

1. Кузьмин А. И., Шульженко В. С., Медведев О. С., Капелько В. И. Связь между распадом адениннуклеотидов, потерей катехоламинов при ишемии миокарда и восстановлением сократительной функции при реперфузии // Бюл. Всесоюз. кардиол. науч. центра.— 1987.— № 1.— С. 75—82.
2. Arita M., Wada A., Takava H., Izumi F. Inhibition of ^{22}Na influx by tricyclic and tetra-cyclic antidepressants and binding of [^3H] imipramine in bovine adrenal medullary cells // J. Pharm. Exp. Ther.— 1987.— 50, N 4.— P. 342—348.
3. Chern Y.-J., Herrera M., Kao H. S., Westhead E. W. Inhibition of catecholamine secretion from bovine chromaffin cells by adenine nucleotides and adenosine // J. Neurochem.— 1987.— 48, N 5.— P. 1573—1576.
4. Dart A. M., Riemersma R. A. Neurally mediated and spontaneous release of noradrenaline in the ischemic and reperfused rat heart // J. Cardiovasc. Pharm.— 1985.— 7 (Suppl. 5).— P. S45—S49.
5. Delle M., Thoren C. Changes in sympathetic nerve activity during morphine abstinence in the rat // Acta Physiol. Scand.— 1987.— 130, N 1.— P. 47—54.
6. Eisenhofer G., Ropchak T. G., Stull R. W. et al. Dihydroxyphenylglycol and intraneuronal metabolism of endogenous and exogenous norepinephrine in the vas deferens // J. Pharm. Exp. Ther.— 1987.— 241, N 2.— P. 547—553.
7. Ito K., Sato A., Shimamura K., Swenson R. S. Reflex changes in sympathoadrenal medullary functions in response to baroreceptor stimulation in anesthetized rats // J. Auton. Nerv. Syst.— 1984.— 10, N 3/4.— P. 295—303.
8. Kendrick K. M., Leng G. Hemorrhage-induced release of noradrenaline, 5-hydroxytryptamine and uric acid in the supraoptic nucleus of the rat, measured by microdialysis // Brain Research.— 1988.— 440, N 2.— P. 402—406.
9. Livett B. G., Boksa P., Dean D. M. et al. Use of isolated chromaffin cells to study basic release mechanisms // J. Auton. Nerv. Syst.— 1983.— 7, N 1.— P. 59—86.
10. Ungerstedt U., Hallstrom A. In vivo microdialysis — a new approach to the analysis of neurotransmitters in the brain // Life Sci.— 1987.— 41, N 7.— P. 861—864.
11. Wakade A. R., Malhotra R. K., Wakade T. D., Dixon W. R. Simultaneous secretion of catecholamines from the adrenal medulla and [^3H] norepinephrine from sympathetic nerves from a single test preparation/ different effects of agents on the secretion // Neuroscience.— 1986.— 18, N 4.— P. 877—888.
12. Wakade A. R., Wakade T. D. Effects of desipramine, trifluoperazine and other inhibitors of calmodulin on the secretion of catecholamines from the adrenal medulla and postganglionic sympathetic nerves of the salivary gland // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.— 1984.— 325, N 4.— P. 320—377.
13. Wallenstein S., Zucker K. L., Fleiss J. L. Some statistical methods useful in circulation research // Circ. Res.— 1980.— 47, N 1.— P. 1—9.
14. Westerink B. H. C., Damsma G., Rollema H. et al. Scope and limitations of in vivo dialysis: a comparison of its application to various neurotransmitter systems // Life Sci.— 1987.— 41, N 15.— P. 1763—1776.
15. Westerink B. H. C., Tuinte M. H. J. Chronic use of intracerebral dialysis for the in vivo measurement of 3,4-dihydroxyphenylethylamine and its metabolite 3,4-dihydroxyphenylacetic acid // J. Neurochem.— 1986.— 46, N 1.— P. 181—185.
16. Yamada S., Morita K., Dohi T., Tsujimoto A. A modulating role of prostaglandins in catecholamine release by perfused dog adrenal glands // Eur. J. Pharmacol.— 1988.— 146, N 1.— P. 27—34.

Ин-т эксперим. кардиологии
ВКНЦ АМН СССР, Москва

Материал поступил
в редакцию 25.07.88

УДК 616.24—005.98+615.015.45

Е. В. Розова, М. Г. Дубовая

Влияние антигипоксанта ионола на морфофункциональное состояние аэрогематического барьера легких при гипоксической гипоксии

Известно, что при острогипоксическом воздействии наблюдаются существенные изменения морфологической структуры и функционального состояния аэрогематического барьера (АГБ) легких — первой «преграды» на пути проникновения кислорода из альвеол в кровь легочных капилляров [3, 7, 9]. Основной причиной отмечающихся нарушений принято считать увеличение проницаемости цитоплазматических

мембран, которое приводит к из возможных способов изменения физиологически действия, в частности митический антигипоксанта. Цель нашей работы — изучить состояние АГБ

Методика

Исследования выполнены на 200—220 г. Острое воздействие на животных осуществлялось в течение 7 % O_2 в смеси с воздухом. 1-я — интактные животные, 2-я — гипоксическому воздействию 3 сут трижды в сутки (120 мг/кг). Через 3 сут животных помещали в камеру, зафиксировали.

После декапитации животных проводили фиксацию участков нижних долей легких. Проводили электронную микроскопию, включающую фиксацию, обезжиривание в спиртах, эпон-812. Ультратонкие срезы проводили в уранилацетате и цит. микроскопе GEM-100 С. Фотографии проводили метической (τ) и средней (τ_h). В ряде случаев описывали точных образований (микроформ) и т. д.

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что при гипоксической гипоксии не происходит гармонической барьера оставалась та же, что и в контроле, почти в 2 раза большей

Изменение толщины (по среднему арифметическому — τ и среднему — τ_h) отдельных его слоев при

Группа животных (число измерений)	Общая толщина АГБ, нм	
	τ	τ_h
1-я — интактные животные (39)	163±8	155±
2-я — контрольные животные (31)	330±4 ^a	265±
3-я — опытные животные (30)	314±25 ^a	269±

^a $P < 0,05$ при сравнении значений у животных 2-й и 3-й групп;

мембран, которое приводит к развитию отека ткани легких [1, 2]. Один из возможных способов коррекции возникающих нарушений — применение физиологически активных веществ антигипоксического спектра действия, в частности мембранного, одним из которых является синтетический антигипоксикс ионол [6].

Цель нашей работы — изучение влияния ионола на морфофункциональное состояние АГБ легких при острогипоксическом воздействии.

Методика

Исследования выполнены на белых лабораторных крысах-самцах массой 200—220 г. Острое гипоксическое воздействие моделировали с помощью подачи животным для дыхания в течение 30 мин газовой смеси, содержащей 7 % O_2 в азоте. Крысы были разделены на 3 группы: 1-я — интактные животные; 2-я — контрольные, подвергавшиеся гипоксическому воздействию; 3-я — опытные животные, которым в течение 3 сут трижды внутрибрюшинно вводили масляный раствор ионола (120 мг/кг). Через 30 мин после последнего введения ионола крыс помещали в камеру, заполненную газовой смесью.

После декапитации у животных иссекали кусочки идентичных участков нижних долей обоих легких. Приготовление материала для электронной микроскопии осуществляли по общепринятой методике [8], включающей фиксацию в глутаральдегиде и четырехокиси осмия, обезвоживание в спиртах возрастающей концентрации и заливку в эпон-812. Ультратонкие срезы толщиной 40—60 нм контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца, просматривали в электронном микроскопе GEM-100 CX и фотографировали. На электронных микрофотографиях проводили морфометрическое определение средней арифметической (τ) и средней гармонической (τ_h) толщины АГБ легких [13]. В ряде случаев определяли число и линейные размеры внутриклеточных образований (микропиноцитозных везикул, пузырьков, вакуолеподобных структур и т. п.).

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что введение ионола при гипоксической гипоксии не нормализовало ни средней арифметической, ни средней гармонической толщины АГБ легких (таблица): толщина барьера оставалась такой же, как у животных контрольной группы, или почти в 2 раза большей, чем у интактных животных. При этом следует

Изменение толщины (по результатам морфометрического определения ее средней арифметической — τ и средней гармонической — τ_h) аэрогематического барьера (АГБ) и отдельных его слоев при гипоксической гипоксии под влиянием ионола ($M \pm m$)

Группа животных (число измерений)	Общая толщина АГБ, нм		Толщина эпителиального слоя, нм		Толщина интерстициального слоя, нм		Толщина эндотелиального слоя, нм	
	τ	τ_h	τ	τ_h	τ	τ_h	τ	τ_h
1-я — интактные животные (39)	163±8	155±9	71±5	65±7	49±3	46±3	63±7	50±8
2-я — контрольные животные (31)	330±4 ^a	265±28 ^a	88±6 ^a	83±9 ^a	61±6 ^a	57±9	132±10 ^a	104±10 ^a
3-я — опытные животные (30)	314±25 ^a	269±29 ^a	110±17 ^a	88±12 ^a	76±4 ^{aб}	73±4 ^{aб}	80±7 ^{aб}	67±11 ^б

^a $P < 0,05$ при сравнении значений показателей у животных 1-й группы с таковыми у животных 2-й и 3-й групп; ^б $P < 0,05$ между 2-й и 3-й группами.

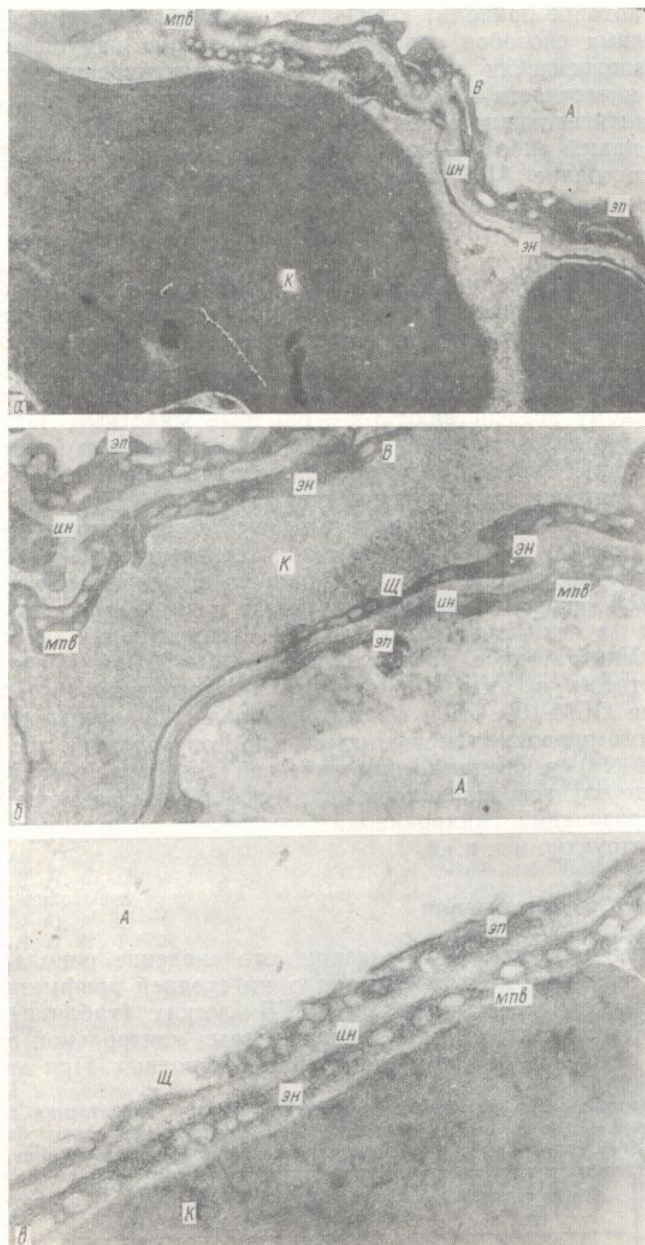


Рис. 1. Ультраструктура аэрогематического барьера легких при гипоксической гипоксии с применением ионола.

А — альвеола, К — капилляр, ЭП — эпителиальный слой, ИН — интерстициальный слой, ЭН — эндотелиальный слой, В — вакуолеподобное образование, МПВ — микропинноцитозные везикулы, Щ — «щель» в области межклеточного контакта. Ув. на а, б — 35 000 на в — 60 000.

отметить, что в условиях гипоксии основная доля утолщения барьера приходилась на эндотелиальный слой, что вполне объяснимо с точки зрения наибольшей уязвимости эндотелиальных клеток [2, 11]. С применением ионола более существенно увеличивалась толщина интерстициального слоя: от (49 ± 3) нм у интактных животных до (61 ± 6) нм при гипоксии и до (76 ± 4) нм после введения ионола (для примера приведены значения τ ; аналогичная динамика прослеживалась и для τ_h). Наряду с этим толщина эндотелиального слоя достоверно уменьшалась: от (132 ± 10) до (80 ± 7) нм (при значении τ у интактных жи-

вотных, составляющем при этом у опытных и контрольной группы.

Отмеченное перераспределение можно рассматривать как положительный сдвиг, фиксирующийся в литературе как терстициальный способ, при этом ее содержание в слое жидкости в последнем, что является компонентом оводненности друг друга, реализация указанного эндотелиальных клеток — биологически активное действие — приводит к изменению барьерной функции АГБ, а также барьерное способствует интерстициальной в последнем. Можно предположить, что мембраны ионол оказывают влияние на состав барьерной жидкости [4].

Действие ионола на нормализацию барьерной нормализации показаны, физиологическое состояние оводненности в виде капилляров, тотального отека, чем неизмененных участков ионола практически незначительно уменьшая интерстициальный отек. При этом слиянием межклеточных контактов, расхождением межклеточных контактов, изменениями на АГБ на внешнее воздействие нормализации у животных, при этом, как указывает нормализации общей подтверждающая данные функционального состояния, гипертермии, с механизмами, ответственные за изменение барьерной жидкости, и за ультраструктурную природу.

Особо следует отметить, что в легких. Известно, что при этом, происходит [2, 3], что приводит к пустеванию, исчезновению, что приводит к резкому увеличению выхода в просвет атеросклеротических фибринов, зрелого слоя в гипоксических условиях, вероятно, спонтанного АГБ.

вотных, составляющем $63 \text{ нм} \pm 7 \text{ нм}$). Толщина эпителиального слоя при этом у опытных животных оставалась такой же, как и у крыс контрольной группы.

Отмеченное перераспределение толщины следует, видимо, рассматривать как положительный факт, если принять во внимание имеющиеся в литературе данные о том, что среди слоев АГБ именно интерстициальный способен аккумулировать жидкость, увеличивая при этом ее содержание более чем в 20 раз [10, 12]. Поступающая в этот слой жидкость в последующем удаляется через лимфатическую систему, что является компенсаторной реакцией, способствующей уменьшению оводненности других элементов, составляющих АГБ. В этом случае реализация указанного механизма приводит к снижению отечности эндотелиальных клеток. Можно предположить, что применение ионола — биологически активного вещества преимущественно мембранного действия — приводит к такому изменению цитоплазматических мембран АГБ, а также базальных мембран интерстициального слоя, которое способствует интенсификации поступления и накопления жидкости в последнем. Можно также предположить, что помимо действия на мембраны ионол оказывает влияние на конформацию макромолекул, входящих в состав базальных мембран интерстициального слоя, в результате чего и реализуется способность последнего к аккумуляции жидкости [4].

Действие ионола на АГБ легких при гипоксии проявляется в значительной нормализации ультраструктуры барьера. В предыдущих исследованиях показано, что при указанной гипоксической гипоксии морфологическое состояние АГБ характеризуется развитием существенной оводненности в виде локального отека клеток эндотелия легочных капилляров, тотального отека клеток альвеолярного эпителия и т. п. Причем неизмененных участков барьера оказывалось мало. Применение ионола практически полностью устраняло отек эпителиальных клеток, значительно уменьшало число пузырей, характеризующих подэндотелиальный отек. При этом сохранялись усиленный пиноцитоз с характерным сливанием микропиноцитозных везикул в вакуолеподобные образования, расхождения цитоплазматических отростков в местах межклеточных контактов (рис. 1), т. е. в большинстве случаев наблюдались изменения, характеризующие компенсаторную реакцию клеток АГБ на внешнее воздействие [5]. В связи с отмеченным фактом частичной нормализации ультраструктуры АГБ интересно подчеркнуть, что при этом, как указывалось выше, не происходит хотя бы частичной нормализации общей толщины барьера. Выявленная закономерность, подтверждающая данные, полученные нами ранее при изучении морфофункционального состояния АГБ легких при гипоксии различного генеза, гипертермии, стрессе, позволяет высказать предположение, что механизмы, ответственные за увеличение оводненности легочной ткани, т. е. за изменение проницаемости цитоплазматических мембран для жидкости, и за ультраструктурные изменения в АГБ имеют, видимо, разную природу.

Особо следует отметить влияние ионола на сурфактантную систему легких. Известно, что при выраженной гипоксической гипоксии, как правило, происходит угнетение синтеза и секреции сурфактантов (СФ) [2, 3], что приводит к уменьшению числа ламеллярных телец, их запустеванию, исчезновению СФ из просвета альвеол. Применение ионола приводит к резкому усилению синтеза и секреции СФ, что выражается увеличением числа осмиофильных телец в пневмоцитах II типа, выходом в просвет альвеол большого количества резервного СФ в виде миелиноподобных фигур, образованием на поверхности альвеол сплошного слоя зрелого СФ (рис. 2). Следовательно, под действием ионола в гипоксических условиях происходит активация СФ системы легких, что, вероятно, способствует улучшению функционального состояния АГБ.

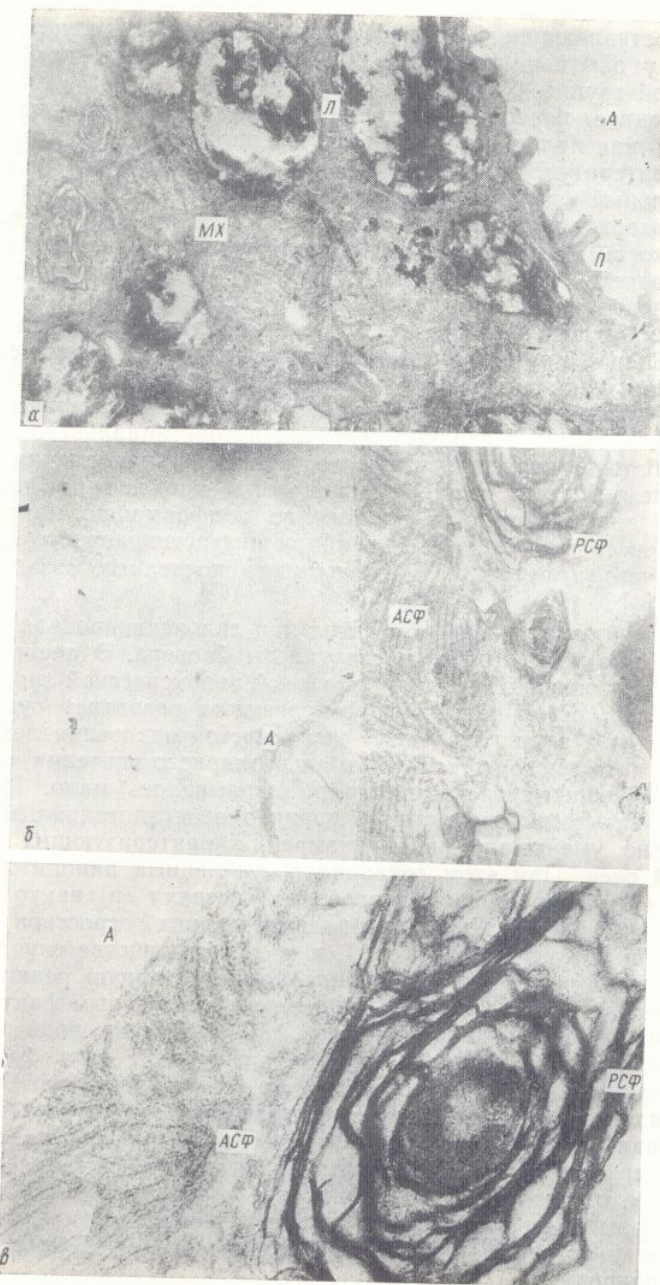


Рис. 2. Ультраструктура легочного сурфактанта при гипоксической гипоксии с применением ионола.

А — альвеола, П — пневмоцит II типа, Л — ламеллярные тельца, МХ — митохондрии, РСФ — резервный сурфактант, АСФ — активный сурфактант. Ув. на а, б — 35 000, на в — 70 000.

На основании полученных результатов следует также заключить, что ионол способствует увеличению выработки фосфолипидов — основного компонента СФ. По-видимому, именно этим можно объяснить также и мембранное действие ионола, способствующее значительной нормализации морфологической структуры АГБ.

It is shown that antihypoxa
rier ultrastructure, activatic
as well as compensatory ri
intensified synthesis of ph
nes and pulmonary surfacta

A. A. Bogomoletz Institute
of Sciences of the Ukrainian

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антрощенко Е. С. Про
ниях по данным ради
Бойков А. К. Электрон
ток легочной альвео
Ч. 2.— С. 71—88.
2. Коваленко Т. Н. Состо
ной и измененной газо
биол. наук.— Киев, 1984
3. Поликар А., Колле А.
ткани.— Новосибирск: И
4. Розова Е. В. Компенса
гематического барьера
резистентность: фунда
С. 227—228.
5. Сальников М. И., Евге
мость капилляров у бе
ты.— Черноголовка: Б. и
6. Шахламов В. А. Капилл
7. Уикли Б. Электронная м
8. Drinkier C. K. The clinica
84 p.
9. Havill A. M., Gee M. H.
and injured lungs // J. A
57, N 1.— P. 1—6.
10. Sobin S. S., Tremmer H. M
nic pulmonary hypertensi
1455.
11. Unrush H. W., Goldberg
and tissue resistance to
12. Weibel E. R., Knight B. I
air blood barrier // J. Cell

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

УДК 612.17+517.15/17

А. Г. Козлов, Н. Ф. Радченко

Изменение кинетиче сердечной мышцы п

Развитие адренергическ
го аденилатциклазного
цептор (бета-АР), ГТФ.
ницу аденилатциклазы [1
данного процесса состоя
то, что катехоламины (Е
ность фосфолипаз [9],

Физиол. журн., 1990, т. 36

THE ANTIHYPOXANT IONOL INFLUENCE ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF AIR-BLOOD LUNG BARRIER IN HYPOXIC HYPOXIA

It is shown that antihypoxant ionol has promoted normalization of the air-blood lung barrier ultrastructure, activation of the surfactant system under acute hypoxic hypoxia effect as well as compensatory redistribution of the thickness of separate barrier layers due to intensified synthesis of phospholipids which are the components of cytoplasmic membranes and pulmonary surfactant.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антрощенко Е. С. Проницаемость капилляров при сердечно-сосудистых заболеваниях по данным радиоиндикации // Клинич. мед.— 1984.— 62, № 3.— С. 68—70.
2. Бойков А. К. Электронная микроскопия некоторых деструктивных изменений клеток легочной альвеолы // Легкое в патологии.— Новосибирск: Наука, 1975.— Ч. 2.— С. 71—88.
3. Коваленко Т. Н. Состояние аэрогематического барьера легких в условиях нормальной и измененной газовой среды у крыс разного возраста: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Киев, 1984.— 26 с.
4. Поликар А., Колле А. Физиология нормальной и патологической соединительной ткани.— Новосибирск: Наука, 1966.— 269 с.
5. Розова Е. В. Компенсаторные и патологические изменения ультраструктуры аэрогематического барьера легких при гипоксии различного генеза // Реактивность и резистентность: фундаментальные и практические вопросы.— Киев: Б. и., 1987.— С. 227—228.
6. Сальников М. И., Евсеева Б. А. Влияние антиоксиданта дибунла на проницаемость капилляров у больных ишемической болезнью сердца // Биоантиоксиданты.— Черноголовка: Б. и., 1986.— Т. 2.— С. 67—68.
7. Шахламов В. А. Капилляры.— М.: Медицина, 1971.— 200 с.
8. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975.— 324 с.
9. Drinker C. K. The clinical physiology of the lung.— Springfield: Ch. Thomas, 1954.— 84 p.
10. Havill A. M., Gee M. H. Role of interstitium in clearance of alveolar fluid in normal and injured lungs // J. Appl. Physiol.: Respir. Environ. and Exercise Physiol.—1984.— 57, N 1.— P. 1—6.
11. Sobin S. S., Tremmer H. M., Hardy S. D. et al. Changes in arteriole in acute and chronic pulmonary hypertension and recovery in rat // Ibid.—1983.— 55, N 5.— P. 1445—1455.
12. Unruh H. W., Goldberg H. S., Oppenheimer L. Pulmonary interstitial compartments and tissue resistance to fluid flux // Ibid.—1984.— 57, N 5.— P. 1512—1519.
13. Weibel E. R., Knight B. W. A morphometric study on the thickness of the pulmonary air blood barrier // J. Cell Biol.—1964.— 21, N 3.— P. 367—384.

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

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

УДК 612.17+517.15/17

А. Г. Козлов, Н. Ф. Радченко, С. Н. Марченко

Изменение кинетических свойств адренорецепторов
сердечной мышцы при действии катехоламинов

Развитие адренергической реакции связано с активацией мембранного аденилатциклазного комплекса, включающего в себя бета-адренорецептор (бета-АР), ГТФ-сопрягающий белок, каталитическую субъединицу аденилатциклазы [1, 2, 4, 6]. Учитывая принципиальное значение для данного процесса состояния липидных компонентов мембраны, а также то, что катехоламины (КА) сами могут влиять на них, изменяя активность фосфолипаз [9], метилтрансфераз [5], организацию элементов