

4. Гольдштейн Б. И. О биологических свойствах сульфгидрильных групп тканевых белков // Успехи соврем. биологии.— 1954.— 38.— С. 280—292.
5. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца.— М.: Медицина, 1984.— 272 с.
6. Новикова Е. Б. Об авторегуляции в коронарной системе // Физиол. журн. СССР.— 1972.— 58, № 1.— С. 61—72.
7. О влиянии кровоснабжения сердца на его сократительную функцию / А. И. Хома-зюк, А. П. Нещерет, И. В. Шепелько, Л. П. Деревянко // Там же.— 1988.— 34, № 3.— С. 3—9.
8. Рачев Р. Р., Ещенко Н. Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры.— М.: Медицина, 1975.— 295 с.
9. Эверли Д., Розенфельд Р. Стресс. Природа и лечение.— М.: Медицина, 1985.— 223 с.
10. Chilian W. Coronary vascular adaptation to myocardial hypertrophy // Annu. Rev. Physiol.— 1987.— 49, N 3.— P. 477—487.
11. Elliot R. Stress and cardiovascular disease: mechanism and measurement // Ann. clin. res.— 1987.— 19, N 2.— P. 88—95.
12. Muller M., Seitz H. Pleiotypic action of thyroid hormones at the target cell // Biochem. pharmacol.— 1984.— 33.— P. 1579—1584.
13. Pfeijer R., Gerlinde K. Does the pentose cycle play major role for NADPH supply the heart // Biol. chem. Hoppe-Seyler.— 1986.— 367, N 10.— P. 1061—1068.
14. Suttrop N., Toejer W., Roka L. Antioxidant defense mechanism of endothelial cells: glutathione redox cycle versus catalase // Amer. J. physiol.— 1985.— 251.— P. C761—C780.
15. Weisfeldt M., Shock N. Effect of perfusion pressure on coronary flow and oxygen usage of non working heart // Ibid.— 1970.— 218, N 1.— P. 95—101.

Витебск. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения БССР

Материал поступил  
в редакцию 05.09.88

УДК 616—005.1:616.155.394.5:612.112.91

Е. В. Скрипка

### Изменения активности гранулоцитопоза при усилении и ослаблении реакции лизосомального аппарата циркулирующих нейтрофилов в условиях гиповолемической гипотензии

Известно, что в условиях стресса увеличивается проницаемость мембран лизосом и ферментативная активность внутри лизосомальной фракции различных клеток. Значительную же активность ферментов лизосом в крови принято связывать с цепной цитолитической реакцией, развивающейся при чрезмерно сильных воздействиях [6, 9]. Между тем в циркулирующих нейтрофилах при действии стрессоров неинфекционной природы наблюдается снижение содержания лизосом и их ферментативной активности, обусловленное высвобождением из них содержимого в кровь путем экзоцитоза, т. е. без нарушения жизнеспособности самих нейтрофилов [4, 7, 11]. Дегрануляция нейтрофилов крови сопутствует нейтрофильному лейкоцитозу — одному из наиболее типичных проявлений стресс-синдрома. Ведущая роль в усилении продукции гранулоцитов и развитии нейтрофилии при стрессе, согласно современной концепции, принадлежит универсальным звеньям адаптации — адреналину и глюкокортикоидам [1, 2]. Эти же гормоны играют ключевую роль в возникновении характерных для стресса изменений лизосомального аппарата различных клеток [6]. Возможное участие в активации гранулоцитопоза гуморальных факторов, в частности гранулоцитопозитинов, данная концепция не рассматривает.

Цель нашей работы — изложить результаты, позволяющие обсудить возможность участия факторов, освобождающихся из лизосом нейтрофилов в кровь, в присущей стрессу активации гранулоцитопоза.

## Методика

Эксперименты проведены на 95 беспородных кроликах обоего пола массой 2—3 кг. Гиповолемическую гипотензию моделировали посредством острой кровопотери у 31 интактного кролика (1-я группа — контроль), 30 кроликов с индуцировано сниженной стабильностью мембран лизосом (2-я группа) и 34 кроликов с увеличенной стабильностью мембран лизосом (3-я группа).

Кровопотерю (15—20 % объема циркулирующей крови) производили через общую сонную артерию под новокаиновой анестезией. Продолжительность иммобилизации на одном и различных этапах исследования (до и после кровопускания через 3 ч, 1—6 сут) составляла 45 мин — 1 ч для получения сопоставимых результатов. Дестабилизацию мембран лизосом осуществляли введением аскорбиновой кислоты [5]. В качестве стабилизатора применяли салицилат натрия [3]. Препараты (10%-ный водный раствор) вводили внутривенно, из расчета 1 мл на 1 кг массы, по специальной схеме [7].

У животных исследовали: изменения артериального давления (11, 10, 14 кроликов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно), гематокрита (по 10 кроликов каждой группы), активности гранулоцитопоза, числа циркулирующих нейтрофилов, содержания лизосом в нейтрофилах крови (21, 23, 24 кролика 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно) и активности лизосомального катепсина D в плазме (по 10 кроликов каждой группы).

Систолическое и диастолическое давление регистрировали с помощью электроманометра, соединенного через катетер с канюлей, введенной в общую сонную артерию. Рассчитывали пульсовое и среднединамическое давление. Значения показателей гематокрита, костномозгового гранулоцитопоза, числа нейтрофилов периферической крови получали с помощью общепринятых гематологических методов [8]. Содержание лизосом в нейтрофилах крови исследовали на светооптическом уровне цитохимическими методами с применением красителей Май-Грюнвальда и светового зеленого [7]. Активность лизосомального катепсина D в плазме крови определяли биохимическим методом [10].

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что после кровопускания развивалась выраженная гипотензия, которая почти не изменялась через 3 ч (табл. 1). Через сутки на фоне тенденции к снижению систолического давления оставалось сниженным пульсовое давление, а через 2 сут артериальное давление полностью восстанавливалось. Уменьшение гематокрита, отмечаемое через 3 ч и 1—3 сут и прогрессирующее до 2 сут (см. табл. 1), косвенно свидетельствовало о развитии гиповолемии, а также о том, что не было существенной активации эритропоза в указанные сроки.

Через 3 ч и 1—4 сут после кровопускания наблюдали развитие абсолютного нейтрофильного лейкоцитоза, снижение содержания лизосом в циркулирующих нейтрофилах и повышение активности лизосомального катепсина D в плазме, не поддающейся количественному определению в плазме крови интактных животных (табл. 2, 3). Через 3 ч — 1 сут нейтрофилия была обусловлена усиленным выбросом зрелых костномозговых гранулоцитов в кровь на фоне нарастающей пролиферативной активности гранулоцитопоза (см. табл. 2). В дальнейшем ее поддержание обеспечивалось за счет активации пролиферирующего и созревающего гранулоцитарных пулов. Максимальную степень активации гранулоцитопоза, нейтрофилии, дегрануляции нейтрофилов и активности лизосомального катепсина D в плазме регистрировали через 2 сут после кровопускания, а восстановление исходных значений исследуемых показателей периферической крови и гранулоцитопоза отмечали через 5 сут, что указывало на сопряженность наблюдаемых изменений.

Рассмотренные результаты послужили основой для выявления характера действия фармакологических препаратов, снижающих и повышающих стабильность мембран лизосом, на изучаемые при гиповолемической гипотензии показатели.

О желаемом влиянии используемых средств на мембраны лизосом нейтрофилов свидетельствовали наличие небольшого числа дегранули-

Таблица 1. Изменение артериального давления (M±m)

| Показатель                        | Группа животных | До кровопотери |
|-----------------------------------|-----------------|----------------|
| Артериальное давление, мм рт. ст. | 1-я             | 117±5,0        |
|                                   | 2-я             | 100±1,0        |
|                                   | 3-я             | 120±3,0        |
| систолическое                     | 1-я             | 94±4,3         |
|                                   | 2-я             | 78±1,5         |
|                                   | 3-я             | 95±4,0         |
| диастолическое                    | 1-я             | 23±1,7         |
|                                   | 2-я             | 22±1,1         |
|                                   | 3-я             | 25±2,6         |
| пульсовое                         | 1-я             | 102±4,5        |
|                                   | 2-я             | 85±1,3         |
|                                   | 3-я             | 103±3,5        |
| среднединамическое                | 1-я             | 43±0,8         |
|                                   | 2-я             | 44±1,2         |
|                                   | 3-я             | 41±0,7         |
| Гематокрит, %                     | 1-я             |                |
|                                   | 2-я             |                |
|                                   | 3-я             |                |

Примечания: Здесь и в табл. 2 и 3-ю группы найдены в разном давлении; достоверность различий: P<sub>1</sub> — достоверность различий 2-й; P<sub>2</sub> — в 1-й и 3-й группах.

рованных нейтрофилов и лизосомального катепсина аскорбиновой кислоты умеренное повышение (+9,2·10<sup>9</sup> клеток/л, P<0,05) и циркулирующих нейтрофилов (+0,6·10<sup>9</sup> клеток/л, P<0,05) и циркулирующих нейтрофилов.

Не отражаясь на них при гиповолемической гипотензии мембраны лизосом существенно не только дегрануляции лизосомального катепсина, нейтрофилии, усилением дегрануляции лизосом, активации гранулоцитопоза, гипотензиями, а гипотензиями. С ослаблением дегрануляции

Таблица 1. Изменение артериального давления и гематокрита под влиянием кровопотери ( $M \pm m$ )

| Показатель                        | Группа животных    | До кровопотери | После кровопотери |                             |                            |                             |                              |                      |
|-----------------------------------|--------------------|----------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|
|                                   |                    |                | непосредственно   | через 3 ч                   | через 1 сут                | через 2 сут                 | через 3 сут                  | через 4 сут          |
| Артериальное давление, мм рт. ст. | систолическое      | 1-я            | 117±5,0           | 72±3,6<br>$P < 0,001$       | 76±4,5<br>$P < 0,001$      | 106±3,9<br>$P > 0,05$       | 117±4,6<br>$P > 0,5$         | —                    |
|                                   |                    | 2-я            | 100±1,0           | 51±1,4<br>$P < 0,001$       | 93±1,3<br>$P < 0,001$      | 100±1,0<br>$P > 0,5$        | —                            | —                    |
|                                   |                    | 3-я            | 120±3,0           | 60±2,8<br>$P < 0,001$       | 62±8,5<br>$P < 0,001$      | 100±4,1<br>$P < 0,01$       | 110±3,5<br>$P < 0,05$        | 114±2,3<br>$P > 0,1$ |
|                                   | диастолическое     | 1-я            | 94±4,3            | 57±3,5<br>$P < 0,001$       | 67±4,9<br>$P < 0,001$      | 93±4,5<br>$P > 0,5$         | 94±4,1<br>$P > 0,5$          | —                    |
|                                   |                    | 2-я            | 78±1,5            | 41±1,5<br>$P < 0,001$       | 76±1,5<br>$P > 0,2$        | 79±2,0<br>$P > 0,5$         | —                            | —                    |
|                                   |                    | 3-я            | 95±4,0            | 46±2,4<br>$P < 0,001$       | 50±5,4<br>$P < 0,001$      | 85±5,4<br>$P > 0,1$         | 91±8,3<br>$P > 0,5$          | 92±5,3<br>$P > 0,5$  |
|                                   | пульсовое          | 1-я            | 23±1,7            | 15±2,4<br>$P < 0,02$        | 9±0,9<br>$P < 0,001$       | 12±2,3<br>$P < 0,01$        | 24±1,8<br>$P > 0,5$          | —                    |
|                                   |                    | 2-я            | 22±1,1            | 9±0,7<br>$P < 0,001$        | 16±1,5<br>$P < 0,01$       | 22±1,3<br>$P > 0,5$         | —                            | —                    |
|                                   |                    | 3-я            | 25±2,6            | 14±1,7<br>$P < 0,01$        | 12±4,3<br>$P < 0,02$       | 15±2,0<br>$P < 0,01$        | 19±6,8<br>$P > 0,2$          | 21±4,3<br>$P > 0,2$  |
|                                   | среднединамическое | 1-я            | 102±4,5           | 62±3,4<br>$P < 0,001$       | 71±4,9<br>$P < 0,001$      | 98±4,2<br>$P > 0,5$         | 102±4,2<br>$P > 0,5$         | —                    |
|                                   |                    | 2-я            | 85±1,3            | 44±1,5<br>$P < 0,001$       | 82±1,3<br>$P > 0,1$        | 85±1,7<br>$P > 0,5$         | —                            | —                    |
|                                   |                    | 3-я            | 103±3,5           | 51±2,4<br>$P < 0,001$       | 54±6,1<br>$P < 0,001$      | 90±4,8<br>$P < 0,05$        | 97±6,2<br>$P > 0,2$          | 99±4,1<br>$P > 0,2$  |
| Гематокрит, %                     | 1-я                | 43±0,8         | —                 | —1±0,3*                     | —2±0,4*                    | —6±0,5*                     | —3±0,4*                      | 0±0,3                |
|                                   | 2-я                | 44±1,2         | —                 | —3±1,0*                     | —4±1,2*                    | —4±0,7*                     | 0±0,3                        | 0±0,4                |
|                                   | 3-я                | 41±0,7         | —                 | —1±0,3*                     | —3±0,7*                    | —6±0,3*                     | —4±0,8                       | —                    |
|                                   |                    |                |                   | $P_1 > 0,05$<br>$P_2 > 0,5$ | $P_1 > 0,1$<br>$P_2 > 0,2$ | $P_1 < 0,01$<br>$P_2 > 0,5$ | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,2$ | $P_1 > 0,5$<br>—     |

Примечания: Здесь и в табл. 2, 3 объяснение разделения животных на 1-ю, 2-ю и 3-ю группы найдете в разделе «Методика».  $P$  — достоверность изменений артериального давления; достоверные изменения других показателей отмечены звездочкой;  $P_1$  — достоверность различий между изменениями показателей, регистрируемых в 1-й, 2-й;  $P_2$  — в 1-й и 3-й группах животных.

рованных нейтрофилов в крови и сравнительно невысокая активность лизосомального катепсина D в плазме после трехкратного введения аскорбиновой кислоты (см. табл. 3). С этим эффектом сочеталось умеренное повышение содержания гранулоцитов в костном мозгу ( $+9,2 \cdot 10^9$  клеток/л,  $P < 0,05$ ) и нейтрофилов в периферической крови ( $+0,6 \cdot 10^9$  клеток/л,  $P < 0,05$ ). Трехкратное введение салицилата натрия сопровождалось противоположными сдвигами: небольшим уменьшением числа костномозговых гранулоцитов ( $-1,3 \cdot 10^9$  клеток/л,  $P < 0,05$ ) и циркулирующих нейтрофилов ( $-0,7 \cdot 10^9$  клеток/л,  $P < 0,05$ ).

Не отражаясь на направленности сдвигов изучаемых показателей при гиповолемической гипотензии, фармакологическое воздействие на мембраны лизосом существенно изменяло интенсивность и продолжительность не только дегрануляции нейтрофилов и повышения активности лизосомального катепсина D в плазме крови, но и активации гранулоцитопоза, нейтрофилии и самой гипотензии (см. табл. 1—3). С усилением дегрануляции нейтрофилов крови, обусловленным дестабилизацией мембран лизосом, продолжительность (5 сут) и выраженность активации гранулоцитопоза и нейтрофилии после кровопускания увеличивались, а гипотензии (сохраняющейся лишь через 3 ч) — уменьшались. С ослаблением дегрануляции, вызванным стабилизацией мембран

Таблица 2. Влияние изменения стабильности мембран лизосом на показатели гранулоцитопоза и число нейтрофилов периферической крови (M±m)

| Исследуемые клетки                                                                         | Группа животных | До кровопотери  | После кровопотери                                |                                                    | кровопотери                    |                                |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--|
|                                                                                            |                 |                 | через 3 ч                                        | через 1 сут                                        | через 2 сут                    | через 3 сут                    |  |
| <b>Костномозговые гранулоциты, <math>\times 10^9</math> клеток/л</b>                       |                 |                 |                                                  |                                                    |                                |                                |  |
| все                                                                                        |                 |                 |                                                  |                                                    | $+65,4 \pm 6,26^*$             | $+41,7 \pm 5,47^*$             |  |
|                                                                                            | 1-я             | $66,2 \pm 7,96$ | $-5,5 \pm 0,93^*$                                | $-0,6 \pm 3,52$                                    | $+95,6 \pm 4,36^*$             | $+66,8 \pm 2,86^*$             |  |
|                                                                                            | 2-я             | $65,9 \pm 8,26$ | $-2,3 \pm 1,41$                                  | $+14,4 \pm 2,71^*$                                 | $+2,4 \pm 0,61^*$              | $-1,3 \pm 1,07$                |  |
|                                                                                            | 3-я             | $42,5 \pm 3,95$ | $-6,2 \pm 2,10^*$<br>$P_1 > 0,2$<br>$P_2 > 0,5$  | $-1,4 \pm 1,02$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,5$    | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |  |
| пролиферирующие                                                                            |                 |                 |                                                  |                                                    | $+23,7 \pm 2,12^*$             | $+12,6 \pm 1,55^*$             |  |
|                                                                                            | 1-я             | $15,4 \pm 2,29$ | $+2,0 \pm 0,47^*$                                | $+4,5 \pm 1,45^*$                                  | $+31,4 \pm 1,74^*$             | $+19,7 \pm 0,92^*$             |  |
|                                                                                            | 2-я             | $14,3 \pm 1,47$ | $+5,1 \pm 1,23^*$                                | $+9,7 \pm 1,21^*$                                  | $+0,7 \pm 0,18^*$              | $-0,4 \pm 0,23$                |  |
|                                                                                            | 3-я             | $9,2 \pm 0,99$  | $+0,6 \pm 0,77$<br>$P_1 < 0,02$<br>$P_2 > 0,1$   | $+1,6 \pm 0,19^*$<br>$P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,05$  | $P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,001$  | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |  |
| созревающие                                                                                |                 |                 |                                                  |                                                    | $+41,7 \pm 4,80^*$             | $+29,1 \pm 4,32^*$             |  |
|                                                                                            | 1-я             | $50,8 \pm 5,86$ | $-7,5 \pm 0,86^*$                                | $-5,1 \pm 2,28^*$                                  | $+64,2 \pm 2,97^*$             | $+47,1 \pm 2,16^*$             |  |
|                                                                                            | 2-я             | $51,6 \pm 4,51$ | $-7,4 \pm 0,69^*$                                | $+4,7 \pm 1,55^*$                                  | $+1,7 \pm 0,49^*$              | $-0,9 \pm 0,86$                |  |
|                                                                                            | 3-я             | $33,3 \pm 2,98$ | $-6,8 \pm 1,48^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 > 0,5$  | $-3,0 \pm 0,92^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,2$  | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |  |
| <b>Нейтрофилы периферической крови абсолютное число, <math>\times 10^9</math> клеток/л</b> |                 |                 |                                                  |                                                    |                                |                                |  |
|                                                                                            |                 |                 |                                                  |                                                    | $+8,4 \pm 0,91^*$              | $+4,6 \pm 0,73$                |  |
|                                                                                            | 1-я             | $4,8 \pm 0,47$  | $+5,6 \pm 0,38^*$                                | $+7,9 \pm 1,00^*$                                  | $+14,5 \pm 0,55^*$             | $+9,8 \pm 0,61$                |  |
|                                                                                            | 2-я             | $5,0 \pm 0,31$  | $+6,8 \pm 0,35^*$                                | $+12,0 \pm 1,03^*$                                 | $+2,5 \pm 0,57^*$              | $0 \pm 0,48$                   |  |
|                                                                                            | 3-я             | $5,3 \pm 0,36$  | $+5,7 \pm 0,39^*$<br>$P_1 < 0,05$<br>$P_2 > 0,5$ | $+4,0 \pm 0,62^*$<br>$P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | $P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |  |
| <b>относительное число, %</b>                                                              |                 |                 |                                                  |                                                    |                                |                                |  |
|                                                                                            |                 |                 |                                                  |                                                    | $+22 \pm 2,8^*$                | $+14 \pm 2,5^*$                |  |
|                                                                                            | 1-я             | $44 \pm 2,4$    | $+20 \pm 1,9^*$                                  | $+21 \pm 2,9^*$                                    | $+29 \pm 1,6^*$                | $+22 \pm 1,2^*$                |  |
|                                                                                            | 2-я             | $42 \pm 2,8$    | $+24 \pm 1,8^*$                                  | $+27 \pm 2,2^*$                                    | $+14 \pm 2,5^*$                | $+4 \pm 2,2$                   |  |
|                                                                                            | 3-я             | $44 \pm 2,0$    | $+21 \pm 2,0^*$<br>$P_1 > 0,1$<br>$P_2 > 0,5$    | $+14 \pm 2,5^*$<br>$P_1 > 0,05$<br>$P_2 > 0,5$     | $P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,05$   | $P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,01$   |  |

лизосом, активация гранулоцитопоза и нейтрофилия носили непродолжительный (2 сут) и слабо выраженный характер, а интенсивность и продолжительность (2 сут) гипотензии увеличивались.

Сравнительный статистический анализ полученных результатов показал, что не только динамика активности лизосомального катепсина D (появление, возрастание, снижение, исчезновение) при гиповолемической гипотензии в каждой группе животных, но и ее сдвиги в сторону интенсификации и ослабления повышения активности фермента (в условиях дестабилизации и стабилизации мембран лизосом соответственно) определялись аналогичными изменениями абсолютного содержания дегранулированных нейтрофилов в крови (см. табл. 2). На этом основании уровень активности лизосомального катепсина D в плазме рассматривался как критерий количества лизосомальных факторов, освободившихся в кровь из нейтрофилов. Отсюда следует, что выраженность активации гранулоцитопоза изменялась в зависимости от количества лизосомальных факторов, поступивших в кровь из нейтрофилов (см. табл. 2, 3). При интенсификации поступления лизосомальных факторов из нейтрофилов в кровь активация гранулоцитопоза и, соответственно, нейтрофилия усиливались. Ограничение поступления содержимого лизосом нейтрофилов в кровь, не отражаясь на ранней реакции гранулоцитарного кроветворения на кровопускание, практически сводило на нет активацию продукции гранулоцитов в более отдаленные сроки.

Аналогичное угнетение делирования стресс-сигналов предполагает, что лизосомальные факторы являются звеньями, опосредующими реакцию при стрессе. В литературе также даны данные о содержании лизосомальных факторов в костном мозге.

Если с этих позиций рассматривать наблюдаемые изменения в костном мозге и после кровопускания, то можно предположить, что лизосомальные факторы являются звеньями, опосредующими реакцию при стрессе.

В целом, полученные данные позволяют предположить, что лизосомальные факторы участвуют в активации нейтрофилии и влияют на динамику при стрессе организма.

| После | кровопотери           |                       |                       |                       |                     |
|-------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|       | через 2 сут           | через 3 сут           | через 4 сут           | через 5 сут           | через 6 сут         |
| сут   |                       |                       |                       |                       |                     |
| .52   | +65,4±6,26*           | +41,7±5,47*           | +10,7±2,49*           | -0,8±0,94             | -0,2±0,38           |
| .71*  | +95,6±4,36*           | +66,8±2,86*           | +30,7±1,92*           | +11,3±0,81*           | -0,7±0,49           |
| .02   | +2,4±0,61*            | -1,3±1,07             | —                     | —                     | —                   |
| 01    | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> >0,2 |
|       | P <sub>2</sub> <0,001 | P <sub>2</sub> <0,001 | —                     | —                     | —                   |
| .45*  | +23,7±2,12*           | +12,6±1,55*           | +3,6±0,75*            | +0,2±0,28             | -0,1±0,22           |
| .21*  | +31,4±1,74*           | +19,7±0,92*           | +8,3±0,51*            | +2,4±0,22*            | 0±0,14              |
| .19*  | +0,7±0,18*            | -0,4±0,23             | —                     | —                     | —                   |
| 1     | P <sub>1</sub> <0,01  | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> >0,5 |
| 5     | P <sub>2</sub> <0,001 | P <sub>2</sub> <0,001 | —                     | —                     | —                   |
| .28*  | +41,7±4,80*           | +29,1±4,32*           | +7,1±1,99*            | -1,0±0,82             | -0,1±0,39           |
| .55*  | +64,2±2,97*           | +47,1±2,16*           | +22,4±1,50*           | +8,9±0,65*            | 0,7±0,38            |
| .92*  | +1,7±0,49*            | -0,9±0,86             | —                     | —                     | —                   |
| 001   | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> >0,2 |
| 2     | P <sub>2</sub> <0,001 | P <sub>2</sub> <0,001 | —                     | —                     | —                   |
| .00*  | +8,4±0,91*            | +4,6±0,73*            | +2,1±0,42*            | 0±0,25                | 0±0,14              |
| .03*  | +14,5±0,55*           | +9,8±0,61*            | +5,6±0,26*            | +2,4±0,10*            | 0±0,07              |
| .62*  | +2,5±0,57*            | 0±0,48                | —                     | —                     | —                   |
| 01    | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> >0,5 |
| 001   | P <sub>2</sub> <0,001 | P <sub>2</sub> <0,001 | —                     | —                     | —                   |
| .9*   | +22±2,8*              | +14±2,5*              | +6±2,3*               | -1±1,5                | 0±0,4               |
| .2*   | +29±1,6*              | +22±1,2*              | +15±1,0*              | +8±0,6*               | 0±0,6               |
| .5*   | +14±2,5*              | +4±2,2                | —                     | —                     | —                   |
| 05    | P <sub>1</sub> <0,05  | P <sub>1</sub> <0,01  | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> <0,001 | P <sub>1</sub> >0,5 |
| 05    | P <sub>2</sub> <0,05  | P <sub>2</sub> <0,01  | —                     | —                     | —                   |

Аналогичное угнетение активации гранулоцитопоза описано при моделировании стресс-синдрома в условиях гипопизэктомии [2]. Это позволяет предположить, что индуцируемое гормонами высвобождение лизосомальных факторов из нейтрофилов в кровь может быть одним из звеньев, опосредующих влияние этих гормонов на продукцию гранулоцитов при стрессе. В пользу такого предположения свидетельствуют также данные о сосредоточении в нейтрофилах интерлейкинов (гранулоцитопозитинов), с поступлением которых в кровь продукция гранулоцитов костным мозгом резко усиливается [13].

Если с этих позиций объяснять изменения активности гранулоцитопоза, наблюдаемые под действием фармакологических препаратов до и после кровопускания, то результаты наших исследований с большой долей вероятности указывают на то, что упомянутые интерлейкины либо находятся в лизосомах нейтрофилов, либо продуцируются при участии лизосомального аппарата последних подобно тому, как эритроциты продуцируются с участием лизосом почечных клеток [12].

В целом, полученные результаты дают основание считать, что лизосомальные факторы, поступающие в кровь из нейтрофилов, могут участвовать в активации гранулоцитопоза, обеспечивающей поддержание нейтрофилии в крови, и адаптационной перестройке гемодинамики при стрессе, включаясь в гуморальную регуляцию функций организма.

Таблица 3. Влияние изменения стабильности мембран лизосом на содержание лизосомальных гранул в циркулирующих

| Показатель                                                                                     | Группа животных | До кровопотери     | После кровопотери                                       |                                                        |                                                         |                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|--------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                                                |                 |                    | через 3 ч                                               | через 1 сут                                            | через 2 сут                                             | через 3 сут                                         |
| Число нейтрофилов со сниженным содержанием лизосом<br>абсолютное число, $\times 10^9$ клеток/л | 1-я             | 0                  | $3,3 \pm 0,19^*$                                        | $+6,0 \pm 0,74^*$                                      | $+7,6 \pm 1,11^*$                                       | $+3,4 \pm 0,74^*$                                   |
|                                                                                                | 2-я             | $0,7 \pm 0,08$     | $+5,9 \pm 0,24^*$                                       | $+10,1 \pm 0,87^*$                                     | $+13,5 \pm 0,51^*$                                      | $+6,8 \pm 0,39^*$                                   |
|                                                                                                | 3-я             | 0                  | $+1,1 \pm 0,08^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$     | $+1,3 \pm 0,19^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 > 0,001$    | $+0,9 \pm 0,12^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$     | $+0,1 \pm 0,06^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |
| относительное число, %                                                                         | 1-я             | 0                  | $+33 \pm 1,2^*$                                         | $+48 \pm 4,6^*$                                        | $+55 \pm 4,4^*$                                         | $+34 \pm 4,9^*$                                     |
|                                                                                                | 2-я             | $15 \pm 1,1$       | $+41 \pm 1,0^*$                                         | $+48 \pm 2,8^*$                                        | $+58 \pm 2,0^*$                                         | $+35 \pm 1,4^*$                                     |
|                                                                                                | 3-я             | 0                  | $+10 \pm 0,6^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$       | $+14 \pm 1,4^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$        | $-13 \pm 2,0^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$         | $+2 \pm 1,0^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$      |
| лизосомальных катионных белков<br>абсолютное число, $\times 10^9$ клеток/л                     | 1-я             | 0                  | $+3,4 \pm 0,17^*$                                       | $+6,4 \pm 0,70^*$                                      | $+7,9 \pm 1,20^*$                                       | $+3,5 \pm 0,73^*$                                   |
|                                                                                                | 2-я             | $0,8 \pm 0,04$     | $+6,1 \pm 0,22^*$                                       | $+10,5 \pm 0,88^*$                                     | $+13,9 \pm 0,53^*$                                      | $-7,0 \pm 0,39^*$                                   |
|                                                                                                | 3-я             | 0                  | $+1,2 \pm 0,08^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$     | $+1,4 \pm 0,19^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$    | $+1,0 \pm 0,14^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$     | $+0,1 \pm 0,06^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ |
| относительное число, %                                                                         | 1-я             | 0                  | $34 \pm 1,5^*$                                          | $+52 \pm 4,7^*$                                        | $+58 \pm 5,1^*$                                         | $+35 \pm 4,5^*$                                     |
|                                                                                                | 2-я             | $17 \pm 0,9$       | $+44 \pm 1,3^*$                                         | $+49 \pm 2,6^*$                                        | $+59 \pm 2,0^*$                                         | $+35 \pm 1,6^*$                                     |
|                                                                                                | 3-я             | 0                  | $+11 \pm 0,7^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$       | $+16 \pm 1,4^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$        | $+14 \pm 1,9^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$         | $+2 \pm 1,1^*$<br>$P_1 > 0,5$<br>$P_2 < 0,001$      |
| Активность лизосомального катепсина D, усл. ед.                                                | 1-я             | 0                  | $+0,280 \pm 0,0255^*$                                   | $+0,547 \pm 0,0495^*$                                  | $+0,598 \pm 0,0549^*$                                   | $+0,308 \pm 0,00463$                                |
|                                                                                                | 2-я             | $0,048 \pm 0,0030$ | $+0,472 \pm 0,0389^*$                                   | $+0,724 \pm 0,0362^*$                                  | $+0,832 \pm 0,0090^*$                                   | $+0,414 \pm 0,0116^*$                               |
|                                                                                                | 3-я             | 0                  | $+0,070 \pm 0,0174^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | $+0,175 \pm 0,0080^*$<br>$P_1 < 0,01$<br>$P_2 < 0,001$ | $+0,067 \pm 0,0168^*$<br>$P_1 < 0,001$<br>$P_2 < 0,001$ | 0<br>$P_1 < 0,05$<br>$P_2 < 0,001$                  |

E. V. Skripka

# CHANGES IN THE GRANULOCYTOPOIESIS ACTIVITY WITH STRENGTHENING AND WEAKENING OF THE REACTION OF THE LYSOSOMAL APPARATUS OF CIRCULATING NEUTROPHILES UNDER CONDITIONS OF HYPOVOLEMIC HYPOTENSION

An interrelation between the intensity of release of the lysosomal content of circulating neutrophils and the activation degree of granulocytopoiesis and neutrophilia was revealed by means of pharmacological influence on the lysosomal membrane stability in case of hypovolemic hypotension in rabbits. The activation of granulocytopoiesis and neutrophilia increased while intensifying the release of lysosomal factors from the circulating neutrophils and sharply decreased while restricting it. The intensity of hypotension decreased while intensifying the reaction of the lysosomal apparatus of circulating neutrophils and increased while depressing the reaction.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Voroshilovgrad

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горизонтов П. Д. Механизмы изменений в системе крови / Штиинца, 1980. — С. 79—91.
- Дешевой Ю. Б. Влияние гемологии и медицины. — 1980.
- Клебанов Б. М. Влияние на лизосом // Фармакология.
- Коваль С. Б., Лунина Н. Некоторые форменные элементы крови // Вестник электронной микроскопии. С. 61—66.
- Ничого В. Д., Дунаев В. Клетки // Фармакология и токсикология. С. 232.
- Панин Л. Е. Биохимическая фармакология. С. 232.
- Скрипка Е. В. Влияние кровяных элементов на нейтрофилы и уреаза. № 4. — С. 439—443.
- Стекло М. И. Кровь. Косметология. Методы исследования. — М.
- Arfman R. C., Loegering D.

| содержание гранул в циркулирующих нейтрофилах при гиповолемической гипотензии ( $M \pm m$ ) |                       |                        |                       |                       |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| После                                                                                       | кровопотери           |                        |                       |                       |                     |
| ут                                                                                          | через 2 сут           | через 3 сут            | через 4 сут           | через 5 сут           | через 6 сут         |
| 74*                                                                                         | $+7,6 \pm 1,11^*$     | $+3,4 \pm 0,74^*$      | $+1,4 \pm 0,33^*$     | $+0,1 \pm 0,07$       | 0                   |
| 87*                                                                                         | $+13,5 \pm 0,51^*$    | $+6,8 \pm 0,39^*$      | $+3,1 \pm 0,14^*$     | $+0,8 \pm 0,04^*$     | $0 \pm 0,02$        |
| 19*                                                                                         | $+0,9 \pm 0,12^*$     | $+0,1 \pm 0,06$        | —                     | —                     | —                   |
|                                                                                             | $P_1 < 0,001$         | $P_1 < 0,001$          | $P_1 < 0,001$         | $P_1 < 0,001$         | $P_1 > 0,5$         |
|                                                                                             | $P_2 < 0,001$         | $P_2 < 0,001$          | —                     | —                     | —                   |
| 6*                                                                                          | $+55 \pm 4,4^*$       | $+34 \pm 4,9^*$        | $+20 \pm 3,4^*$       | $+3 \pm 1,7$          | 0                   |
| 8*                                                                                          | $+58 \pm 2,0^*$       | $+35 \pm 1,4^*$        | $+21 \pm 0,8^*$       | $+6 \pm 0,4^*$        | $0 \pm 0,3$         |
| 4*                                                                                          | $-13 \pm 2,0^*$       | $+2 \pm 1,0$           | —                     | —                     | —                   |
|                                                                                             | $P_1 > 0,5$           | $P_1 > 0,5$            | $P_1 > 0,5$           | $P_1 > 0,05$          | $P_1 > 0,5$         |
|                                                                                             | $P_2 < 0,001$         | $P_2 < 0,001$          | —                     | —                     | —                   |
| 70*                                                                                         | $+7,9 \pm 1,20^*$     | $+3,5 \pm 0,73^*$      | $+1,7 \pm 0,39^*$     | $-0,1 \pm 0,07$       | 0                   |
| 88*                                                                                         | $+13,9 \pm 0,53^*$    | $-7,0 \pm 0,39^*$      | $+3,1 \pm 0,15^*$     | $+0,8 \pm 0,05^*$     | $0 \pm 0,03$        |
| 19*                                                                                         | $+1,0 \pm 0,14^*$     | $+0,1 \pm 0,06$        | —                     | —                     | —                   |
|                                                                                             | $P_1 < 0,001$         | $P_1 < 0,001$          | $P_1 < 0,001$         | $P_1 < 0,001$         | $P_1 > 0,05$        |
|                                                                                             | $P_2 < 0,001$         | $P_2 < 0,001$          | —                     | —                     | —                   |
| 7*                                                                                          | $+58 \pm 5,1^*$       | $+35 \pm 4,5^*$        | $+23 \pm 3,7^*$       | $+3 \pm 1,7$          | 0                   |
| 3*                                                                                          | $+59 \pm 2,0^*$       | $+35 \pm 1,6^*$        | $+20 \pm 1,1^*$       | $+6 \pm 0,5^*$        | $-1 \pm 0,5$        |
| 4*                                                                                          | $+14 \pm 1,9^*$       | $+2 \pm 1,1$           | —                     | —                     | —                   |
|                                                                                             | $P_1 > 0,5$           | $P_1 > 0,5$            | $P_1 > 0,2$           | $P_1 > 0,05$          | $P_1 > 0,05$        |
|                                                                                             | $P_2 < 0,001$         | $P_2 < 0,001$          | —                     | —                     | —                   |
| 1495*                                                                                       | $+0,598 \pm 0,0549^*$ | $+0,308 \pm 0,00463^*$ | $+0,132 \pm 0,0116^*$ | 0                     | —                   |
| 1362*                                                                                       | $+0,832 \pm 0,0090^*$ | $+0,414 \pm 0,0116^*$  | $+0,226 \pm 0,0214^*$ | $+0,060 \pm 0,0052^*$ | $+0,003 \pm 0,0043$ |
| 1080*                                                                                       | $+0,067 \pm 0,0168^*$ | 0                      | —                     | —                     | —                   |
|                                                                                             | $P_1 < 0,001$         | $P_1 < 0,05$           | $P_1 < 0,01$          | $P_1 < 0,001$         | —                   |
|                                                                                             | $P_2 < 0,001$         | $P_2 < 0,001$          | —                     | —                     | —                   |

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Горизонтов П. Д. Механизмы развития стресс-реакции и адаптивное значение изменений в системе крови // Нервные и эндокринные механизмы стресса.— Кишинев: Штиинца, 1980.— С. 79—91.
- Дешевой Ю. Б. Влияние гиповолемии на нейтрофилопоз // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 89, № 7.— С. 97—99.
- Клебанов Б. М. Влияние нестероидных противовоспалительных веществ на мембраны лизосом // Фармакология и токсикология.— 1975.— № 10.— С. 29—32.
- Коваль С. Б., Лунина Н. В., Античук Ю. П. Изменения лизосомального аппарата некоторых форменных элементов крови человека при адаптационном синдроме по данным электронной микроскопии // Гистология и генетика.— 1983.— 17, № 4.— С. 61—66.
- Ничога В. Д., Дунаев В. Г. Лекарственная регуляция лизосомального аппарата клетки // Фармакология и токсикология.— 1978.— 41, № 6.— С. 730—750.
- Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса.— Новосибирск: Наука, 1983.— 232 с.
- Скрипка Е. В. Влияние кровопотери на изменение активности лизосомальных ферментов нейтрофилов и уровень артериального давления // Физиол. журн.— 1983.— 29, № 4.— С. 439—443.
- Стенко М. И. Кровь. Костный мозг // Справочник по клиническим лабораторным методам исследования.— М.: Медицина, 1968.— С. 5—168.
- Arfman R. C., Loegering D. J., Smith J. J. Changes plasma levels of lysosomal and

- non lysosomal enzymes during hemorrhagic hypotension // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.*— 1975.— 149, N 4.— P. 1029—1031.
10. Barret A. J., Chit M. F. Лизосомальные ферменты // Лизосомы. М.: Мир, 1980.— С. 25—156.
  11. Hetherington S. V., Quie P. G. Polymorphonuclear leukocytes of the bone marrow, circulation and marginated pool: Function and granule protein content // *Amer. J. Hematol.*— 1985.— 20, N 3.— P. 235—246.
  12. Libbin R. M., Person P. R., Gordon A. S. Renal lysosomes: role in biogenesis of erythropoietin // *Science.*— 1974.— 185, N 4157.— P. 1174—1176.
  13. Mitchel R. H., Kampschmidt R. F. Leukocytic endogenous mediator in nonspecific host defences // *Reticuloendothel. Syst.: Compr. Treatise.*— V. 7B.— New York; London.— 1985.— P. 169—186.

Ворошиловград. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил  
в редакцию 26.01.89

УДК 616.011.04

Б. Е. Есипенко, Н. В. Марсакова

## Обмен йода, углеводов и белков у крыс при недостатке йода в рационе

Известно, что при недостаточном поступлении йода в организм изменяется его концентрация в крови, в ткани щитовидной железы [2, 3, 7, 8, 10, 13, 19, 20] и других тканях, а также экскреция йода почками и кишечником [6, 16, 21]. Показано значение обеспечения организма йодом для обмена углеводов и белков [5, 9, 13, 15, 18]. Однако исследования, в которых получены указанные результаты, носят в основном фрагментарный характер, не давая полного представления об обмене йода в организме, не конкретизируя связи его обмена с состоянием обмена углеводов и белков.

В нашей работе в условиях длительного дефицита йода в организме изучали показатели его обмена и ряд показателей обмена углеводов и белков, причем одна из задач исследования — установление причинно-следственных отношений между основными звеньями обмена йода и между показателями обмена йода, углеводов и белков у крыс.

### Методика

Эксперименты выполнены на 164 крысах-самцах. Длительность опытного периода 2,5 мес. Животных содержали на искусственной диете, разработанной Институтом питания АМН СССР. Йодную недостаточность создавали исключением йодистого соединения (KI) из солевой смеси питания. Таким образом, крысы получали йод только за счет его содержания в органических компонентах питания (0,002 мг против физиологической дозы йода — 0,005—0,006 мг из расчета на одну крысу).

Кровь и ткани органов для исследования брали на 1-, 15-, 25-, 35-, 45-, 55- и 75-е сутки. По описанным ранее методам определяли концентрацию общего йода (ОИ), связанного с белком йода (СБИ) и неорганического йода (НИ) с последующим расчетом их содержания [4]. В сыворотке крови определяли значения показателей белково-азотистого обмена: общий белок и его фракции [2], мочевины, остаточный азот [14] и показатели углеводного обмена: глюкозу [11], активность альдолазы, лактатдегидрогеназы [ЛДГ] крови, митохондрий печени, концентрацию молочной и пировиноградной кислот [1]. В печени и скелетных мышцах исследовали гликоген. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по интенсивности поглощения и выведения  $^{131}\text{I}$  через каждый час в течение 10 ч и через 24 ч в конце каждого периода.  $^{131}\text{I}$  (1 мкКи) вводили под кожу в области бедра. Массу тела и органов определяли взвешиванием.

## Результаты и их обсу

При длительном (в крыс наблюдаются и белков. Йодная не этих видов обмена в сутки содержания крови у крыс достоверно снижена на 32,6 %, следовательно концентрация ОИ период наблюдений на углеводов (актив  $\gamma$ -глобулинов, мочевины достоверные изменения мышц, альбуминов, гена мышц и активны отмечаются изменения сердца, гликогена печени на 45-е сутки достоверно снижения концентрации СБИ НИ на 45-е сутки существенно указывают на недостаток йода, т. е. на возможное изменение обмена веществ, отмечавшееся нами ранее.

Результаты исследования изменений основных показателей обмена веществ при недостатке в рационе йода при развитии йодной недостаточности только во времени и в степени этих изменений (табл. 1).

Концентрация НИ в сыворотке крови достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1).

Время наступления изменений обмена веществ выражено в виде относительной связанности обмена веществ у крыс, а именно при недостатке йода в рационе в течение 15-е сутки при недостатке йода в рационе из тканей в крови и кишечнике. Концентрация НИ в сыворотке крови и в тканях печени и почек достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1). Это более чем в 2 раза ниже, чем в контроле. Вероятно, концентрация НИ в сыворотке крови и в тканях печени и почек достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1).

Следует обратить внимание на то, что в сыворотке крови и в тканях печени и почек концентрация НИ достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1). Это более чем в 2 раза ниже, чем в контроле. Вероятно, концентрация НИ в сыворотке крови и в тканях печени и почек достоверно ниже, чем в контроле (табл. 1).

Данные литературы свидетельствуют о том, что при недостатке йода в рационе обмен веществ изменяется, что выражается в снижении концентрации НИ в сыворотке крови и в тканях печени и почек.