необходимо прогреть ее при температуре 56 °C в течение 15—20 мин, а после охлаждения отцентрифугировать (20—30 мин при 7000—8000 g). Полученная таким образом тушь по токсичности мало отличается от зарубежной, но больший разброс в размере частиц вынуждает увеличивать минимальные дозы [6]. Для стабилизации частиц применяли 3 %-ный раствор желатина, к которому добавляли тушь (3:2). Кровь забирали с помощью введенного в правую бедренную артерию катетера через

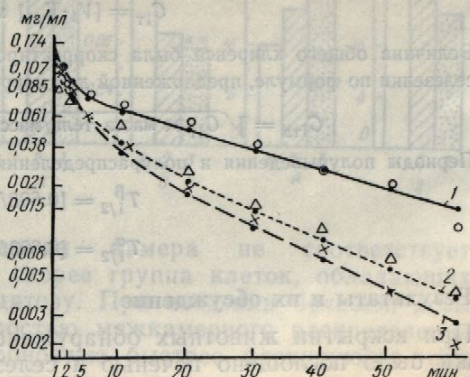


Рис. 2. Кривые выведения туши из крови у кроликов разного возраста: 1 — старые, 2 — взрослые, 3 — молодые; O, Δ, × — расчетные точки, • — экспериментальные.

1, 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 мин в количестве 0,2 мл, развели в 2,8 мл физиологического раствора с добавлением гепарина (5 Ед/мл). Концентрацию туши в крови определяли на фотоколориметре 56 М при длине волны 560 нм [4]. Для анализа кривых клиренса туши мы воспользовались фармакокинетическим методом, примененным Souich и соавт. [14] при изучении клиренса туши у кроликов.

Распределение туши в организме описывалось двухкамерной моделью, которая могла отвечать следующим предположениям: 1) частички туши мгновенно распространяются в центральном отделе (V_1); 2) затем тушь распространяется в периферическом отделе (V_2); 3) элиминирующаяся фракция туши связывается плазменными факторами, т. е. опсонидами, затем местами связывания на поверхности фагоцита и запасается в СМФ (рис. 1). Графическое изображение снижения концентрации туши относительно времени представляло собой биэкспоненту (рис. 2) и описывалось следующим уравнением:

$$C(t) = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t},$$

где $\ln A$ и $\ln B$ соответствовали отрезкам кривых, отсекаемых графиком зависимости C от t на оси ординат, а константы α и β определялись тангенсом угла наклона графика к оси абсцисс. Иногда чисто условно фазу α называют фазой распределения, а фазу β — фазой элиминации. K_{12} и K_{21} являются константами межкамерного распределения туши и представляют скорости, с которыми уголь переносится с кровью из центральной в периферическую камеру и обратно, и определяются следующими уравнениями:

$$K_{12} = [(\alpha \cdot A + \beta \cdot B)/(A + B)] \text{ мин}^{-1},$$

$$K_{21} = [\alpha + \beta - (K_{12} + K_{e1})] \text{ мин}^{-1}.$$

Скорость, с которой исчезает тушь, запасаящаяся фагоцитами, или константа элиминации K_{e1} , определяется следующим уравнением:

$$K_{e1} = [\alpha \cdot \beta / K_{12}] \text{ мин}^{-1}.$$

Объем распределения туши рассчитывали как кажущийся объем распределения туши в центральной камере V_1 , в системе двух камер при квазистационарном состоянии V_{ss} и кинетический объем распределения V_β :

$$V_1 = [\text{Доза} / A + B] \text{ мл},$$

$$V_{ss} = [V_1 \cdot (K_{12} + K_{21} + K_{e1}) / K_{21} + K_{e1}] \text{ мл},$$

$$V_\beta = [V_1 \cdot K_{e1} / \beta] \text{ мл}.$$

Кажущийся объем распределения не эквивалентен физиологическому объему тканей, объединенных понятием камера, а имеет лишь формальный смысл коэффициента пропорциональности между количеством препарата в камере и его концентрацией в тест-ткани [3]. На основании значений V_1 и K_{e1} рассчитывали площадь под кривой, характеризующей поведение препарата в центральной камере, а также общий клиренс туши C_{1T} , определяющий объем тест-ткани, освобождающейся от препарата за единицу времени

$$S^{0-\infty} = [\text{Доза} / V_1 \cdot K_{e1}] \text{ мг} \cdot \text{мин} / \text{мл},$$

$$C_{1T} = [V_1 \cdot K_{e1}] \text{ мл} / \text{мин}.$$

Величина общего клиренса была скорректирована с отношением массы тела печени и селезенки по формуле, предложенной для коррекции фагоцитарного индекса

$$C_{1Ta} = \sqrt{C_{1T}} \times \text{масса тела} / \text{масса печени} + \text{масса селезенки}.$$

Периоды полувыведения и полураспределения рассчитывали по следующим формулам:

$$T_{1/2}^\beta = [0,693 / \beta] \text{ мин},$$

$$T_{1/2}^\alpha = [0,693 / \alpha] \text{ мин}.$$

Результаты и их обсуждение

При вскрытии животных обнаружено, что наибольшее количество туши было поглощено печенью и селезенкой, небольшое почернение отмечали в легких и костном мозге, что подтверждалось микроскопически. На рис. 3 представлены макрофаги клеток печени и селезенки, наполненные тушью. Главная роль печени в выведении из крови чужеродного материала описана многими авторами [2, 9, 14]. Biozzi и Stiffel [9], изучавшие клиренс чужеродных частиц у крыс, нашли, что 93 % внутривенно введенных частиц локализовалось в печени, 3 % — в селезенке и небольшое количество (не поддающееся определению) — в

почках, легких, костном мозге 95 % в печени и 5—10 % в

Анализ кривых выведения константы β ($0,0364 \pm 0,00$ нации K_{e1} ($0,075 \pm 0,005$ и ($25,9 \pm 4,6$ и $21,06 \pm 3,16$, н



Рис. 3. Макрофаги селезенки, захватившие тушь:

а — макрофаг селезенки, захвативший тушь (указана стрелка).

нию с молодыми (рис. 4) полувыведения $T_{1/2}^\beta$ ($20,3$ кривой выведения S (25 отличие от молодых (см. различий в константе α и константах K_{12} и K_{21} , а т этими возрастными групп параметров взрослых жи старыми достоверных разл

СМФ, представленная ра, конечно, гораздо сложнее несколько камер, различающихся по скорости межкамерного распределе

Рис. 4. Параметры выведения туши из кровяного русла кроликов разного возраста после внутривенного ее введения (96 мг/кг):

а — период полувыведения, б — константа элиминации, в — площадь под кривой выведения, г — общий клиренс (1 — молодые животные, 2 — взрослые, 3 — старые). Одной звездочкой обозначен коэффициент достоверности в сравнении молодых и старых животных, составляющий 0,02, двумя — составляющий 0,05.

введенного вещества [какому-то органу полностью одинаковой способностью коллоида камеры с высокой или низкой поглотельностью. В этом другие камеры действуют с меньшей скоростью. Уменьшение с истощением опсонизирующей поверхности фагоцита, и при этом факторы лимитируют только способность СМФ участвующих в фагоцитозе

двухкамерной моделью, которая частички туши мгновенно распространяется в периферии туши связывается плазмемными ивения на поверхности фагоцита и ение снижения концентрации туши ненту (рис. 2) и описывалось сле-

секаемых графиком зависимости C с тангенсом угла наклона графика вают фазой распределения, а фазу тами межкамерного распределения реносится с кровью из центральной следующим уравнениями:

$$) \text{ мин}^{-1},$$

$$| \text{ мин}^{-1}.$$

фагоцитами, или константа элими-

$$|^{-1}.$$

щийся объем распределения туши квазистационарном состоянии V_{ss}

$$_{21} + K_{e1}] \text{ мл},$$

физиологическому объему тканей, альный смысл коэффициента про- амере и его концентрацией в тест- али площадь под кривой, характе- ре, а также общий клиренс туши ейся от препарата за единицу

$$\text{мин/мл},$$

отношением массы тела печени и агоцитарного индекса

$$+ \text{масса селезенки}.$$

ывали по следующим формулам:

наибольшее количество ту- небольшое почернение от- рждалось микроскопически. печени и селезенки, напол- ведении из крови чужерод-

[2, 9, 14]. Biozzi и Stiffel д у крыс, нашли, что 93 % ось в печени, 3 % — в а- ающееся определению) — в

почках, легких, костном мозгу, а у мышей 10 различных линий — 90—95 % в печени и 5—10 % в селезенке.

Анализ кривых выведения туши позволил выявить уменьшение константы β ($0,0364 \pm 0,004$ и $0,06 \pm 0,008$; $P=0,05$), константы элиминации K_{el} ($0,075 \pm 0,005$ и $0,12 \pm 0,02$; $P=0,05$) и общего клиренса C_{lr} ($25,9 \pm 4,6$ и $21,06 \pm 3,16$, не достоверно) у старых кроликов по сравне-

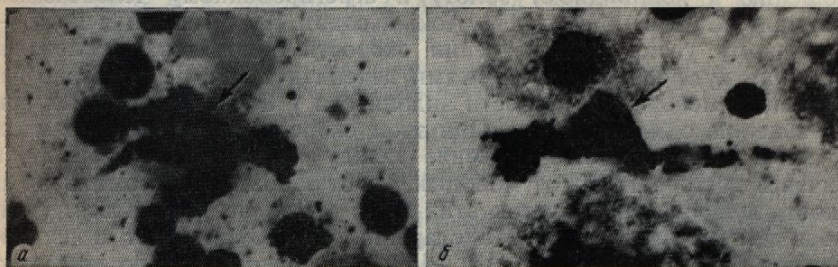


Рис. 3. Мазки клеток селезенки и печени кролика через 60 мин после введения туши:

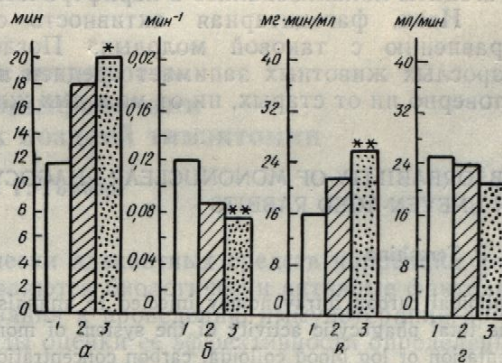
а — макрофаг селезенки, захвативший тушь (указан стрелкой); б — купферовская клетка, наполненная тушью (указана стрелкой).

нию с молодыми (рис. 4). Соответственно этому увеличились период полувыведения $T_{1/2}^p$ ($20,3 \pm 2,7$ и $11,97 \pm 1,17$; $P=0,02$) и площадь под кривой выведения S ($25,9 \pm 3,1$ и $16 \pm 1,97$) у старых кроликов в отличие от молодых (см. рис. 4). При этом не выявлено достоверных различий в константе α и периоде полураспределения $T_{1/2}^{\alpha}$, скоростных константах K_{12} и K_{21} , а также в объемах распределения туши между этими возрастными группами. При сравнении фармакокинетических параметров взрослых животных с таковыми молодых и взрослых со старыми достоверных различий не обнаружено.

СМФ, представленная в данной модели как периферическая камера, конечно, гораздо сложнее и можно предположить, что существует несколько камер, различающихся по скорости межкамерного распределения

Рис. 4. Параметры выведения туши из кровяного русла кроликов разного возраста после внутривенного ее введения (96 мг/кг):

а — период полувыведения, б — константа элиминации, в — площадь под кривой выведения, г — общий клиренс (1 — молодые животные, 2 — взрослые, 3 — старые). Одной звездочкой обозначен коэффициент достоверности при сравнении молодых и старых животных, составляющий 0,02, двумя — составляющий 0,05.



введенного вещества [14]. Термин камера не соответствует какому-то органу полностью, это скорее группа клеток, обладающих одинаковой способностью к фагоцитозу. При введении большой дозы коллоида камеры с высокой скоростью межкамерного распределения или низкой поглотительной способностью быстрее блокируются, при этом другие камеры продолжают поглощать коллоид, но уже с меньшей скоростью. Уменьшение скорости поглощения может быть связано с истощением опсонинных или насыщением мест связывания на поверхности фагоцита, и при введении больших доз чужеродных веществ эти факторы лимитируют скорость захвата [14]. Снижение поглотительной способности СМФ может зависеть также и от числа клеток, участвующих в фагоцитозе, и от их активности.

Полученные результаты, свидетельствующие о снижении фагоцитарной активности старых животных по сравнению с молодыми и об отсутствии возрастной разницы в фагоцитарной активности взрослых животных по сравнению с молодыми и по сравнению со старыми, согласуются с данными других авторов. Wagner и соавт. [17] выявили уменьшение поглотительной способности СМФ с возрастом у людей по отношению к коллоидному золоту и агрегированному человеческому альбумину, Cantrel и Elko [11], Aoki и соавт. [8] у мышей и крыс — к коллоидному углю. При изучении скорости эндоцитоза коллоидного альбумина купферовскими клетками печени в культуре показано прогрессивное уменьшение скорости эндоцитоза у 30- и 36-месячных крыс по сравнению с 3-месячными. При этом скорость эндоцитоза 12-месячных крыс имела среднее значение между молодыми и старыми, не отличаясь достоверно ни от молодых, ни от старых. Лизосомальная активность купферовских клеток этих крыс могла не изменяться, уменьшаться или увеличиваться при старении [10]. Существует и противоположная точка зрения. Vomel и Platt [16] при оценке поглотительной способности СМФ старых и молодых кроликов по отношению к гомологичным эритроцитам пришли к выводу об увеличении фагоцитарной активности с возрастом. Однако, по мнению Brouwer и Knook [10], выведение гомологичных эритроцитов из крови — медленный процесс, зависящий от постепенной модификации эритроцитарных мембран. В этом случае активность клеток СМФ не является фактором, лимитирующим скорость выведения. Мы предполагаем, что возрастные изменения фагоцитарной активности СМФ могут быть связаны с уменьшением эндоцитозной функции купферовских клеток печени, играющих главную барьерную роль в защите организма от чужеродных агентов. Тем более, что при морфологическом изучении макрофагов печени у старых крыс [15] обнаружены многочисленные разбухшие ретикулоэндотелиальные клетки с круглым ядром и более выраженной ацидофильной цитоплазмой. Через месяц после введения туши в печени старых крыс выявлялись фагоциты, содержащие большие агрегаты туши по всей печеночной дольке, тогда как у молодых животных такие фагоциты локализовались в периферической части дольки.

Итак, фагоцитарная активность старых кроликов снижена по сравнению с таковой молодых. Поглотительная способность СМФ взрослых животных занимает среднее положение и не отличается достоверно ни от старых, ни от молодых животных.

ABSORBABILITY OF MONONUCLEAR PHAGOCYTES IN UNEVEN-AGED RABBITS

O. P. Tereshina

Colloidal carbon intravenously injected to animals (96 mg/kg) has been used to study the total phagocytic activity of the system of mononuclear phagocytes. Graphical representation of log blood colloidal carbon concentrations versus time is a bioexponential decay, colloidal carbon distribution in the organism being characterized by the two-chamber model. Calculation of the colloidal carbon clearance parameters has revealed a decrease in the elimination constant and an increase in the clearance half time and area under the blood clearance time curve in old rabbits (4-4.5 years) as against the young animals (6-8 months). In adult (1.5-1.8 years) rabbits the above indices of phagocytic activity had no reliable differences from those of both young and old animals.

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

1. Бутенко Г. М. Возрастные изменения иммунитета как предпосылка для развития патологии в старости // Вестн. АМН СССР. — 1980. — № 3. — С. 41—45.
2. Маяцкий Д. Н. Клетка Купфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск: Наука, 1981. — 168 с.

3. Соловьев В. Н., Фирсов 1980. — 423 с.
4. Учитель И. Я. Макрофаги
5. Фрейдлин И. С. Система
6. Чернух А. М., Александр
7. Aho K. Autoantibodies a P. 8—13.
8. Aoki T., Feller M. N., Ro on phagocytic activity of Cancer Inst.— 1965.— 34.—
9. Boizzi G., Stiffel G. The and spleen // Progress in 166 p.
10. Brouwer A., Knook D. L. Ageing and Develop.— 198
11. Cantrell W., Elko E. E. El rasitol.— 1973.— 34, N 3.—
12. Garvey J. S., Caperna Th gen processing by Fisher Cell Symp. Nordwijkerho 428.
13. Tracey D. E. Macrophag hol.— New York; London,
14. Souich P. du, Bernier J., carbon as a cause of refic N 2.— P. 91—104.
15. Patek P. R., Mignard V. reticuloendothelial cells o
16. Vomel Th., Platt D. Lifes thelial system // Mech. A
17. Wagner H. N., Migita T. in man // J. Gerontol.— 19

Ин-т геронтологии АМН СССР

УДК 616.438—089.87:612.017.1—092.9

Влияние тимостимуляторов на тимусную сывороту и экспрессию Е-рецепторов морских свинок в ус

Ю. А. Гриневич, Ф. В. Филь

Одним из наиболее физиологических нарушений в иммунной системе тимуса [5]. Тем не менее паратами тимуса, а также не достаточно полно в действии. Однако уже системы и разработке состоянии эндокринной одного из его гормонов объективно характеризуют эндокринной функции в нарушении в созревании итоге отражается на и

Вышеизложенное поности, свойственной горм с экспрессией Е-рецепта поздней тимэктомии, и ных факторов тимуса.

Физиол. журн.—1988.—34, № 2