

ISSN 0201-8489

Физиологический журнал

ТОМ 36 № 1 1990

1990

Физис журнал

Научно-теоретический

Выходит 1 раз в 2

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. СЕРКОВ
(главный редактор)
Н. В. БРАТУСЬ
Г. М. БУТЕНКО
М. Я. ВОЛОШИН
С. Д. ГРОИСМАН
А. Г. ЗАДОРЖНЫЙ
(ответственный секретарь)
Н. Н. ЗАЙКО
П. Г. КОСТЮК
В. Ф. САГАЧ
(зам. главного редактора)
М. М. СЕРЕДЕНКО
Н. Д. ТРОНЬКО
М. Ф. ШУБА

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Ф. Н. СЕРКОВ
В. А. БЕРЕЗОВСКИЙ
Ф. П. ВЕДЯЕВ
М. И. ГУРЕВИЧ
Б. Е. ЕСИПЕНКО
Н. В. ИЛЬЧЕВИЧ
В. Н. КАЗАКОВ
А. В. КВАСНИЦКИЙ
К. В. КОВАНОВ
А. О. НАВАКАТИКЯН
В. Н. НИКИТИН
Е. Н. ПАНАСЮК
В. С. РАЙЦЕС
Г. И. ФЕДОРОВИЧ
В. В. ФРОЛЬКИС
Г. А. ХАСАБОВ
А. И. ХОМАЗЮК

Научный редактор Ф. Н. СЕРКОВ

Ответственный секретарь редакции Г. С. СОКИРКО

Адрес редакции: 252024 Киев-24, ул. Богомольца, 4
Телефон 293 29 54

Редакторы И. М. Акимов, В. В. Войтенко

Художественный редактор А. Н. Буртовой

Технический редактор О. В. Дивуля

Корректоры Л. П. Захарченко, М. Н. Кацун

Сдано в набор 30.10.89. Подп. в печ. 10.01.90. БФ 02002. Формат 70×108/16.
Бум. тип. № 1. Выс. печ. Усл. печ. л. 11,2. Усл. кр.-отт. 11,7. Уч.-изд. л.
12,56. Тираж 845 экз. Заказ 9-815. Цена 1 р. 40 к.

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

СОДЕРЖАНИЕ

Статьи

МАКУЛЬКИН Р. Ф., НОВИЦКИЙ
татых ядер на судорожные эф
ХАСАБОВ Г. А., ТАНАНАКИ
вызванные ответы височной и
рствующих кошек

КУЗЬМИН А. И., СЕЛИВАНОВ
дование секреции катехоламинов
in vivo

РОЗОВА Е. В., ДУБОВАЯ М.
циональное состояние аэрогема
син

КОЗЛОВ А. Г., РАДЧЕНКО
свойств адренорецепторов сер

БОЖКО А. П., СОЛОДКОВ Л.
нарной ауторегуляции, расши
тельной функции изолированн

СКРИПКА Е. В. Изменения в
лении реакции лизосомального
гиповолемической гипотензии

ЕСИПЕНКО Б. Е., МАРСАК
при недостатке йода в рацио

МАРСАКОВА Н. В., ЕСИПЕ
при дефиците в организме й

БАБЕНКО Н. А., НИКИТИН
ского низкокалорийного пита
ки, жировой ткани и сыворот

РОЗАНОВ А. Я., ПЕТРОВ
и баланса тиамин в тканях

ВАРГА С. В., ЧАЙКОВСКАЯ
нифтолидом на функциональ

© Издательство «Наукова д

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А.А.БОГОМОЛЬЦА

Физиологический журнал

ТОМ 36 № 1 1990
ЯНВАРЬ-ФЕВРАЛЬ

Научно-теоретический журнал • Основан в январе 1955 г.

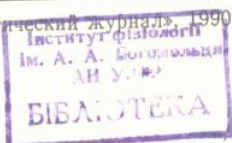
Выходит 1 раз в 2 месяца • Киев Наукова думка

СОДЕРЖАНИЕ

Статьи

- МАКУЛЬКИН Р. Ф., НОВИЦКИЙ С. А. Влияние разрушения и активации хвостатых ядер на судорожные эффекты коразолового киндлинга 3
- ХАСАБОВ Г. А., ТАНАНАКИНА Т. П., ПАНАСЮК Г. П. Одиночные слуховые вызванные ответы височной и ассоциативной областей коры головного мозга бодрствующих кошек 8
- КУЗЬМИН А. И., СЕЛИВАНОВ В. Н., СЫСОЕВ А. Б., МЕДВЕДЕВ О. С. Исследование секреции катехоламинов в надпочечнике крысы с помощью микродиализа in vivo 14
- РОЗОВА Е. В., ДУБОВАЯ М. Г. Влияние антигипоксанта ионола на морфофункциональное состояние азрогематического барьера легких при гипоксической гипоксии 20
- КОЗЛОВ А. Г., РАДЧЕНКО Н. Ф., МАРЧЕНКО С. Н. Изменение кинетических свойств адренорецепторов сердечной мышцы при действии катехоламинов 25
- БОЖКО А. П., СОЛОДКОВ А. П. Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции, расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов 30
- СКРИПКА Е. В. Изменения активности гранулоцитопоза при усилении и ослаблении реакции лизосомального аппарата циркулирующих нейтрофилов в условиях гиповолемической гипотензии 35
- ЕСИПЕНКО Б. Е., МАРСАКОВА Н. В. Обмен йода, углеводов и белков у крыс при недостатке йода в рационе 42
- МАРСАКОВА Н. В., ЕСИПЕНКО Б. Е. Обмен йода, углеводов и белков у крыс при дефиците в организме йода, меди, кобальта 51
- БАБЕНКО Н. А., НИКИТИН В. Н. Возрастные особенности влияния периодического низкокалорийного питания на липидный состав клеток печени, тонкой кишки, жировой ткани и сыворотки крови белых крыс 60
- РОЗАНОВ А. Я., ПЕТРОВ С. А., СИДИКИ ПОГБА. Изучение обновляемости и баланса тиамин в тканях белых мышей при действии этанолового наркоза 66
- ВАРГА С. В., ЧАЙКОВСКАЯ Л. В. Особенности продолжительного воздействия нифтолидом на функциональное состояние семенников животных 71

© Издательство «Наукова думка», «Физиологический журнал» 1990



Краткие сообщения

- ГЛУХОВ В. П. Влияние адренореактивных структур передней области гипоталамуса на свертывание крови 75
- ЛИПКАН Г. Н., КОГУТ Г. И., МХИТАРЯН Л. С., ГЛУХЕНЬКАЯ Г. Т., КУБРАЧЕНКО С. Я. Изучение тканевых факторов свертывания нативного и консервированного костного мозга 79
- НАЗАРЧУК Л. В. Естественный противостафилококковый иммунитет донорского населения 82
- СОЛОГУБ Е. Н., СИЗЯКИНА Л. П. Иммунокорригирующие свойства низкочастотного ультразвука 84
- БАШМАКОВ Ю. К., БРЮЗГИНА Т. С. Липиды легкого и альвеолярного сурфактанта при анафилактическом шоке 91
- ЗАГОРУЛЬКО А. К., БИРКУН А. А., САФРОНОВА Л. Г., КОБОЗЕВ Г. В., ГОРЕЛИК И. И. Поверхностно-активные свойства сурфактанта легких и функциональная активность альвеолоцитов II типа в различное время суток в эксперименте 95
- ТАРАСЕНКО Л. М., ГРИГОРЕНКО В. К., ОСАУЛЕНКО В. М., ДЕВЯТКИНА Т. А. Влияние острого стресса на резорбцию глюкозы изолированной петли тонкой кишки 97
- СВИРИД С. Г. Цитохимическое исследование естественной резистентности организма при микозе, обусловленном красным трихофитом (руброфитии) 100
- СВИРИДОВА Т. Г., ВОРОНЦОВ В. А., ХАЙРУЛЛИНА А. Б., СТЕПОВИК Л. В. Характеристика физико-химических свойств циркулирующих эритроцитов в постгипоксический период 104

Методики

- ЛАНОВЕНКО И. И., АДАМЕНКО Н. П. Аппарат искусственного кровообращения для лабораторных животных 107

Обзоры

- ХАРАЗИ А. И., ПИШЕЛЬ И. Н. Роль производных арахидоновой кислоты в системе иммунитета и ее изменениях при старении 113
- ПАВЛЮК П. М. Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен 113

Статьи

УДК 616.831.321—853—007

Р. Ф. Макулькин, С. А.

Влияние разрушения хвостатых ядер коразолового ки

Показано [4], что связана с формированием усиленного количества введенной детерминанты темы. Это создает рожного синдром нейших тормозных (ХЯ) [8, 13].

Методика

Опыты проводили на фармакологического животного с координат указанными структуры нейтрального фосфата структур канната по введения, при этом координаты ХЯ: АР—рост инъекций составили только фосфат, отдаленных от брюшинно вводили протяжении трех недель (35 мг/кг) и в течение дорожных реакций от

В отдельной серии линга под нембутал кору, хвостатое ядро из манганиновой проного каудатного элекостях носа. Для метры электростиму 0,5 мс, частота 100-ния в зоне раздражали для каждого реакций. Продолжительности интервалы между монополярно и записи разрушений и полож

Для создания виях деструкции ХЯ

УДК 616.831.321—853—007

Р. Ф. Макулькин, С. А. Новицкий

Влияние разрушения и активации хвостатых ядер на судорожные эффекты коразолового киндлинга

Показано [4], что при коразоловом киндлинге эпилептизация мозга связана с формированием в гиппокампе (ГИПП) генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), который по мере увеличения количества введений конвульсанта приобретает свойства гиперактивной детерминанты [3], индуцирующей образование эпилептической системы. Это создает предпосылки для изучения на данной модели судорожного синдрома противоэпилептических эффектов одного из важнейших тормозных образований переднего мозга — хвостатого ядра (ХЯ) [8, 13].

Методика

Опыты проводили на крысах линии Вистар массой 180—230 г. Для двустороннего фармакологического разрушения ХЯ или ГИПП под эфирным рауш-наркозом в соответствии с координатами стереотаксического атласа [10] с помощью микрошприца в указанные структуры вводили по 0,75 мкг каннонй кислоты, растворенной в 0,5 мкл нейтрального фосфатного буфера (рН 7,4). Использование для разрушения мозговых структур канната позволяет добиться селективного повреждения нейронов в зоне его введения, при этом транзитивно проходящие волокна остаются интактными [14]. Координаты ХЯ: AP=—1,0; L=2,5; H=4,0; ГИПП: AP=+3,0; L=2,5; H=3,0. Скорость инъекций составляла 1 мкл/мин. Контрольным животным в том же количестве вводили только фосфатный буфер. Для предупреждения деструкции мозговых структур, отдаленных от области микроинъекций канната, сразу после их окончания внутривентриально вводили диазепам (20 мг/кг) [12]. Через 14 сут после операции на протяжении трех недель животным 6 раз в неделю внутривентриально вводили коразол (35 мг/кг) и в течение 45 мин после этого наблюдали за их поведением. Тяжесть судорожных реакций определяли по пятибалльной шкале [4].

В отдельной серии опытов после завершения формирования коразолового киндлинга под нембуталовым наркозом (35 мг/кг, внутривентриально) в сенсомоторную кору, хвостатое ядро и гиппокамп одного из полушарий имплантировали электроды из манганиновой проволоки диаметром 0,08 мм, межэлектродное расстояние биполярного каудатного электрода составляло 1 мм. Индифферентный электрод крепили в костях носа. Для раздражения ХЯ использовали электростимулятор ЭСУ-2. Параметры электростимуляции (ЭС): продолжительность прямоугольных импульсов 0,1—0,5 мс, частота 100—300 Гц. Такой режим ЭС является адекватным для формирования в зоне раздражения ГПУВ [3]. Интенсивность стимуляций (20—30 мкА) подбирали для каждого животного так, чтобы она являлась подпороговой для судорожных реакций. Продолжительность серии ЭС составляла 1—5 с, число серий в день — 4, интервалы между ними — 3 ч. Биопотенциалы неокортекса и гиппокампа отводили монополярно и записывали их на электроэнцефалографе ЭЭГП4-02. Локализацию зон разрушений и положение электродов определяли гистологически.

Для создания математических моделей киндлинга у интактных животных в условиях деструкции ХЯ или ГИПП, а также эффектов стимуляции неостриатума про-

изводили аппроксимацию динамических рядов тяжести судорог (в баллах) методом наименьших квадратов [9]. Применение данного методического приема позволяло оперировать при дальнейшем анализе и интерпретации полученных результатов не отдельными экспериментальными величинами, а математическими моделями, достоверно описывающими их динамику. При этом свободный член уравнений регрессии отражал значение тяжести судорожных реакций в начале эксперимента, а коэффициент регрессии — интенсивность изменения этого значения во времени. Результаты опытов обрабатывали статистически с использованием критерия *t* Стьюдента [1, 9] на персональной ЭВМ «Альфа-БК».

Результаты и их обсуждение

Как показали эксперименты контрольной серии (12 животных) в течение 15—35 мин после первых введений коразола у крыс отмечались замирания, сопровождающиеся периодами полной локомоторной неподвижности, жеванием и/или легким тремором головы продолжительностью 1—3 с. После 3—6 введений конвульсанта наблюдались отдельные миоклонические вздрагивания мышц морды, ушей, подергивания вибрис, средняя тяжесть судорожных реакций составляла ($0,83 \pm 0,30$) и ($1,42 \pm 0,34$) балла соответственно. Последующие инъекции коразола (9—12-е введения) сопровождались появлением миоклонических вздрагиваний головы, отдельных групп скелетной мускулатуры и клонических судорог туловища. У 3 и 6 крыс после 9 и 12 инъекций соответственно наблюдались вставания на задние лапы, сопровождавшиеся клоническими судорогами передних конечностей («поза кенгуру»). Средняя тяжесть конвульсий при этом составляла ($1,67 \pm 0,26$) и ($2,25 \pm 0,33$) балла. По мере увеличения числа введений коразола отмечалось прогрессивное повышение тяжести судорожных реакций — после 15—18 инъекций у крыс наблюдались выраженные повторные клонические судороги всего туловища, вставания на задние лапы и приступы крупноамплитудных клонусов передних конечностей. У 3 животных отмечались генерализованные тонико-клонические припадки с падением крыс на бок и выделением пенистой слюны (у одной из них припадки были повторными). Продолжительность генерализованных судорожных приступов варьировала у разных животных от 7 до 20 с и в среднем составляла ($14,00 \pm 2,18$) с. Тяжесть судорожных реакций в этот период составляла ($2,42 \pm 0,42$) и ($2,67 \pm 0,33$) балла.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что при повторных введениях коразола у животных отмечается постепенное нарастание тяжести судорожных реакций. Изучение динамики этого процесса показало, что он осуществляется не монотонно, а имеет тенденцию к некоторой волнообразности (рис. 1, а). Этот факт указывает на то, что при формировании коразолового киндлинга, наряду с активацией проэпилептических структур усиливается активность и функционально антагонистичных им антиэпилептических систем мозга; проэпилептическая активация в условиях серии введений подкрепляющих доз конвульсанта, однако, является более выраженной.

После разрушения ХЯ тяжесть первых судорожных реакций по сравнению с контролем увеличивалась в ($3,6 \pm 1,5$) раза ($P < 0,001$) и составляла ($2,17 \pm 0,06$) балла. У всех животных с деструкцией ХЯ после первых 3—5 инъекций конвульсанта наблюдались выраженные миоклонические вздрагивания, ритмические подергивания всего туловища, а также клонические судороги с вовлечением передних конечностей, т. е. судорожные реакции тяжестью 1—3 балла. В этот период только у 4—5 животных контрольной группы наблюдались судорожные реакции, оцениваемые в 1—2 балла. Генерализованные тонико-клонические судороги у животных опытной группы также развивались раньше, чем контрольной, после 9—12 введений коразола, тогда как у интактных животных генерализованные припадки наблюдались только после 14—15 инъекций конвульсанта. При этом у животных с деструкцией ХЯ отмечались более тяжелые, часто повторные судорожные при-

падки, в 5 случаях тяжести с интактных крыс (рис. 1, б). Динамическими ХЯ и надпороговых д

В условиях разность нарас

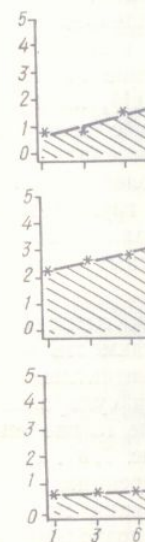


Рис. 1. Динамика в условиях фарма По оси абсцисс — ч баллы.

Рис. 2. Влияние жести судорожны 1 — линия регрессии животных, 2 — то я выраженность судор

После 18 разрушенными больше ($P < 0,001$). На этой наблюдались существенно пре ной группы (P таблицы), где продолжительности готовности по тяжесть судоро ции коразола балла и оста ($3,60 \pm 0,25$; P

Ранее отм ет развитие к при этом кро на, представл тормозной «к тегментальног эпилептогенез

падки, в 5 случаях они оказались летальными. Интенсивность нарастания тяжести судорожных реакций у животных опытной группы и интактных крыс оставалась без существенных различий ($P > 0,1$; рис. 1, б). Динамика повышения тяжести этих реакций у крыс с разрушенными ХЯ напоминала таковую при введении в режиме киндлинга надпороговых доз коразола [11].

В условиях деструкции неостриатума отмеченная выше волнообразность нарастания тяжести судорог значительно уменьшалась после 3-го введения коразола $P = 0,05$ по критерию Вилкоксона—Манна—Уитни. Этот результат подтверждает высказанное предположение о дестабилизирующем влиянии антиэпилептической системы мозга на формирование коразолового киндлинга. После разрушения ХЯ противосудорожное влияние структур этой системы ослабевало, что и находит свое отражение в уменьшении волнообразности нарастания тяжести судорог как процесса, обусловленного контрвзаимотношением про- и противоэпилептических систем мозга при эпилептогенезе.

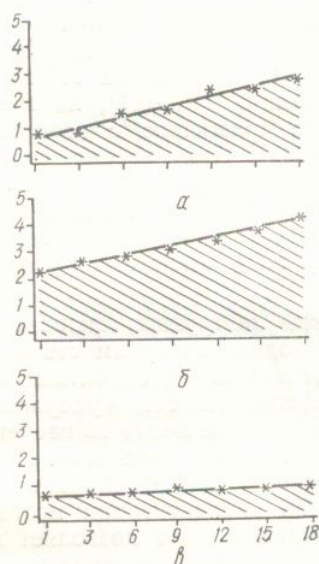
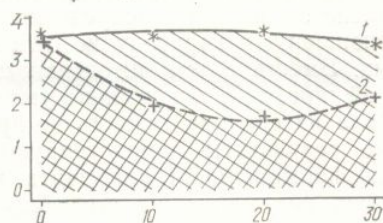


Рис. 1. Динамика формирования коразолового киндлинга у интактных животных (а), в условиях фармакологического разрушения хвостатого ядра (б) и гиппокампа (в). По оси абсцисс — число введений коразола; по оси ординат — выраженность судорожных реакций, баллы.

Рис. 2. Влияние серии электрических стимуляций (ЭС) хвостатого ядра (ХЯ) на тяжесть судорожных реакций при коразоловом киндлинге:

1 — линия регрессии, отражающая расчетные значения тяжести судорожных реакций у контрольных животных, 2 — то же у животных с ЭС ХЯ. По оси абсцисс — число ЭС ХЯ; по оси ординат — выраженность судорожных реакций, баллы.



После 18 введений конвульсанта тяжесть судорог у животных с разрушенными ХЯ составляла $(4,15 \pm 0,12)$ балла, что было достоверно больше ($P < 0,001$), чем у крыс контрольной группы ($2,77 \pm 0,17$ балла). На этой стадии генерализованные тонико-клонические судороги наблюдались у 85,7 % животных с деструкцией неостриатума, что существенно превышает значение этого показателя у животных контрольной группы ($P = 0,025$ по точному критерию Фишера для четырехпольной таблицы), где они отмечались только у 25,0 % крыс. При исследовании продолжительности существования состояния повышенной судорожной готовности после завершения формирования киндлинга выявлено, что тяжесть судорожных реакций через 1 и 2 мес после последней инъекции коразола у животных с разрушенными ХЯ составляла $(4,60 \pm 0,25)$ балла и оставалась достоверно больше, чем в контрольной группе ($3,60 \pm 0,25$; $P < 0,05$ и $3,40 \pm 0,25$; $P < 0,01$ соответственно).

Ранее отмечено, что и электролитическое разрушение ХЯ облегчает развитие коразолового киндлинга [5]. Однако следует указать, что при этом кроме нейронов неостриатума повреждаются также и волокна, представляющие собой проходящую через ХЯ восходящую часть тормозной «каудатной петли» [7, 8], а также волокна дорсального тегментального пути, которые опосредуют проведение ингибирующей эпилептогенез импульсации от стволовых структур, контролирующей

парадоксальный сон [2, 6]. Использование в качестве альтертирующего агента каиновой кислоты, оставляющей интактными находящиеся в зоне ее введения волокна указанных систем, позволяет сделать заключение, что отмеченное при этом усиление тяжести судорог связано с угнетением подавляющего влияния нейронов ХЯ на гиппокампы.

Опыты с фармакологическим разрушением ХЯ показали, что при коразоловом киндлинге исходная возбудимость мозга не оказывает существенного влияния на саму динамику его эпилептизации. Данные факты позволяют считать, что механизмы, определяющие общую возбудимость мозга, и таковые при его эпилептизации, не идентичны. Это послужило основанием для проведения опытов с повреждением гиппокампа, который, как известно, играет критическую роль в эпилептизации мозга при коразоловом киндлинге [4, 5]. Разрушение ГИПП не влияло на тяжесть первых судорожных реакций ($P > 0,1$), но значительно — в $(10,1 \pm 8,7)$ раз — уменьшало по сравнению с контролем интенсивность развития конвульсий ($P < 0,001$). При систематическом введении коразола клонические судороги тяжестью более 2 баллов нерегулярно отмечались только у 1 из 12 животных этой группы, после 18 инъекций конвульсанта ни у одного из них не наблюдались генерализованные тонико-клонические судороги, у 50 % животных судорожных реакций не было.

Таким образом, при фармакологической деструкции гиппокампа в отличие от опытов с повреждением ХЯ исходная возбудимость мозга по отношению к коразолу не отличалась от таковой у интактных животных. Вместе с тем интенсивность нарастания тяжести судорожных реакций при этом значительно уменьшалась, и даже после 18 введений коразола их средняя тяжесть не превышала 1 балла (рис. 1, в). Полученные результаты демонстрируют возможность дифференциации на стадии формирования киндлинга механизмов эпилептизации мозга и структур, регулирующих его общую возбудимость, что позволяет наметить новый подход к пониманию сущности термина «судорожная готовность». В контексте изложенных результатов содержательная сторона понятия «судорожная готовность» должна увязываться с функциональными характеристиками формирующейся при киндлинге гиперактивной эпилептической системы.

В следующей серии экспериментов исследовали влияние на поведенческие и электрографические проявления коразолового киндлинга электрической стимуляции ХЯ. В этих условиях отмечено значительное ослабление тяжести судорожных реакций, которая через 10 сеансов ЭС уменьшалась ($P < 0,01$) по сравнению с контролем в $(1,8 \pm 0,5)$ раза — до $(1,99 \pm 0,47)$ баллов, а после 20 и 30 сеансов — до $(1,57 \pm 0,72)$ и $(2,10 \pm 1,06)$ баллов ($P < 0,01$), что в $(2,3 \pm 1,1)$ и $(1,6 \pm 0,9)$ раза соответственно меньше, чем в контрольной группе (рис. 2). Под влиянием стимуляций ХЯ отмечалось также и уменьшение числа животных с генерализованными тонико-клоническими судорогами. Перед началом серии ЭС припадки были у 10 из 20 животных опытной и у 11 из 19 животных контрольной группы ($P > 0,1$). После 10 и 20 сеансов каудатной стимуляции тонико-клонические судороги наблюдались уже только у 2 животных опытной группы, тогда как в контрольной — у 9 и 11 животных соответственно из 18 ($P < 0,025$ по точному критерию Фишера для четырехпольной таблицы).

Электростимуляции ХЯ угнетали не только судорожные поведенческие реакции, но и эпилептическую активность (ЭпА). В интериктальный период в гиппокампе наблюдались высокоамплитудные (до 800—900 мкВ) эпилептические разряды, в неокортексе при этом ЭпА не регистрировалась, а поведенческих судорожных реакций вообще не было. При раздражении ХЯ на таком фоне отмечалось подавление пиковых потенциалов в гиппокампе (рис. 3, а), что согласуется с данными некоторых авторов [13]. После введения тестирующей дозы коразола на фоне сформированного киндлинга в неокортексе появлялись эпи-

лептические разряды гиппокампальных нейронов. Нанесение на (рис. 3, б), что в неокортексе и пиковых потенциалов $< 0,05$) и на (3 п (до 445,01 м



Рис. 3. Влияние эпилептического периода (введения конвульсанта) 1 — неокортекс, 2 — гиппокамп.

ХЯ рассинхронизировались и $(48,32 \pm 11,47)$ мВ, но по сравнению с контролем снижались на $\pm 94,57$ мкВ амплитуды разрядов ($P > 0,1$).

Описанные результаты свидетельствуют, что при коразоловом киндлинге (патологическое состояние неокортекса) в гиппокампе наблюдается ЭпА, что свидетельствует о развитии эпилептической активности в гиппокампе. Результаты экспериментов по влиянию стимуляции ХЯ на формирование гиппокампальной эпилептической системы.

R. F. Makulkin, S.

INFLUENCE OF THE CAUDATE NUCLEUS ON THE DEVELOPMENT OF THE CORAZOL-INDUCED EPILEPTIC STATE

Chronic experimental stimulation of the caudate nuclei suppresses the development of the epileptic state in the hippocampus.

Физиол. журн., 1990, т. 36 № 1

лептические разряды амплитудой 270—690 мкВ, синхронизированные с гиппокампальными пиковыми потенциалами амплитудой 410—860 мкВ. Нанесение на этом фоне ЭС ХЯ вызывало ингибирование ЭпА (рис. 3, б), что проявлялось в рассинхронизации пиковых потенциалов в неокортексе и гиппокампе, уменьшении на $(69,6 \pm 19,4) \%$ амплитуды пиковых потенциалов в неокортексе (до $146,24 \text{ мкВ} \pm 93,27 \text{ мкВ}$, $P < 0,05$) и на $(30,0 \pm 10,0) \%$ амплитуды пиковых разрядов в гиппокампе (до $445,01 \text{ мкВ} \pm 63,73 \text{ мкВ}$, $P < 0,05$). После окончания стимуляции

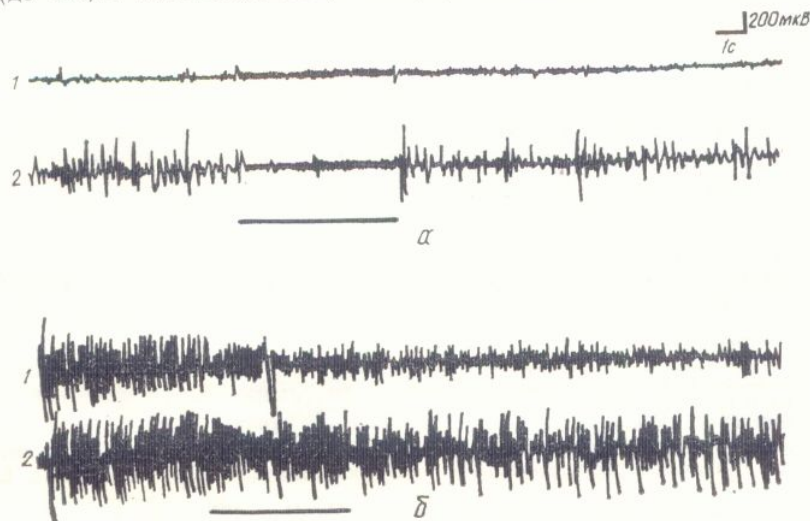


Рис. 3. Влияние электростимуляции (ЭС) ХЯ на эпилептические разряды в интериктальный период (а) и на эпилептический комплекс (5 мин после тестирующего введения коразолового киндлинга) при коразоловом киндлинге (б): 1 — неокортекс, 2 — гиппокамп. Линия под ЭЭГ — отметка нанесения ЭС (100 Гц; 0,5 мс; 20 мкА).

ХЯ рассинхронизация пиковых потенциалов в неокортексе и гиппокампе сохранялась: $(13,44 \pm 7,22)$ эпилептических разряда за 30 с, $P < 0,01$ и $(48,32 \pm 11,47)$ эпилептических разряда за 30 с, $P < 0,05$ соответственно по сравнению с таковыми фона до ЭС ХЯ. Эти изменения сопровождались снижением амплитуды судорожных потенциалов до $(200,03 \pm 94,57) \text{ мкВ}$ ($P < 0,05$) в неокортексе; в гиппокампе уменьшение амплитуды разрядов было выражено меньше — $(511,98 \pm 72,31) \text{ мкВ}$ ($P > 0,1$).

Описанные факты являются электрографическим показателем того, что при коразоловом киндлинге: 1) даже на стадии сформированного патологического процесса эпилептический комплекс (гиппокамп — неокортекс) возникает только под влиянием тестирующих доз коразола; 2) ЭпА в гиппокампе обладает значительно большей резистентностью, чем в неокортексе, к противосудорожным влияниям ЭС ХЯ, что свидетельствует о наличии гиперактивной детерминантной структуры в гиппокампе. Этот вывод подкрепляется также и нашими результатами изучения влияния фармакологического разрушения ГИПП на формирование коразолового киндлинга.

R. F. Makulkin, S. A. Novitsky

INFLUENCE OF DESTRUCTION AND ACTIVATION OF THE CAUDATE NUCLEI ON SEIZURE EFFECTS OF THE CORAZOL KINDLING

Chronic experiments on the rats have shown that the pharmacological destruction of caudate nuclei significantly elevates the general brain excitation and induces rapid development of the corazol kindling. The hippocampal destruction exerts an opposite effect.

Regression analysis of this processes has shown that mechanism of the general brain excitation and those of epileptogenesis are different on the stage of the developing kindling. Caudate nucleus activation induces powerful inhibition of kindling behavioral convulsive reactions and its electrographic epileptic activity. These data suggest that the caudate nucleus is a significant structure of the antiepileptic brain system and confirm G. N. Kryzhanovskiy's concept about the system-antisystem interrelationship in case of neuropathologic syndromes as a result of the system hyperactivity.

N. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Odessa

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях.— М.: Медицина, 1969.— С. 9—16.
2. Кратин Ю. Г., Сотниченко Т. С. Неспецифические системы мозга.— Л.: Наука, 1987.— 160 с.
3. Крыжановский Г. Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы.— М.: Медицина, 1980.— 360 с.
4. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф., Годлевский Л. С. Гиппокамп как детерминантная структура, генерирующая эпилептическую активность при коразоловом киндлинге // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— № 5.— С. 527—532.
5. Крыжановский Г. Н., Шандра А. А., Макулькин Р. Ф. и др. Влияние разрушения гиппокампа и хвостатого ядра на развитие эпилептической активности при коразоловом киндлинге // Там же.— № 10.— С. 407—410.
6. Оленев С. Н. Конструкция мозга.— Л.: Медицина, 1987.— С. 89—90.
7. Мухина Ю. К., Андрианов О. С., Мухин Е. И. К вопросу о каудато-кортикальных связях // Таламо-стрио-кортикальные взаимоотношения.— М.— 1981.— вып. 10.— С. 61—64.
8. Ракич Л. Регуляторные системы поведения.— М.: Мир, 1984.— 136 с.
9. Сепетлаев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1968.— 419 с.
10. Фифкова Е., Маршал Дж. Стереотаксические атласы мозга кошки, кролика и крысы // Буреш Я., Петрань М., Захар М. Электрофизиологические методы исследования.— М.: Изд-во иностр. лит., 1962.— С. 405.
11. Шандра А. А., Годлевский Л. С., Семенюк Н. Д. Формирование генерализованной судорожной активности у мышей при ежедневном введении коразола в подпороговых дозах // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— № 4.— С. 20—22.
12. Ben-Ari Y., Tremblay E., Ottersen O. P., Meldrum B. S. The role of epileptic activity in hippocampal and «remote» cerebral lesions induced by kainic acid // Brain Res.— 1980. 191, N 1.— P. 79—97.
13. La Grutta V., Sabatino M., Ferraro G. et al. Hippocampal seizures and striatal regulation: a possible functional pathway // Neurosci. Lett.— 1986.— 72, N 3.— P. 277—282.
14. McGeer E. C., Onley J. W., McGeer P. L. Kainic Acid as a Tool in Neurobiology.— New York: Raven press, 1978.— 271 p.

Одес. мед. ин-т им. Н. И. Пирогова
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 15.12.88

УДК 612.822.3

Г. А. Хасабов, Т. П. Тананакина, Г. П. Панасюк

Одиночные слуховые вызванные ответы височной и ассоциативной областей коры головного мозга бодрствующих кошек

Вызванные ответы (ВО) кортикальных структур на сенсорный стимул как интегративные биоэлектрические проявления деятельности разнообразных воспринимающих механизмов могут с достаточной полнотой отражать эту деятельность лишь в условиях хронического эксперимента, которые исключают отрицательное действие таких факторов, как

наркоз, паралич и т. п. При этом претация ВО к она основана на периментах, в к зитивно-негатив некоторых особ ных, остается н вания этого в в эксперимента человека.

Выявление ностями, обусло леваются в боли ления постстиму ненный ВО явля наиболее вероя пределах эпохи. В качестве посл ВО, который не реакции [12, 1 усреднения один

Учитывая п ние основных х возникающих в ной) областей в свободного пове

Методика

Исследование про височную (g. ectos и лобную (g. roge

Электроды и 0,25 мм, изолиров униполярно. Индиф несимметрично в о ной луженой провс тодного осциллогра использовали щелч

Регистрировал ластей одного полу ными интервалами течение трех послед

Для выделения перпозиции. Затем ции пикового врем тификации и измер компонента рассчит его относительную компонента к числу

Результаты

ВО на звуковой латентным пери и тех же преде 6,0—30,0 мс, для вотных ВО име следовательно

наркоз, парализация, операционная травма, механическая фиксация и т. п. При этом, однако, затрудняется нейрофизиологическая интерпретация ВО как сложного биоэлектрического феномена, поскольку она основана преимущественно на данных, полученных в острых экспериментах, в которых устойчиво обнаруживаются «классические» позитивно-негативные ответы. В то же время функциональный смысл некоторых особенностей ВО, регистрируемых у бодрствующих животных, остается неясным, что делает необходимым дальнейшие исследования этого вопроса. Их результаты могут оказаться полезными в экспериментальной нейрофизиологии поведения и психофизиологии человека.

Выявление ВО у бодрствующего животного сопряжено с трудностями, обусловленными высокой фоновой активностью. Они преодолеваются в большинстве случаев использованием когерентного накопления постстимульных реализаций [7, 14]. Получаемый при этом усредненный ВО является, по существу, графическим выражением динамики наиболее вероятных значений потенциала исследуемой структуры в пределах эпохи анализа, а не реальным ответом на конкретный стимул. В качестве последнего может выступать только реализация одиночного ВО, который не в каждом случае повторяет конфигурацию усредненной реакции [12, 13, 16]. При существующих методах автоматического усреднения одиночные ВО, как правило, теряются.

Учитывая приведенные соображения, цель нашей работы — изучение основных характеристик одиночных слуховых ВО, одновременно возникающих в слуховой и одной из ассоциативных (теменной или лобной) областей коры головного мозга бодрствующих кошек в условиях свободного поведения.

Методика

Исследование проведено на 18 кошках с электродами, хронически вживленными в височную (*g. ectosylv.*, поле 22—31 пункт), теменную (*g. suprasylv.*, поле 7—21 пункт) и лобную (*g. preceus*, поле 8—4 пункта) области коры.

Электроды изготавливали из стальной нержавеющей проволоки диаметром 0,25 мм, изолированной на всем протяжении кроме торцового среза. ВО отводили униполярно. Индифферентным электродом служили три стальных винта, ввинченные несимметрично в обе теменные и затылочную кости и соединенные между собой медной луженой проволокой. ВО покaдрово фотографировали с экрана двухлучевого катодного осциллографа после предварительного усиления. В качестве звукового стимула использовали щелчок интенсивностью 65 дБ.

Регистрировали одновременно ВО височной и теменной или височной и лобной областей одного полушария. В течение опыта предъявляли по 28—34 щелчка с нерегулярными интервалами в пределах 1—5 мин. Анализировали ВО, зарегистрированные в течение трех последовательных дней опыта.

Для выделения ВО из фоновой активности использовали метод проекционной суперпозиции. Затем определяли компонентный состав ВО, полярность и пределы вариации пикового времени каждого компонента. Эти результаты использовали для идентификации и измерения компонентов одиночных ВО в их реализациях. Для каждого компонента рассчитывали средние значения амплитуды и пикового времени, а также его относительную проявляемость, т. е. значения отношения случаев возникновения компонента к числу предъявлений стимула, выраженные в процентах.

Результаты

ВО на звуковой стимул возникали в исследованных областях коры с латентным периодом, варьирующим от животного к животному в одних и тех же пределах: для височных ВО 6,5—25,5 мс, для теменных — 6,0—30,0 мс, для лобных — 5,9—28,3 мс. В этих областях у разных животных ВО имели вид либо «классической» позитивно-негативной последовательности колебаний потенциала, либо усложненных многоком-

понтных комплексов с позитивным или негативным начальным колебанием.

Компонентный состав, конфигурация и временные характеристики ВО данного пункта отведения, выявляемые графической суперпозицией, повторялись стабильно из опыта в опыт (рис. 1, *a—г, 1, 2*). В отдельных же реализациях их компонентный состав был непостоянным: в одних — возникали полнокомпонентные ответы, совпадающие по конфигурации с суперпонируемым ВО (рис. 1, *a—г, 3*), в других — отве-

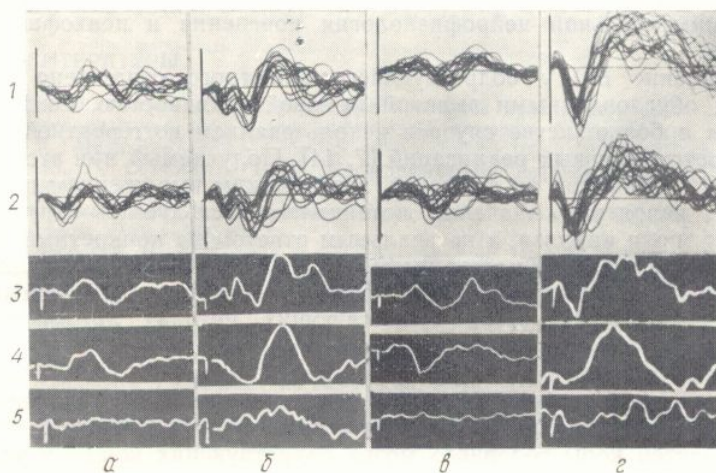


Рис. 1. Общая конфигурация слуховых вызванных ответов (ВО) и варианты отдельных реализаций:

a — височная кора (первично-позитивные ВО: 1, 2 — суперпозиции ответов, зарегистрированных в двух разных опытах; 3 — одиночная реализация полнокомпонентного ответа; 4 — отсутствие начального компонента в одиночной реализации; 5 — отсутствие ВО при неизменной интенсивности стимула); *б* — то же у другого животного (первично-негативный ВО: 1–5 — то же, что на *a*); *в* — теменная кора (1–5 — то же, что на *a*); *г* — лобная кора (1–5 — то же, что на *a*). Масштаб: 100 мкВ, 20 мс.

ты без одного или более компонентов. При этом выпадение начальных компонентов не исключало развития последующих (рис. 1, *a—г, 4*). В некоторых случаях очередной стимул не вызывал формирования ни одного из выявленных компонентов ВО (рис. 1, *a—г, 5*), т. е. ответа на этот стимул не было.

При выпадении какого-либо компонента ВО изменялась амплитуда следующего за ним колебания. Во всех случаях выпадение предшествующего компонента увеличивает амплитуду последующего. В 68 % случаев (32 из 47) это увеличение оказалось статистически достоверным. Случаи выпадения отдельных компонентов в одиночных ВО делают необходимым определение проявляемости каждого компонента целостного ВО. Результаты этих определений приведены на графиках (рис. 2), из которых видно, что проявляемость отдельных компонентов слуховых ВО варьирует от животного к животному в широких пределах (в височной и теменной областях от 20 до 100 %, в лобной — от 50–95 %).

Достоверных различий средних значений проявляемости четырех последовательных компонентов ВО каждой из исследованных областей не установлено, т. е. зависимость проявляемости компонента от его порядкового номера в целостном слуховом ВО не обнаруживается.

При сопоставлении одиночных ВО, одновременно зарегистрированных из височной и одной из ассоциативных областей, оказалось, что наряду со случаями синхронного развития полнокомпонентных ответов в обеих областях (рис. 3, *a, б, 2*) можно было наблюдать развитие полнокомпонентного ВО в одной из них и выпадение отдельных компонентов в другой. Более того, иногда очередной стимул вызывал в одной из областей полнокомпонентный ответ, а в другой — ответа не было. Ин-

тересны случаи развития без таковых в

При сравнении компонентов ипсилатеральных ВО (пиково залось, что в больших этих параметр

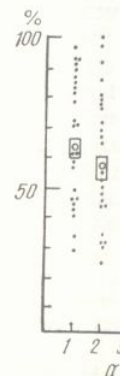


Рис. 2. Распределение индивидуальных ошибками (прямоугольники (*a*), теменной (*б*) и лобной

статистически неразличимы, т. е. в 63 и 70 % выявляемых компонентов (как правило, проявляемости височной цифической височной показателя у разных компонента в пределах

Обсуждение

Полученные результаты, позволяющие временные и пространственные ВО [8] и согласуются с данными [3] и Гмырей и других авторов. Публикации, полученные на наркотизированных животных с нашими результатами, не содержат анализа отдельных компонентов, затрудняет такое сопоставление.

Проведенный нами анализ областей коры головного мозга и компонентного состава ВО в ответ на стимул (см. рис. 1, *a—г*) показывает, что формирование каждого компонента ВО зависит друг от друга. О формировании другого, следовательно, судить с изложенным ранее [11–13] для стимуляции кортикальных областей обезьян. Приведенные данные начальных компонентов ВО так как в этом случае сохранение (а тем бол

интересны случаи развития полнокомпонентных ВО в ассоциативной области без таковых в специфической височной (рис. 3, а, б, 3).

При сравнении проявляемости начальных (первого и второго) компонентов ипсилатеральных височных и ассоциативных (теменных и лобных) ВО (пиковое время 25—40 и 30—60 мс соответственно) оказалось, что в большинстве случаев нет статистически достоверных различий этих параметров. Проявляемость первого компонента оказалась

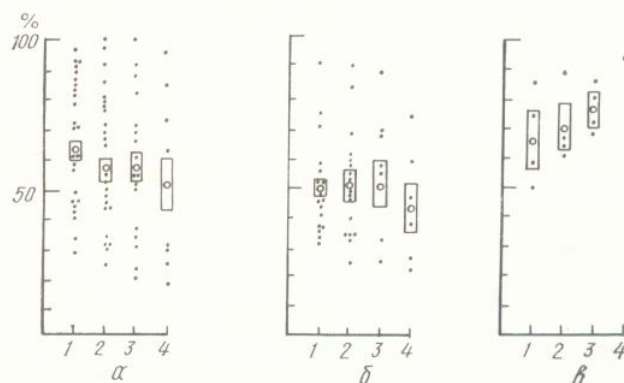


Рис. 2. Распределение индивидуальных (точки) и средних (кружки) значений с их ошибками (прямоугольники) проявляемости отдельных компонентов (1—4) височной (а), теменной (б) и лобной (в) областей коры.

статистически неразличимой в 15 случаях, а второго — в 17 случаях из 24, т. е. в 63 и 70 % соответственно. Когда же проявляемость сравниваемых компонентов оказывалась достоверно различимой, преобладала, как правило, проявляемость начальных компонентов ВО сенсорно-специфической височной коры. В то же время абсолютное значение этого показателя у разных животных существенно варьировало: для первого компонента в пределах 23—90 %, для второго — 20—100 %.

Обсуждение

Полученные результаты соответствуют литературным данным, определяющим временные и амплитудные показатели кортикальных слуховых ВО [8] и согласуются с данными, приведенными Батуевым и Чивилевой [3] и Гмырей и Васечко [6], указывающими на возможность возникновения в височной коре первично-негативных ответов. Данные этих публикаций получены в условиях острых экспериментов, проведенных на наркотизированных животных, что ограничивает сферу их сопоставлений с нашими результатами. Поскольку в указанных исследованиях нет анализа отдельных реализаций слуховых ВО, это еще больше затрудняет такое сопоставление.

Проведенный нами анализ одиночных ВО височной, теменной и лобной областей коры выявил прежде всего вариабельность компонентного состава ВО вплоть до отсутствия всех компонентов целостного ответа (см. рис. 1, а—г, 5) при последовательных предъявлениях неизменного стимула. Можно представить, что процессы, лежащие в основе формирования каждого из этих компонентов, осуществляются независимо друг от друга. Отсутствие одного компонента не исключает формирования другого, следующего за ним (см. рис. 1, а—г, 4), что согласуется с изложенным представлением. Подобное явление показано ранее [11—13] для кортикальных ВО, возникающих при электростимуляции кортикальных и глубоких структур у бодрствующих обезьян. Приведенные факты не позволяют связывать происхождение начальных компонентов ВО с пресинаптической импульсацией, так как в этом случае было бы необъяснимым наблюдавшееся нами сохранение (а тем более увеличение) второго компонента ВО при от-

существовании первого. Таким образом, целостный ВО может рассматриваться как биоэлектрическое отражение последовательной активации нейронных популяций, в каждой из которых происходят однонаправленные и достаточно синхронные изменения мембранных потенциалов составляющих ее нейронов. Выпадение раннего компонента увеличивает амплитуду следующего за ним колебания противоположной полярности, что указывает на существование конкурентных отношений между электрическими полями каждой из упомянутых нейронных популяций. Это, в свою очередь, может свидетельствовать о существовании в некоторых интервалах времени состояний де- и гиперполяризации в разных нейронных популяциях, смещающих суммарный потенциал в противоположные направления. Представление о последовательном харак-

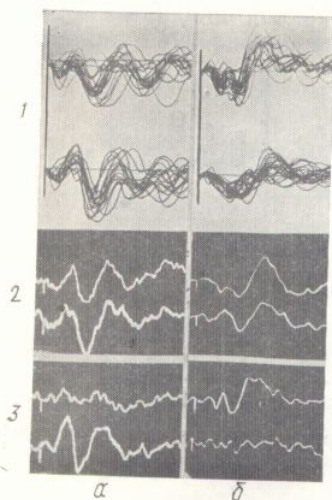


Рис. 3. Соотношения слуховых вызванных ответов (ВО) сенсорно-специфической и ассоциативных областей коры:

а — одновременная регистрация из височной (верхний канал) и теменной (нижний канал) областей (1 — суперпозиция ВО, 2 — полнокомпонентные ответы в обеих областях, 3 — возникновение ответа в ассоциативной области и отсутствие такового в специфической височной); б — то же из лобной (верхний канал) и височной (нижний канал) областей (1—3 — то же, что и а). Масштаб: 100 мкВ, 20 мс.

тере включения нескольких нейронных популяций, реагирующих на афферентный стимул, подкрепляется данными о поступлении в одну кортикальную область системы таламокортикальных афферентов, гетерогенных в морфологическом и функциональном отношениях [1, 2, 5, 8, 17].

Проявляемость, определение которой было бы невозможным без анализа реализаций одиночных ВО, требует специального обсуждения. С одной стороны, интересна широкая вариабельность значений этого показателя от животного к животному. С другой, — значения проявляемости отдельных компонентов целостного ВО, регистрируемого из одного пункта, статистически не различаются между собой (см. рис. 2). Таким образом, оказывается, что при очевидной взаимонезависимости генерации отдельных компонентов целостного ВО эти компоненты возникают приблизительно с одинаковой статистической частотой. Аналогичные соотношения отмечены и для начальных компонентов ВО, одновременно регистрируемых из разных кортикальных пунктов: взаимонезависимость их развития (см. рис. 3) и, в большинстве случаев, статистическая неразличимость их проявляемости. Создается впечатление, что проявляемость, как вероятностный параметр данного компонента сенсорного ВО, является объектом контроля и, возможно, регуляции.

Очевидно, что проявляемость данного компонента определяется частотой случаев его выпадения из одиночных ВО. В основе этих выпадений лежит, по-видимому, исключение из реакции группы нейронов, связанных с формированием данного компонента. Непосредственной причиной такого исключения может быть блокада либо постсинаптических эффектов кортикопетальной импульсации опережающим торможением, либо афферентной импульсации на субкортикальном уровне. Первое предположение представляется маловероятным, так как в этом случае следовало бы ожидать электрофизиологического отражения активации тормозящих нейронов и суммирования ТПСР [9, 10, 15]. Более вероятным кажется второе предположение, тем более, что имеются указания на существование таламических механизмов, регулирующих кортикопетальные импульсные потоки [4].

Выводы

1. Конфигурация реальных и лобной области их компонентного суперпозированных (условно).
2. Выпадение отдельных компонентов электрического знака и вызывает на взаимонезависимости.
3. Слуховые ВО формируются независимо в различных областях.

G. A. Khasabov, T. P. Tananayuk

SINGLE ACOUSTIC EVOKED POTENTIALS AND ASSOCIATIVE CORTICAL AREAS

In awake cats single realization of auditory evoked potentials from frontal and frontal cortex were recorded by means of optic superposition of these different realizations of each component. This method excluded manifestation of the mechanisms producing evoked potentials of different cortical areas are independent of each other.

Medical Institute, Ministry of Health of the Ukrainian SSR, Voronezh

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрианов О. С. О природе слуховых вызванных ответов. М.: Медицина, 1976. — 214 с.
2. Батуев А. С. Высшие слуховые функции. М.: Медицина, 1974. — 33—36 с.
3. Батуев А. С., Чивилева Л. И. Зоны коры головного мозга. М.: Медицина, 1978. — 10. — С. 47—49.
4. Волошин М. Я. Характеристика вентральной системы мозговых связей. М.: Мир, 1964. — С. 251—270.
5. Гмыря В. А., Васечко Т. В. Организация слуховых функций. М.: Мир, 1964. — С. 251—270.
6. Гмыря В. А., Васечко Т. В. Организация слуховых функций. М.: Мир, 1964. — С. 251—270.
7. Рутман Э. М. Вызванные потенциалы. М.: Медицина, 1979. — С. 42—57.
8. Серков Ф. Н. Электрофизиология слуха. М.: Медицина, 1977. — С. 71—83.
9. Серков Ф. Н. Природа слуховых вызванных ответов. М.: Медицина, 1978. — С. 7—10.
10. Серков Ф. Н. Коровое слуховое поведение. М.: Медицина, 1978. — С. 67—87.
11. Софиадис Н. Ф. К характеристике слуховых вызванных ответов. М.: Медицина, 1978. — С. 67—87.
12. Яновский Е. Ш. Тормозные механизмы слуховых вызванных ответов. М.: Медицина, 1978. — С. 67—87.
13. Brankač J., Klingberg J. The effect of noise on the auditory evoked potential. M.: Медицина, 1978. — С. 67—87.

Выводы

1. Конфигурация реализации одиночного слухового ВО височной, теменной и лобной областей значительно варьирует за счет непостоянства их компонентного состава, несмотря на стабильность конфигурации суперпонируемых (усредненных) ответов.

2. Выпадение отдельного компонента ВО не только не исключает возникновения компонента, следующего за ним, но, в случае обратного электрического знака последнего, увеличивает его амплитуду, что указывает на взаимонезависимость формирования каждого компонента.

3. Слуховые ВО теменной и лобной ассоциативных областей коры формируются независимо от ВО сенсорно-специфической височной области.

G. A. Khasabov, T. P. Tananakina, G. P. Panasyuk

SINGLE ACOUSTIC EVOKED RESPONSES OF TEMPORAL AND ASSOCIATIVE CORTICAL AREAS IN AWAKE CATS

In awake cats single realizations of acoustic evoked responses (AER) from temporal, parietal and frontal cortex were registered and compared with averaged responses obtained by means of optic superposition of the same realizations. It is shown that the composition of these different realizations considerably varies due to inconstancy of manifestation of each component. The fact that the preceding component falls out does not exclude manifestation of the following one, which proves the functional independence of the mechanisms producing each component. The simultaneous registration of single realizations of AERs of different cortical areas shows that the reactions of frontal and parietal areas are independent of AERs of the temporal cortex.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андрианов О. С. О принципах организации интегративной деятельности мозга.— М.: Медицина, 1976.— 280 с.
2. Батуев А. С. Высшие интегративные системы мозга.— Л.: Наука, 1981.— С. 21—24, 33—36.
3. Батуев А. С., Чивилева И. М. Некоторые особенности первичных ответов слуховой зоны коры головного мозга кошек // Науч. докл. высш. шк. биол. науки, 1969.— № 10.— С. 47—49.
4. Волошин М. Я. Характеристика и функциональное значение связей ретикулярного и переднего вентрального таламических ядер с задним латеральным ядром // Ассоциативные системы мозга.— Л.: Наука, 1985.— С. 149—152.
5. Вулси К. Организация слуховой коры. Теория связей в сенсорных системах.— М.: Мир, 1964.— С. 251—270.
6. Гмыря В. А., Васечко Т. В. О первичном ответе с начальным отрицательным колебанием // Нейрофизиология.— 1970.— 2, № 5.— С. 488—496.
7. Рутман Э. М. Вызванные потенциалы в психологии и психофизиологии.— М.: Наука, 1979.— С. 42—57.
8. Серков Ф. Н. Электрофизиология высших отделов слуховой системы.— Киев: Наук. думка, 1977.— С. 71—83.
9. Серков Ф. Н. Природа и синаптические механизмы торможения в нейронах коры головного мозга // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 5.— С. 513—524.
10. Серков Ф. Н. Короткое торможение.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 51—61.
11. Софиадис Н. Ф. К характеристике афферентных и эфферентных связей коры больших полушарий мозга обезьян: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Ереван, 1978.— 17 с.
12. Хасабов Г. А. Нейрофизиология связей коры больших полушарий приматов.— М.: Медицина, 1978.— С. 7—49.
13. Хасабов Г. А., Софиадис Н. Ф. Отражение функциональной архитектуры реагирующего мозгового субстрата в параметрах ВП // Информационное значение биоэлектрических потенциалов головного мозга.— Л.: Изд.-во ВМА, 1974.— С. 80—81.
14. Шагас Ч. Вызванные потенциалы мозга в норме и патологии.— М.: Мир, 1975.— С. 67—87.
15. Яновский Е. Ш. Тормозящие нейроны в структурной организации коркового торможения // Физиол. журн.— 1985.— 31, № 5.— С. 554—561.
16. Brankač J., Klingberg F. Behaviour-dependent changes of visually evoked potentials

- and their correlation to the respiration rate in freely moving rats // *Acta biol. and med. germ.*—41.—S. 315—324.
17. *Robertson R.* Thalamic projections to parietal cortex // *Brain behavior and evolution.*—1977.—14, N 2.—P. 164—184.

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

Материал поступил
в редакцию 03.04.89

УДК 547.984+591.147.6+612.382.1/3

А. И. Кузьмин, В. Н. Селиванов, А. Б. Сысоев,
О. С. Медведев

Исследование секреции катехоламинов в надпочечнике крысы с помощью микродиализа *in vivo*

Интрацеребральный микродиализ нашел в последнее время широкое применение в нейрохимических, нейрофизиологических и нейрофармакологических исследованиях [10, 14]. В этих экспериментах канюлю-диализатор, основной частью которой является полупроницаемая мембрана, стереотаксически вводят в исследуемую область мозга и перфузируют физиологическим раствором. Вещества, молекулы которых способны диффундировать из внеклеточной жидкости через мембрану, могут быть количественно определены в образцах диализата. Микродиализная техника позволяет мониторировать содержание эндогенных нейромедиаторов во внеклеточном пространстве нормально функционирующей нервной ткани наркотизированных и бодрствующих животных при различных фармакологических и физиологических воздействиях [8, 14, 15].

Цель нашей работы — показать возможность использования метода микродиализа для исследования *in vivo* секреции катехоламинов мозговым слоем надпочечников крыс. Для этого была изучена динамика выброса катехоламинов в диализат при локальной и центральной стимуляции их секреции. В первом случае в перфузат вводили карбахол или избыток ионов калия — агенты, которые должны были, активируя соответственно холинорецепторы или деполяризуя мембраны хромаффинных клеток, прилегающих к диализатору, стимулировать в этих клетках экзоцитоз катехоламинов [2, 9]. Во втором случае фактором, усиливавшим эфферентную импульсацию к надпочечникам, являлась кровопотеря [7].

Методика

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой 270—390 г. За сутки до опыта под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривентриально) в надпочечник крысы вживляли микродиализатор (рис. 1), изготовленный из диализной трубки (фирма «Cordis Dow», США) внешним диаметром 0,25 мм, стенки которой были проницаемы для веществ молекулярной массой до 5000. Внутри рабочего отрезка диализного волокна вводили монофиламентную проленовую нить (Prolene 7/0, фирма «Ethikon», США), затем один его конец вклеивали в силиконовую трубку (фирма «Dow Corning», США) длиной 12 см и внутренним диаметром 0,28 мм. В другой конец вклеивали иглу из нержавеющей стали, с помощью которой диализатор проводили через левый надпочечник крысы вдоль его наибольшей длины. Далее иглу отсоединяли, а свободный конец диализного волокна вклеивали в силиконовую трубку внутренним диаметром 0,4 мм и длиной 8 см, предназначенную для подсоединения другим концом к перфузионной системе. Достаточно жесткую фиксацию диализатора в надпочечнике обеспечивали плотным контактом торцов силиконовых трубок с надпочечником и, дополни-

тельно, подклеиванием к жировой ткани. Эфферентная трубка и составляла в бедренную артерию в фирму «Portex», Англии и катетера выводили на

Опыты по диализу в потерей крысам в на алозу (50 мг/кг), затем 25 мг·кг⁻¹·ч⁻¹ через а брюшинно, болюсно (40 мг/кг) и затем чеп поддерживающую дозу туру тела наркотизиро держивали постоянной

Рис. 1. Схема вживления надпочечник крысы: 1 — надпочечник, 2 — мест трубки к жировой ткани, ки, 4 — диализное волокниковая вена.

Диализатор под боиче шприцы (1 мл 4 ммоль KCl, 2 ммоль которого неохб переключения, обеспрость перфузии соста предшествовал 40-ми Образцы диализата с пробирки, содержавш

Выполнено четы сах, после периода кс час, следовал часов (1 ммоль), затем — в часовую перфузию р (n=7) выполняли пс вводили 100 ммоль 1 и во время повторнс также дезипрамин (захват катехоламино осуществляли трехст альный катетер в те крысы (3,3 мл±0,2 сбора очередной фр. В конце исследовани у крысы брали еще исключением момент чником Statham 23FI пускаемым пульсов Grass 7D (США).

Концентрации плазмы (1 мл) опре тографии с электро вводили 50 мкл ди. 150 пкг/мл. Калибр 3 мкл/мин показал: концентрации (150 значения.

Результаты пр

Физиол. журн., 1990, т. 36, № 1

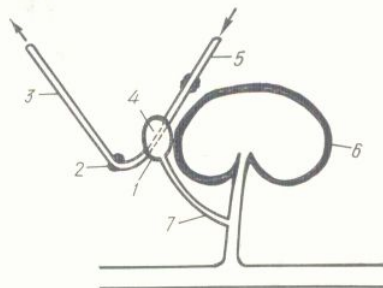
and,
oluti-
упил
04.89

тельно, подклеиванием силиконовых трубок на расстоянии 3—5 мм от надпочечника к жировой ткани. Эффективная длина диализатора ограничивалась размером надпочечника и составляла в среднем 3 мм. В серии опытов с кровопотерей крысам через бедренную артерию вставляли аортальный полиэтиленовый катетер (РЕ-10 и РЕ-50, фирма «Portex», Англия). В конце операции свободные концы силиконовых трубок и катетера выводили на холку животного.

Опыты по диализу проводили на наркотизированных животных. В серии с кровопотерей крысам в начале исследований болюсно, внутриартериально вводили хлоралозу (50 мг/кг), затем на протяжении всего опыта она инфузировалась со скоростью $25 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ через артериальный катетер [5]. В остальных сериях крысам внутрибрюшинно, болюсно вводили нембутал (40 мг/кг) и затем через каждый час — его поддерживающую дозу (10 мг/кг). Температуру тела наркотизированного животного поддерживали постоянной (37—38 °C).

Рис. 1. Схема вживления микродиализатора в надпочечник крысы:

1 — надпочечник, 2 — место подклейки силиконовой трубки к жировой ткани, 3 и 5 — силиконовые трубки, 4 — диализное волокно, 6 — почка, 7 — надпочечниковая вена.



Диализатор подсоединяли к перфузионному насосу (фирма «Вауп», ФРГ), рабочие шприцы (1 мл) которого заполняли раствором Рингера (130 ммоль NaCl, 4 ммоль KCl, 2 ммоль CaCl₂) и раствором Рингера, содержащим препарат(ы), действие которого необходимо было исследовать. Была предусмотрена система быстрого переключения, обеспечивающая смену раствора, перфузировавшего диализатор. Скорость перфузии составляла 3 мкл/мин. Во всех экспериментах по диализу их началу предшествовал 40-минутный период предконтрольной перфузии раствором Рингера. Образцы диализата собирали последовательными 20-минутными фракциями в микропробирки, содержавшие 10 мкл 1 н HCl.

Выполнено четыре серии экспериментов. В первой серии, проведенной на 8 крысах, после периода контрольной перфузии диализатора раствором Рингера, длившегося час, следовал часовой период перфузии перфузирующим раствором с карбахолом (1 ммоль), затем — вновь контрольная перфузия в течение 2 ч, после чего повторяли часовую перфузию раствором с карбахолом в прежней концентрации. Вторую серию (n=7) выполняли по этой же схеме, но вместо карбахола в перфузирующий раствор вводили 100 ммоль KCl. Третья серия (n=9) повторяла вторую, но перед (за час) и во время повторного введения 100 ммоль KCl в перфузирующий раствор вводили также дезипрамин (1 мкмоль) — известный своим свойством блокировать нейронный захват катехоламинов [4, 6]. В четвертой серии (n=8) во время диализа у крыс осуществляли трехступенчатую кровопотерю. На каждой из ступеней через артериальный катетер в течение 2—3 мин отбирали объем крови, эквивалентный 1 % массы крысы (3,3 мл±0,2 мл). Начало времени кровопотери совпадало с началом времени сбора очередной фракции диализата. Интервал между ступенями составлял 20 мин. В конце исследования, сразу после забора последнего по времени образца диализата, у крысы брали еще одну пробу крови. В этих экспериментах у крыс непрерывно (за исключением моментов забора проб крови) измеряли артериальное давление (АД) датчиком Statham 23FD и частоту сердечных сокращений (ЧСС) кардиотахометром, запускаемым пульсовой волной АД. Эти параметры регистрировали на самописце Grass 7D (США).

Концентрации адреналина (А) и норадреналина (НА) в образцах диализата и плазмы (1 мл) определяли с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием [1]. В хроматографическую систему вводили 50 мкл диализата. Предел детектирования в нем А и НА составлял 100—150 пкг/мл. Калибровка *in vitro* диализатора длиной 3 мм по скорости перфузии 3 мкл/мин показала, что при содержании А и НА во внешней среде в одинаковой концентрации (150 нг/мл) их концентрация в диализате составляла 4,5—5,5 % этого значения.

Результаты приведены в виде среднего значения±стандартная ошибка среднего.

Их сравнение для двух групп проводили на основании критерия t Стьюдента, при большем числе групп статистическую значимость различий тестировали с помощью дисперсионного анализа с последующим использованием метода Бонферони [13] для многократных сравнений.

В работе использованы препараты: дезипрамин гидрохлорид (фирма «Serva», ФРГ), карбахол (фирма «Sigma», США), остальные реактивы — фирмы «Merck» (ФРГ).

Результаты

Введение в перфузирующий раствор карбахола (1 ммоль) или избытка K^+ (100 ммоль) вызывало значительное повышение концентрации НА и А в диализате относительно базового уровня. Эффект от повторного

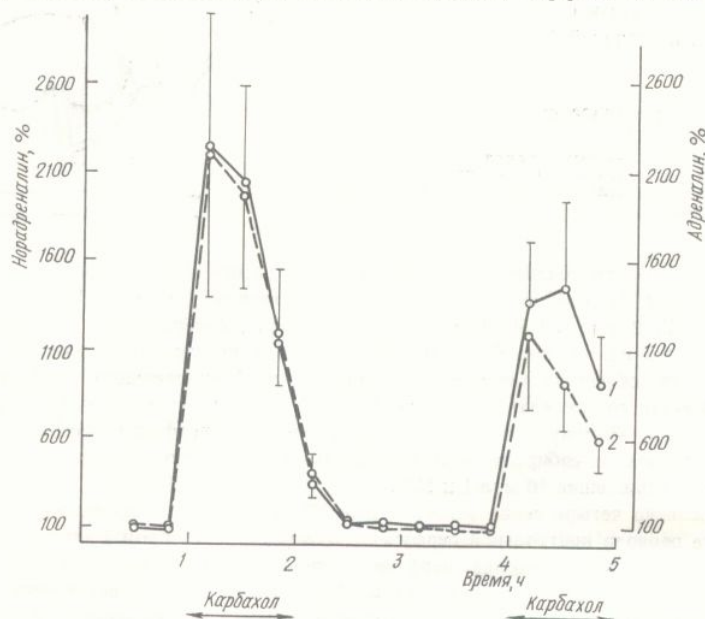


Рис. 2. Изменение содержания норадреналина (1) и адреналина (2) в диализате при двукратном введении в перфузирующий раствор карбахола (1 ммоль).

введения этих препаратов был менее выражен, хотя и оставался также статистически достоверным ($P < 0,01$) по сравнению с относительным содержанием НА и А в диализате непосредственно перед первой стимуляцией их локальной секреции надпочечником (рис. 2, 3). Введение в раствор Рингера перед и во время повторной K^+ (100 ммоль)-стимуляции дезипрамина (1 мкмоль) несколько изменяло динамику секреции катехоламинов в эти периоды по сравнению с таковой в соответствующие периоды в контрольной серии (см. рис. 3). В результате действия дезипрамина базовый уровень А в диализате понижался, и к концу K^+ -стимуляции отмечалось достоверное уменьшение секреции А и НА. В таблице приведены рассчитанные для различных серий опытов значения базового выброса катехоламинов в диализат за 60 мин перфузии и значения их выбросов за 60 мин первой и второй фармакологической стимуляции надпочечника. Выбросы при стимуляции вычислены как произведение скорости перфузии и площади под соответствующим участком кривой: концентрация катехоламинов в диализате — время. Отношение выброса при повторной стимуляции к выбросу при первой (R_2/R_1) и для НА, и для А во всех сериях опытов достоверно отличалось от 1. Сравнение же этих отношений для серий с карбахом и 100 ммоль K^+ не выявило достоверных различий. Для серии, в которой вторую K^+ -стимуляцию проводили на фоне дези-

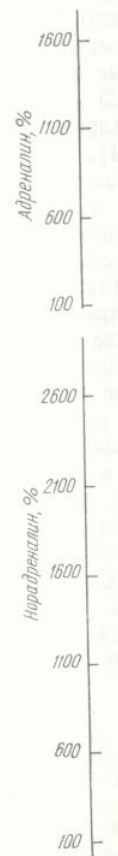


Рис. 3. Изменение содержания норадреналина (1) и адреналина (2) в диализате при контрольной перфузии и во время второй K^+ -стимуляции.

Значение выбросов (нг) при контрольной перфузии (R_2) стимуляция локальная (без и на фоне и карбахом)

Серия эксперимента	Катехоламин
Карбахол (1 ммоль) — карбахол (1 ммоль)	НА А
KCl (100 ммоль) — KCl (100 ммоль)	НА А
KCl (100 ммоль) — KCl (100 ммоль) и ДИА (1 мкмоль)	НА А

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$
(***) $P < 0,001$ по отношению к базовому уровню

з, при
гощью
] для
ерва»,
lerck»

ятка
НА
ного

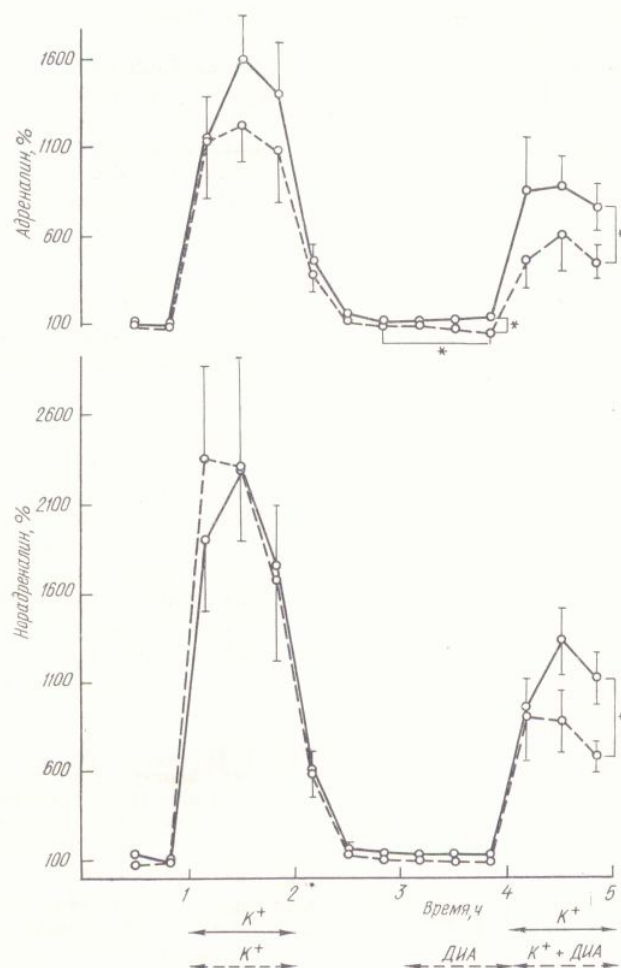


Рис. 3. Изменение содержания норадреналина и адреналина в диализате при двукратном введении в перфузирующий раствор 100 ммоль K^+ , а также при введении до и во время второй K^+ -стимуляции 1 мкмоль дезипрамина (ДИА). * $P < 0,05$.

Значение выбросов (нг/60 мин) норадреналина (НА) и адреналина (А) в диализат при контрольной перфузии раствором Рингера ($R_{баз}$), при первой (R_1) и повторной (R_2) стимуляции локальной секреции надпочечниками катехоламинов избытком ионов калия (без и на фоне введения дезипрамина — ДИА — при второй стимуляции) и карбахолом

Серия эксперимента	Катехоламин	$R_{баз}$	R_1	R_2	R_2/R_1
Карбахол (1 ммоль) — карбахол (1 ммоль)	НА	$0,124 \pm 0,031$	$1,473 \pm 0,302^{**}$	$0,924 \pm 0,162^*$	$0,675 \pm 0,094^{**}$
	А	$0,241 \pm 0,090$	$2,283 \pm 0,551^{**}$	$1,086 \pm 0,320$	$0,525 \pm 0,075^{***}$
КСИ (100 ммоль) — КСИ (100 ммоль)	НА	$0,091 \pm 0,020$	$1,488 \pm 0,379^{**}$	$0,850 \pm 0,195^*$	$0,585 \pm 0,059^{***}$
	А	$0,174 \pm 0,042$	$1,740 \pm 0,397^{**}$	$1,101 \pm 0,276^*$	$0,607 \pm 0,078^{**}$
КСИ (100 ммоль) — КСИ (100 ммоль) и ДИА (1 мкмоль)	НА	$0,206 \pm 0,055$	$3,829 \pm 1,145^{**}$	$1,425 \pm 0,411$	$0,452 \pm 0,066^{***}$
	А	$0,302 \pm 0,097$	$3,882 \pm 1,160^{**}$	$1,578 \pm 0,569$	$0,465 \pm 0,080^{***}$

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ по отношению к соответствующему $R_{баз}$; (***) $P < 0,01$; (***) $P < 0,001$ по отношению к 1.

прамина, R_2/R_1 для А и НА имело только тенденцию к более низким значениям по сравнению с таковым в серии с чисто K^+ -стимуляцией.

При трехступенчатой кровопотере (на каждой ступени по $3,3 \text{ мл} \pm 0,2 \text{ мл}$ крови) после первого забора крови у крыс наблюдалось снижение среднего АД на 14 %, после второго — на 25 % и после третьего — АД составило 50 % исходного и далее оставалось постоянным во времени (рис. 4). ЧСС, которая в контрольный период составляла $(435 \pm 8) \text{ мин}^{-1}$, в дальнейшем достоверно не изменялась. Существенное увеличение содержания катехоламинов в диализате возникало только после третьей кровопотери и далее развивалось во времени (см. рис. 4). Концентрация катехоламинов в крови после первой кровопотери (т. е. их исходное содержание) составила: $(0,935 \pm 0,150) \text{ нг/мл}$ — для НА и $(0,178 \pm 0,043) \text{ нг/мл}$ — для А. В последующих пробах крови она возрастала по сравнению с этими значениями (см. рис. 4). Максимальное содержание катехоламинов наблюдалось в пробах крови, отобранных в конце эксперимента по диализу: $(7,28 \pm 2,89) \text{ нг/мл}$

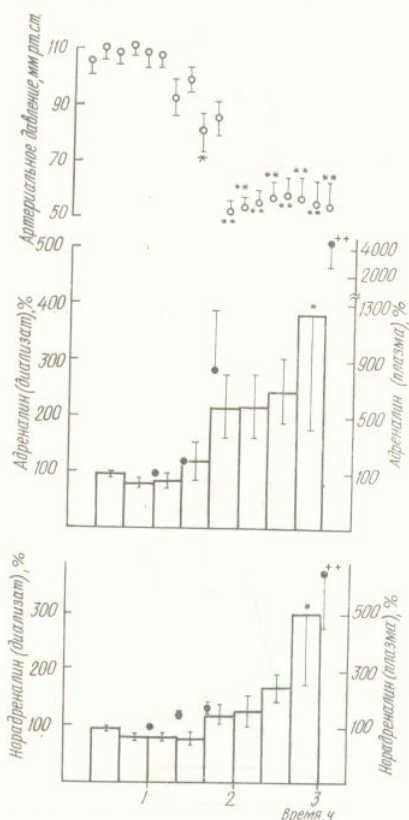


Рис. 4. Изменение среднего артериального давления, концентраций катехоламинов в диализате и плазме крови до, во время и после трехступенчатой кровопотери у крыс. Время забора крови соответствует временному положению затемненных кружков. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ по сравнению с соответствующими значениями показателей непосредственно перед первым забором крови; + + $P < 0,01$ по сравнению с исходным значением показателей (100 %).

($P < 0,05$) для НА и $(10,37 \pm 4,80) \text{ нг/мл}$ ($P < 0,05$ по сравнению с исходным значением) для А. Для исходного состояния крыс отношение содержания А к НА составило $0,20 \pm 0,04$; в последующих образцах крови оно возрастало до $0,25 \pm 0,07$; $0,85 \pm 0,42$ и $1,054 \pm 0,22$ соответственно ($P < 0,01$). Однако в соответствующих по времени забора пробах диализата это отношение было постоянным: $2,18 \pm 0,38$; $2,41 \pm 0,57$; $3,11 \pm 0,56$ и $2,27 \pm 0,44$ (среднее значение — $n=32$, $2,49 \pm 0,22$).

Обсуждение

Экспериментальное исследование механизмов нейросекреции обычно проводят *in vitro*, на культуре хромаффинных клеток или при ретроградной перфузии изолированного надпочечника [9]. В нашей работе предложен еще один метод — микродиализ надпочечника *in situ*. Его адекватность проверена введением в протекающий через диализатор раствор как избытка K^+ , так и карбахола, агентов, по-разному инициирующих экзоцитоз катехоламинов в хромаффинных клетках: деполяризацией их мембран либо активацией холинорецепторов [2, 9]. Как видно из рис. 2 и 3 и таблицы, оба типа стимулов вызвали значительный приток катехоламинов в диализат. При повторной стимуляции, так же, как и на других моделях [3, 15], наблюдался меньший по амплитуде секреторный ответ, причем его отношение к выбросу катехоламинов в

диализат при первой стимуляции K^+ и карбахолом (см. таб. положить, что угнетение локальной секреторной функции сетизацией рецепторов в по-видимому, истощением запасов катехоламинов, находящихся в непосредственной близости от рецепторов).

Хорошо известно, что для захват катехоламинов, на протоке [6]. Хромаффинные эксперименты с дезипрамином механизмом обратного захвата. К этому выводу при как видно из рис. 3, де стимулированную секрецию. Помимо дезипрамина так циклических антидепрессантов.

Предлагаемый метод надпочечника тестирован го нерва, вызванной гипотезы результаты можно было нием содержания катехола. Амплитуда увеличения содержания секреторной функции ствующей пробе диализата стороны, может являться чечника при вживлении и учитывать, что в кровь с. Однако анализ секреторной нии определения содержания из надпочечниковой вены ность, существенно ограничивается непрерывно мониторируется протяжении всего эксперимента достигала максимальных нее, когда АД оставалось по сравнению с исходным значительное увеличение от стигалось преимущественно это отношение не изменяется система была активирована.

Все опыты по диализу ванных крысах, но их трудно встретить каких-либо

A. I. Kuzmin, V. N. Selivanov, I.

EXAMINATION OF CATECHOLAMINE SECRETION IN THE RAT ADRENAL GLAND

Microdialysis technique has been used to examine catecholamine secretion from the adrenal gland in anesthetized rats. Continuous microdialysis samples were taken from the adrenal gland. Suitability of method was tested by application of K^+ and carbachol. In the first case 100 mM K^+ medium, in the second one by increased catecholamine levels in dialysate.

Institute of Experimental Cardiology, Russian Academy of Medical Sciences of the USSR

диализат при первой стимуляции было одинаковым в серии с избытком K^+ и карбахолом (см. таблицу). Последний факт дает основание предположить, что угнетение ответа при повторной стимуляции карбахолом локальной секреторной функции надпочечника обусловлено не десенситизацией рецепторов в результате предшествующей стимуляции, а, по-видимому, истощением после нее, как и в серии с двойной K^+ -стимуляцией, запасов катехоламинов в гранулах хромоаффинных клеток, находящихся в непосредственной близости от диализатора.

Хорошо известно, что дезипрамин эффективно блокирует нейронный захват катехоламинов, например, в миокарде [4] или семьявносящем протоке [6]. Хромоаффинные клетки надпочечника крысы, как показали эксперименты с дезипрамином в данной работе (см. рис. 3, таблицу), механизмом обратного захвата катехоламинов, по-видимому, не обладают. К этому выводу пришли также Wakade и соавт. [11]. Более того, как видно из рис. 3, дезипрамин может ингибировать базовую и стимулированную секрецию катехоламинов надпочечниками крысы. Помимо дезипрамина таким же свойством обладает и ряд других трициклических антидепрессантов [12].

Предлагаемый метод для исследования секреторной функции надпочечника тестирован при центральной активации надпочечникового нерва, вызванной гиповолемической гипотензией [7]. В этом случае результаты можно было проконтролировать параллельным определением содержания катехоламинов в пробах артериальной крови крысы. Амплитуда увеличения содержания А в крови при центральной стимуляции секреторной функции надпочечников была выше, чем в соответствующей пробе диализата (см. рис. 4). Причиной этому, с одной стороны, может являться определенное нарушение иннервации надпочечника при вживлении в него микродиализатора. С другой — следует учитывать, что в кровь секретируют катехоламины оба надпочечника. Однако анализ секреторной функции надпочечников крысы на основании определения содержания А в артериальной крови или даже крови из надпочечниковой вены [7], что еще более повышает его чувствительность, существенно ограничен числом проб крови. Возможность же непрерывно мониторировать содержание катехоламинов в диализате на протяжении всего эксперимента позволила обнаружить, что секреция достигала максимальных значений не при самой кровопотере, а после нее, когда АД оставалось уже постоянным, хотя и сниженным на 50 % по сравнению с исходным (см. рис. 4). Наблюдавшееся при этом значительное увеличение отношения концентрации А и НА в крови достигалось преимущественным возрастанием содержания А. Так как это отношение не изменялось, то можно предположить, что адреналовая система была активирована больше, чем симпатическая.

Все опыты по диализу в нашей работе выполнены на наркотизированных крысах, но их проведение на бодрствующих животных не должно встретить каких-либо дополнительных методических трудностей.

A. I. Kuzmin, V. N. Selivanov, A. B. Sysoev, O. S. Medvedev

EXAMINATION OF CATECHOLAMINE SECRETION IN THE RAT ADRENAL GLAND BY MICRODIALYSIS

Microdialysis technique has been developed to study secretory function of the adrenal gland in anesthetized rats. Concentration of adrenaline and noradrenaline in sequential 20 min microdialysis samples was measured by HPLC with electrochemical detection. The suitability of method was tested by local and central stimulation of catecholamine secretion. In the first case 100 mmol of KCl or 1 mmol of carbachol were added to perfusion medium, in the second one hypovolemic hypotension was applied. All the stimuli used increased catecholamine levels in the adrenal gland dialysates.

Institute of Experimental Cardiology of the All-Union

Cardiological Research Center, Academy
of Medical Sciences of the USSR, Moscow

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., Rollemans 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 антигипоксикант. 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 фиксировали в 10 % растворе формалина. Участки нижних долей легких фиксировали в 10 % растворе формалина. Электронной микроскопией изучали участки, включающие фиксацию, включение в спирты, эпон-812. Ультратонкие срезы проводили на ультратонкоме уранилацетатом и цит. микроскопе GEM-100 С. Фотографии проводили на фотопечатке метической (τ) и сред. [13]. В ряде случаев описывали точных образований (м) и подобных структур и т. д.

Результаты и их обсуждение

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

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

Группа животных (число измерений)	Общая толщина АГБ, нм	
	τ	τ _н
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 $\pm$ 8	155 $\pm$ 9	71 $\pm$ 5	65 $\pm$ 7	49 $\pm$ 3	46 $\pm$ 3	63 $\pm$ 7	50 $\pm$ 8
2-я — контрольные животные (31)	330 $\pm$ 4 ^a	265 $\pm$ 28 ^a	88 $\pm$ 6 ^a	83 $\pm$ 9 ^a	61 $\pm$ 6 ^a	57 $\pm$ 9	132 $\pm$ 10 ^a	104 $\pm$ 10 ^a
3-я — опытные животные (30)	314 $\pm$ 25 ^a	269 $\pm$ 29 ^a	110 $\pm$ 17 ^a	88 $\pm$ 12 ^a	76 $\pm$ 4 ^{aб}	73 $\pm$ 4 ^{aб}	80 $\pm$ 7 ^{aб}	67 $\pm$ 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.

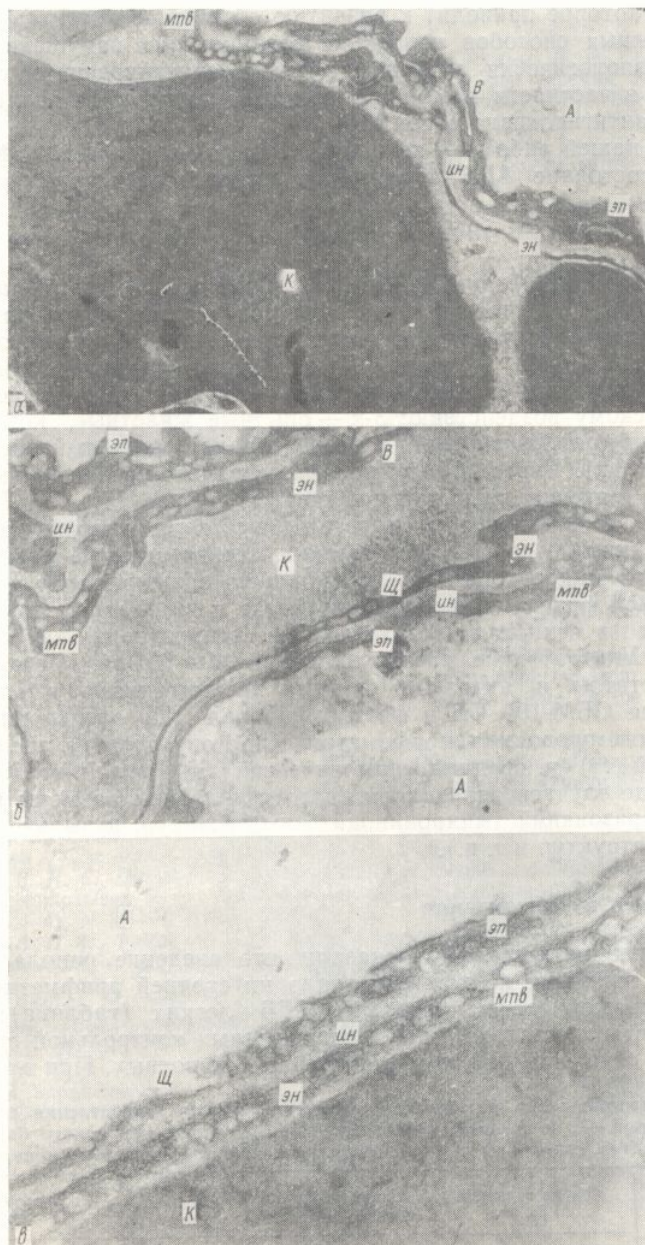


Рис. 1. Ультраструктура аэрогематического барьера легких при гипоксической гипоксии с применением ионола.

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 положительное явление, описанное в литературе для терстициальный способ этом ее содержание бо слой жидкость в после му, что является комп нию оводненности дру чае реализация указан эндотелиальных клето ла — биологически акт действия — приводит к бран АГБ, а также ба рое способствует интер в последнем. Можно мембраны ионол оказ входящих в состав ба зультате чего и реал жидкости [4].

Действие ионола и чительной нормализа следованиях показано, фологическое состоян оводненности в виде пилляров, тотального чем неизмененных уч ионола практически п значительно уменьша лиальный отек. При терным слиянием м образования, расхож, межклеточных контак дались изменения, ха АГБ на внешнее возд ной нормализации у при этом, как указы нормализации общей подтверждающая дан функционального сос неза, гипертермии, с механизмы, ответстве т. е. за изменение жидкости, и за ульт разную природу.

Особо следует от легких. Известно, ч правило, происходит [2, 3], что приводит пустеванию, исчезно ла приводит к резк жается увеличением выходом в просвет а миелиноподобных фи ного слоя зрелого С в гипоксических усл что, вероятно, спо ния 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.

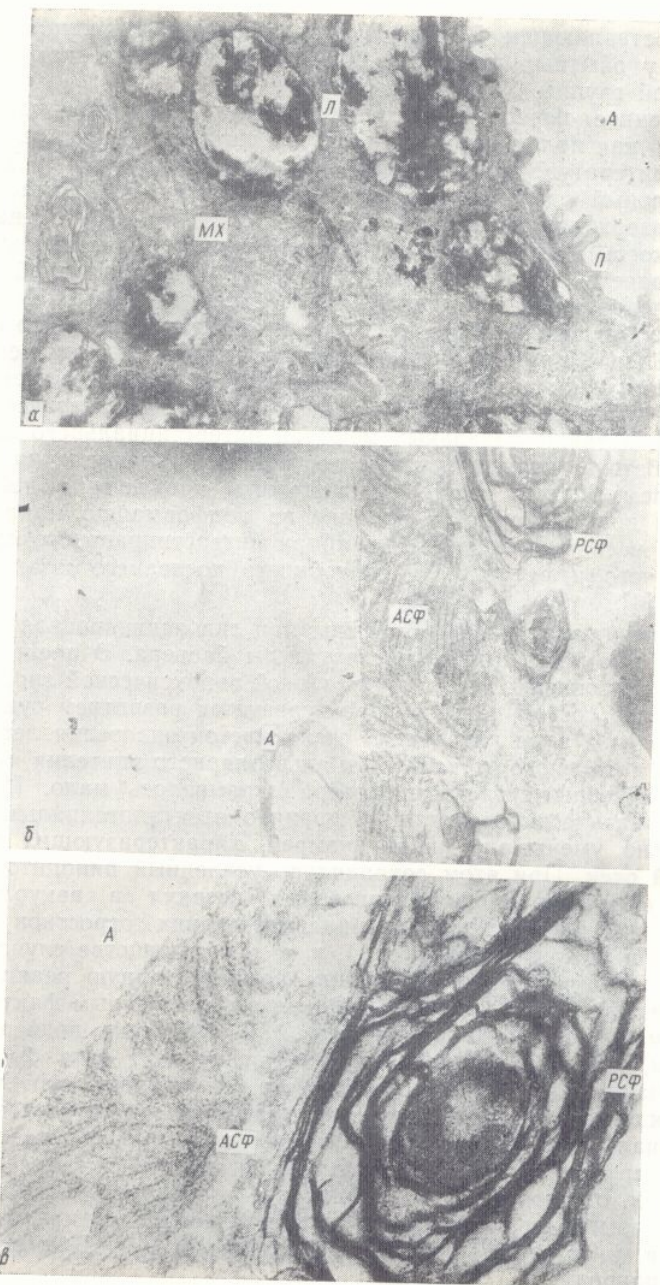


Рис. 2. Ультраструктура легочного сурфактанта при гипоксической гипоксии с применением ионола.

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 r
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.
нищу 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

цитоскелета [1] и другие показатели, авторы высказали предположение о саморегуляции адренореактивности сердечной мышцы в ходе развития КА-реакции на уровне плазматической мембраны. Эта работа посвящена проверке сделанного предположения.

Методика

В качестве показателя функционирования адренореактивной системы папиллярной мышцы (ПМ) левого желудочка сердца крысы измеряли прирост изометрического напряжения (T) с помощью механотрона 6MX1C. Чтобы оценить характер указанной срочной саморегуляции адренореактивности в зависимости от исходного состояния адренергического аппарата, опыты проводили на препаратах ПМ, взятой у специально подготовленных крыс: интактных (ПМ_I); резерпинизированных (рауседил, 3,0 мкг/кг массы, внутривенно, за 24 ч до опыта, ПМ_{II}); получавших в течение двух недель бета-адреноблокатор анаприлин (обзидан, 10,0 мкг/кг массы, внутривенно, ежедневно) и взятых в опыт через 1 сут (ПМ_{III}) и 6 сут (ПМ_{IV}) после отмены инъекций препарата, а также крыс, получавших в течение недели смесь норадреналина (НА) и адреналина (А) в соотношении концентраций 2:1 (суммарная концентрация 0,75 мг/кг, внутривенно, ежедневно, ПМ_V). Таким образом, создается возможность учета степени блокады бета-АР (ПМ_{II} и ПМ_{IV}), а также исходного КА-фонда организма (ПМ_I и ПМ_V). Контрольными исследованиями установлено, что резерпинизация животных (ПМ_{II}) проявилась в снижении содержания НА в миокарде на 63 % ($P < 0,001$); в условиях модели V содержание этого амина в плазме крови повысилось на 334,82 % ($P < 0,05$).

Каждый опыт включал в себя два этапа: переперфузию ПМ смесью НА и А в соотношении концентраций 2:1 при суммарных концентрациях $1,77 \cdot 10^{-6}$ и $1,77 \times 10^{-5}$ моль/дм³ в течение 10 и 30 мин; введение тестирующего раствора анаприлина ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³), который готовили на смеси НА и А, использовавшейся на первом этапе.

Такая форма опытов позволяла судить сугубо о рецепторном уровне изменений адреноактивности сердечной мышцы при действии катехоламинов с учетом точки приложения бета-адреноблокатора. Оценивали константу диссоциации комплекса «адреноблокатор—бета-АР» (K_d), а также константы скоростей прямой (k_+) и обратной (k_-) реакций.

Последние рассчитывали по формулам, учитывающим значение K_d , а также постоянную времени развития адреноблокирующего эффекта K [3].

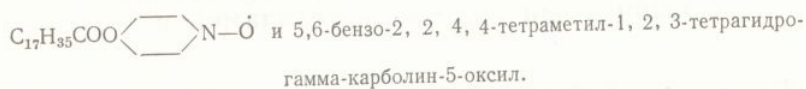
$$K = k_+ [B] + k_- \quad (1)$$

В таком случае искомые константы k_+ и k_- имели вид

$$k_+ = \frac{k_-}{K_d}, \text{ с}^{-1} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{дм}^3, \quad (2)$$

$$k_- = \frac{K}{1 + [B]/K_d}, \text{ с}^{-1}. \quad (3)$$

Данные о характере изменения кинетических свойств бета-АР при действии КА сопоставляли с результатами измерения микровязкости плазматической мембраны кардиомиоцитов. Микровязкость измеряли методом ЭПР-спектроскопии на спектрометре «Varian E-9» (фирма «Varian», США). В качестве спиновых зондов использовали стабильные иминоксильные радикалы.



Первый зонд локализуется преимущественно в гидрофобной области липидного бислоя мембраны, а второй — в приелковом липидном слое. Микровязкость оценивали по времени вращательной корреляции τ_c , имеющей смысл периода переориентации радикала на угол $\pi/2$. В данных опытах использовали сарколеммальные везикулы сердца свиньи, выделенные по методу, описанному Jones и соавт. [10].

Результаты и их обсуж

Опыты на препаратах троля, до начала преп к анаприлину в услови таковым в условиях ПМ_{II} (превышение K 13,6 раза) и ПМ_V (на монстрирует конкурен агент) и лигандами, странстве.

С началом введен и ПМ_V изменяются т только не снижается, 1 шении значения K_d (т.

Изменение кинетических с реакции на анаприлин) в катехоламинов ($n=6-8$)

Мо- дель	Концентрация катехолами- нов, $\times 10^{-8}$ моль/дм ³	Продол- житель- ность перфузии мин
ПМ _I	—	30
	1,77	10
	17,7	30
	—	10
ПМ _{II}	—	30
	1,77	10
	1,77	30
	—	10
ПМ _{III}	1,77	30
	17,7	10
	—	30
	1,77	10
ПМ _{IV}	—	30
	1,77	10
	—	30
	1,77	10
ПМ _V	17,7	30
	—	10

Примечание. Выделен контроля; * достоверное с меньшей концентрацией K_d тельностью перфузии КА.

Особенно заметен ного показателя средс А ($1,77 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ 96,4 % ($P < 0,05$).

В условиях модел мере продлевания вре и при увеличении конц

Из данного факта, рестройка адренореце длится несколько доль та. Если бы это было

Результаты и их обсуждение

Опыты на препаратах ПМ позволили установить, что в условиях контроля, до начала перфузии мышц раствором КА, сродство бета-АР к анаприлину в условиях моделей II—V было понижено по сравнению с таковым в условиях модели I. Особенно это заметно в опытах на ПМ_{II} (превышение K_d по сравнению с таковой в опытах на ПМ_I в 13,6 раза) и ПМ_V (на 211,3 %). Это явление достаточно очевидно и демонстрирует конкуренцию между вновь вводимым анаприлином (тест-агент) и лигандами, уже имеющимися в околорецепторном пространстве.

С началом введения КА адренорецепторы препаратов ПМ_{II}, ПМ_{IV} и ПМ_V изменяются таким образом, что сродство их к блоктору не только не снижается, но даже увеличивается, что проявляется в уменьшении значения K_d (таблица).

Изменение кинетических свойств адренорецепторов сердечной мышцы (судя по реакции на анаприлин) в условиях перфузии папиллярной мышцы (ПМ) растворами катехоламинов ($n=6-8$)

Мо- дель	Концентрация катехолами- нов, $\times 10^{-8}$ моль/дм ³	Продол- житель- ность перфузии, мин	$K_d \cdot 10^{-5}$, моль/дм ³	$k_{+} \cdot 10^{-8} \cdot c^{-1} \times$ $\times$ моль/дм ³	$k_{-} \cdot 10^{-3} \cdot c^{-1}$
PM _I	—	30	$4,33 \pm 0,76$	$0,43 \pm 0,19$	$1,87 \pm 0,77$
	1,77	10	$3,55 \pm 0,37$	$1,26 \pm 0,47$	$4,47 \pm 1,59$
	17.7	30	$10,37 \pm 1,37^{*+}$	$0,63 \pm 0,17$	$6,53 \pm 1,51^{*}$
		10	$3,03 \pm 0,37$	$0,85 \pm 0,25$	$2,59 \pm 0,68$
		30	$9,03 \pm 1,84^{*+}$	$0,64 \pm 0,20$	$5,76 \pm 1,43^{*}$
		30	$6,78 \pm 0,73$	$0,30 \pm 0,11$	$2,03 \pm 0,70$
PM _{II}	—	10	$6,06 \pm 0,95$	$0,26 \pm 0,08$	$1,55 \pm 0,49^{*}$
	1,77	30	$4,37 \pm 0,69^{*}$	$0,82 \pm 0,47$	$3,59 \pm 1,98$
	1,77	10	$6,28 \pm 0,50$	$0,20 \pm 0,08$	$1,26 \pm 0,47$
		30	$5,80 \pm 0,75$	$0,37 \pm 0,10$	$2,16 \pm 0,50$
		30	$58,98 \pm 15,6$	$0,01 \pm 0,00$	$0,66 \pm 0,32$
		10	$20,12 \pm 2,64^{*}$	$0,35 \pm 0,14^{*}$	$6,98 \pm 2,68$
PM _{III}	1,77	30	$7,76 \pm 1,33^{*+}$	$0,39 \pm 0,18$	$3,03 \pm 1,32$
	17,7	10	$14,68 \pm 1,90^{*}$	$0,12 \pm 0,04^{*}$	$1,73 \pm 0,60$
		30	$6,21 \pm 1,08^{*+}$	$2,50 \pm 1,80$	$15,16 \pm 10,8$
		30	$12,35 \pm 2,76$	$0,24 \pm 0,08$	$2,94 \pm 0,78$
PM _{IV}	1,77	10	$5,97 \pm 0,79^{*}$	$6,54 \pm 3,48$	$39,09 \pm 21,8$
	—	30	$13,47 \pm 2,81$	$0,34 \pm 0,17$	$4,58 \pm 2,06$
		10	$13,78 \pm 1,82$	$0,45 \pm 0,12$	$6,15 \pm 1,46$
PM _V	1,77	30	$5,22 \pm 1,38^{*+}$	$0,70 \pm 0,39^{+}$	$3,63 \pm 1,81$
	17.7	10	$1,12 \pm 0,23^{*,**}$	$1,10 \pm 0,33^{**}$	$1,23 \pm 0,27^{*}$
		30	$0,49 \pm 0,19^{*,**}$	$3,85 \pm 2,17^{**}$	$1,87 \pm 0,76$

Примечание. Выделенные значения показателей — достоверное отличие от ПМ_I-контроля; * достоверное отличие от контроля; ** достоверное отличие от опыта с меньшей концентрацией КА; + достоверное отличие от опыта с меньшей продолжительностью перфузии КА.

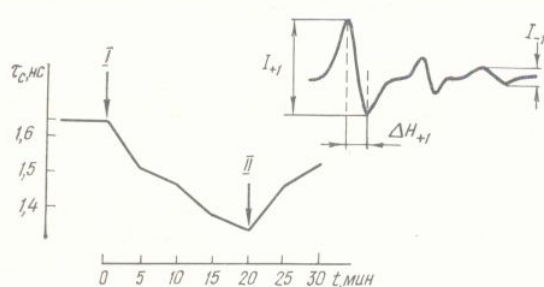
Особенно заметен этот эффект в условиях ПМ_V, где значение данного показателя сродства к лиганду на 10-й минуте введения смеси НА и А ($1,77 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³) уменьшается на 91,7 %, а к 30-й минуте — на 96,4 % ($P < 0,05$).

В условиях моделей III и V этот эффект биоаминов усиливался по мере продлевания времени перфузии от 10 до 30 мин, а в модели V — и при увеличении концентрации КА в перфузате.

Из данного факта, по-видимому, следует, что конформационная перестройка адренорецепторного аппарата, вызванная действием КА, длится несколько дольше, чем на них задерживаются молекулы агониста. Если бы это было иначе, вступала бы в силу обычная конкуренция

и тогда значение K_d должно было бы расти. Возможно, именно такая задержка КА на рецепторах в условиях ПМ_I сказалась на росте значения K_d относительно тест-агента анаприлина.

Несмотря на отсутствие полной изостеричности связывания адрено-блокатора и агониста на рецепторе [7], что обобщено в концепции «рецепторного дуализма» [8], опыты с анаприлином позволяют оценить такие тонкие характеристики взаимодействия лиганда с бета-АР, как k_+ и k_- . Установлено, что в исходном состоянии лишь в условиях ПМ_{III}



Изменение времени вращательной корреляции (τ_c) зонда $C_{17}H_{35}COO \text{ } \langle \text{ } \rangle \text{ } N-\dot{O}$ в полярной области липидного бислоя сарколеммы при действии катехоламинов в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ (I) и $1 \cdot 10^{-3}$ (II) моль/дм³. Погрешность метода 0,05 нс. Значение τ_c рассчитывали по формуле

$$\tau_c = 6,65 \cdot \Delta H_{+1} \times \{(I_{+1}/I_{-1})^{1/2} - 1\} \cdot 10^{-10} \text{ с},$$

где I_{+1} и I_{-1} — интенсивность низко- и высокопольного компонентов соответственно дифференциального спектра поглощения, ΔH_{+1} — расстояние между экстремумами низкочастотного компонента.

имелось достоверное уменьшение k_+ по сравнению с таковой в условиях ПМ_I. Здесь из-за остаточной блокады бета-АР константа скорости образования комплекса «бета-адреноблокатор — адренорецептор» была снижена на 97,4 % ($P < 0,05$). Достоверных различий значений k_- в исходном состоянии, до начала действия смеси НА и А, не отмечено.

Перфузия сердечной мышцы КА, сказавшаяся, как отмечено выше, на сродстве бета-АР к адреноблокатору, по-разному отразилась на k_+ и k_- в зависимости от характера подготовки животных к опытам. Так, в опытах на ПМ_I (контрольные животные) преперфузия сопровождалась достоверным увеличением значения k_- . В то же время в условиях моделей III—V отмечено увеличение значения константы k_+ . Иными словами, в условиях сильного предварительного насыщения рецепторного компартмента лигандами вновь вводимый тест-агент действует на фоне усиления комплексообразования с рецепторами. Именно этот механизм (прямая реакция образования указанных комплексов «блокатор — рецептор») лежит в основе увеличения сродства к анаприлину на фоне действия КА. Отмеченное выше увеличение сродства не может быть связано с явлением десенситизации, вызванной действием смеси НА и А. Это было подтверждено результатами корреляционно-регрессионного анализа связи между K_d и приростом T , полученного на первом этапе опыта. Если бы такая связь существовала, то снижение T (проявление десенситизации) должно было бы сопровождаться увеличением сродства, и корреляция названных показателей была бы положительной. Нами же получена отрицательная корреляция.

Представляется вероятным, что указанная перестройка рецепторного аппарата при развитии КА-реакции сердечной мышцы связана с модификацией фазового состояния липидного бислоя сарколеммы. Это предположение было проверено в специальных опытах на сарколеммальных везикулах. Используя спиновый зонд



мы имели возможность оценить характер измерений микровязкости в полярной области липидного бислоя сарколеммы.

Как видно из рисунка, триплетный сигнал с соответствующей молекулой.

Установлено, что время вращательной микровязкости. Отсюда можно сделать вывод, что изменение мембраны является важным фактором в работе норецепторов с аденилатциклазой. Действие реноблокатора не связывающим белком и т. д. повышает микровязкость, что способствует замедлению взаимодвижения.

Опыты со вторым набором препаратов в области денитации, т. е. изменения НА затрагивает полярность.

A. G. Kozlov, N. F. Radchenko
CATECHOLAMINE-INDUCED
OF CARDIAC MUSCLE AD

The pattern of changes in ki to anapriline adreno blocker has been estimated on papillary A priority increase of the re result of changes in microvis

A. A. Bogomoletz Medical In of Public Health of the Ukra

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бужурина И. М., Панов В. В. Внешнее воздействие // Итоги химической биологии. — 1984. — Т. 2. — С. 1—10.
2. Воейков В. Л. Сопряжение циклоз // Итоги наук ВИНТИ, 1984. — Т. 2. — С. 1—10.
3. Галактионов С. Г., Голубев В. П. Теория рецепторов. — М.: Наука, 1984. — 150 с.
4. Кац М. М., Лаврецкая Л. А. Механизмы функционирования рецепторов // Итоги науки и техники. — 1986. — Т. 8. — С. 226.
5. Крепс Е. М., Перцева М. В. Развитие плазматической мембраны. — М.: Наука, 1984. — С. 1005—1009.
6. Ткачук В. А. Введение в физиологию. — М.: Наука, 1983. — 256 с.
7. Ткачук В. А., Северин С. В. Адренорецепторы и аденилатциклаза. — М.: Наука, 1981. — С. 176—181.
8. Ariens E. J. Receptor — ligand interaction. — P. 11—15.
9. Cohen R. M., McLellan C. Phospholipase — A2 — molecular biology. — P. 25—32.
10. Jones L. R., Besch H. R., Jr. Sarcolemma from vesicles: a model for the analysis of composition. — FEBS Lett. — 1979. — 101.

Киев. мед. ин-т. им. акад. А. М. Вовченко здравоохранения УССР

Как видно из рисунка, зонд хорошо сольбилизовался, давая триплетный сигнал с четко разрешенной сверхтонкой структурой, соответствующей молекулярно-дисперсному состоянию.

Установлено, что НА в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³ уменьшает время вращательной корреляции τ_c , что свидетельствует о снижении микровязкости. Отсюда можно заключить, что фактор фазового состояния мембраны важен не только для эффективности сопряжения адренорецепторов с аденилатциклазой [2, 11], но и для их взаимодействия с лигандами. Действие использованного нами в качестве тест-агента адреноблокатора не связано с взаимодействием рецептора с ГТФ-связывающим белком и т. д. Увеличение концентрации медиатора, напротив, повышает микровязкость и тем самым ограничивает возможности указанного взаимодействия. Этот механизм, по-видимому, может рассматриваться как способ защиты сердца в условиях катехоламинемии.

Опыты со вторым зондом, локализующимся преимущественно в прибелковых областях плазматической мембраны, выявили те же тенденции, т. е. изменение фазового состояния сарколеммы при действии НА затрагивает полярные и неполярные области липидного бислоя.

A. G. Kozlov, N. F. Radchenko, S. N. Marchenko

CATECHOLAMINE-INDUCED CHANGES IN THE KINETIC PROPERTIES OF CARDIAC MUSCLE ADRENORECEPTORS

The pattern of changes in kinetic properties of β -adrenoreceptor (C_d , c_+ and c_-) relative to anapriline adrenoblocker under conditions of muscle perfusion by catecholamines has been estimated on papillary cardiac muscles of the rat as based on the isometric voltage. A priority increase of the receptors' affinity to the blocker is determined, that may be a result of changes in microviscosity of the lipid sarcolemma bilayer.

A. A. Bogomoletz Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бужурина И. М., Панов М. А. Механизмы формирования клеточного ответа на внешнее воздействие // Итоги науки и техники. Серия «Общие проблемы физико-химической биологии». — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 3. — 258 с.
2. Воейков В. Л. Сопряжение рецепторов гормонов и нейромедиаторов с аденилатциклазой // Итоги науки и техники. Серия «Биоорганическая химия». — М.: ВИНТИ, 1984. — Т. 2. — 172 с.
3. Галактионов С. Г., Голубович В. П., Шендерович М. Д., Ахрем А. А. Введение в теорию рецепторов. — Минск: Наука и техника. — 1986. — 199 с.
4. Кац М. М., Лаврецкая Э. Ф. Рецепторы биогенных аминов мозга: структура, механизмы функционирования и взаимодействие с физиологически активными веществами // Итоги науки и техники. Серия «Биоорганическая химия». — М.: ВИНТИ, 1986. — Т. 8. — 226 с.
5. Крепс Е. М., Перцева М. Н., Тюрин В. А., Горбунов Н. В. Роль липидов в функциональном развитии катехоламинчувствительной аденилатциклазной системы плазматических мембран скелетных мышц // Докл. АН СССР. — 1983. — 273, № 4. — С. 1005—1009.
6. Ткачук В. А. Введение в молекулярную эндокринологию. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1983. — 256 с.
7. Ткачук В. А., Северин С. Е. Взаимодействие между бета-адренергическими рецепторами и аденилатциклазой системы сердца // Метаболизм миокарда. — М.: Медицина. — 1981. — С. 176—186.
8. Ariens E. J. Receptor — from fiction to fact // Trends Pharm. Sci. — 1979. — 1, N 1. — P. 11—15.
9. Cohen R. M., McLellan C., Dauphin M., Hirata F. Glutaraldehyde pretreatment blocks phospholipase — A2 — modulation of adrenergic receptors // Life Sci. — 1985. — 36, N 1. — P. 25—32.
10. Jones L. R., Besch H. R., Jr., Fleming J. W. et al. Separation of vesicles of cardiac sarcolemma from vesicles of cardiac sarcoplasmic reticulum. Comparative biochemical analysis of component activities. // J. Biol. Chem. — 1979. — 254, N 2. — P. 530.
11. Levitzki A., Helmreich E. J. M. Hormone-receptor-adenylate cyclase interactions // FEBS Lett. — 1979. — 101, N 2. — P. 213—219.

Киев, мед. ин-т. им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов

Нарушения сократительной функции сердца, обнаруженные при различных стрессорных воздействиях [5, 11], сочетаются с изменениями коронарного кровотока [3]. Известно, что адаптация к стрессу развивается посредством активации трех гормональных осей: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, соматотропной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной [9]. Накоплено немало сведений о закономерностях активации симпатоадреналовой системы [5], однако роль тиреоидных гормонов в реализации стресс-реакции исследована недостаточно. Показано, что малые дозы тиреоидных гормонов оказывают существенное влияние на эффективность кратковременной и долговременной адаптации сердца к нагрузке, инфаркту миокарда [1], а также предупреждают повреждения субклеточных структур миокарда при иммобилизационном стрессе [2].

Состояние коронарного кровотока, как известно, является важнейшим критерием эффективности функционального состояния сердца. В нашей работе мы исследовали возможность ограничения малыми дозами тиреоидных гормонов изменений коронарного кровотока и сократительной функции изолированного сердца крыс, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

Методика

Опыты проведены на 46 беспородных крысах-самках массой 180—240 г. Стресс вызвали фиксацией животных на спине в течение 6 ч. Через час после иммобилизации под уретановым наркозом сердце изолировали, аорту натягивали на канюлю, соединенную с системой перфузии раствором Кребса—Хензелята pH 7,3—7,4, обогащенным карбогеном (95 % O_2 и 5 % CO_2), под постоянным давлением. Препарат помещали в термостатируемую камеру (36 °C). Напряжение кислорода и углекислого газа в перфузате, определяемое с помощью кислотно-щелочной микролаборатории ABL-2 (Дания), составляло (72,9±8,9) и (5,4±0,3) кПа соответственно. Тиреоидин, растворенный в 1 мл 1%-ного крахмального клейстера, вводили в желудок с помощью специального зонда ежедневно в течение 30 сут в возрастающих концентрациях от 1,5 до 3,0 мг на 100 г массы. Применяемые дозы тиреоидина близки к физиологическим, поскольку они не оказывали существенного влияния на частоту сердечных сокращений, массу тела и относительную массу левого желудочка крыс.

Животные были разделены на 4 группы: 1-я — крысы, не подвергавшиеся какому-либо воздействию (16 животных), 2-я — крысы, подвергавшиеся стрессорному воздействию после введения крахмального клейстера (8 животных), 3-я — крысы, которым вводили тиреоидин (9 животных), 4-я — крысы, подвергавшиеся стрессорному воздействию после предварительного введения тиреоидина (11 животных). Сердце сокращалось в изометрическом режиме с латексным баллончиком постоянной емкости в полости левого желудочка частотой 4 Гц, навязанной импульсами электростимулятора ЭСЛ-2, амплитудой 3—7 В, длительностью 3—5 мс. Определяли объемную скорость коронарного потока, индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв, а также силу и скорость сокращения и расслабления левого желудочка. Объемную скорость коронарного потока (коронарный поток) оценивали каждую минуту по результатам измерения объема собранной перфузионной жидкости, оттекающей из свободного правого и дренированного левого желудочков в течение 10 с. Коронарный поток (КП) рассчитывали на 1 г сухой массы левого желудочка. В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 5,3 до 15,9 кПа (шаг — 2,6 кПа), так как

в работе Weisfeldt и Shos давления находится область показателей ауторегуляции потока, полученные в пер после его стабилизации. (ИА) [6]

где ΔQ_1 — изменения исходного давления; ΔQ_2 — разность нового значения перфузионного потока, составляющий 1, характер процесса. Коронарный (р) чении перфузионного давления гипертонии, развивающему потоку. Давление в манометра ЕМТ-35, максимальной дифференциатора на полиграф функции миокарда, обозначено формуле

где p_p — развиваемое внутрижелудочковое давление, Q — объемная скорость перфузии. Регистрировали ртутным манометром. Диастолическое внутрижелудочковое давление не изменяли между группами не изменяли

Полученные результаты сравнивали с результатами Стюдента и Вилкоксона —

Результаты и их обсуждение

Коронарный поток в течение 6 ч фиксировали на уровне 10,6 кПа, а затем во время стресса снижали до 5,3 кПа. Под влиянием стресса коронарный поток снижался при каждом измерении статистически значимо (р < 0,05). ИА снижался от 10,6 до 13,3 кПа, уменьшение ИА и КП стрессорным снижением коронарного потока сосудов противостоят ПД [3].

Введение тиреоидина в дозе 10,6 кПа составило 10,6 кПа, а введение тиреоидина снижало ИА на 32 %, а изменение ИА и КП

Как следует из рисунка, при 10,6 кПа у контрольных животных механизм регуляции перфузионного потока от перфузионного потока, внутривенное введение ПД, внутривенное введение ПД согласуется с литературными данными, при ПД, стрессе, при ПД, стрессе максимальная скорость коронарного потока снижалась на 20, 22 и 19 % соответственно. Результаты о стрессорных изменениях функции от ПД.

в работе Weisfeldt и Shock [15] показано, что именно в пределах этого перфузионного давления находится область ауторегуляции коронарного кровотока крыс. Для расчета показателей ауторегуляторного процесса использовали значения объема коронарного потока, полученные в первые 10 с подъема перфузионного давления и через 4—5 мин после его стабилизации. Количественно процесс оценивали по индексу ауторегуляции (ИА) [6]

$$\text{ИА} = \frac{\Delta Q_1 - \Delta Q_2}{\Delta Q_1},$$

где ΔQ_1 — изменения исходного коронарного потока в момент сдвига перфузионного давления; ΔQ_2 — разность между исходным потоком и потоком, установившимся при новом значении перфузионного давления во время ауторегуляторной реакции. Индекс, составляющий 1, характеризовал идеальную ауторегуляцию, а 0 — отсутствие данного процесса. Коронарный (расширительный) резерв (КР) определяли при каждом значении перфузионного давления как отношение коронарного потока на высоте реактивной гиперемии, развивающейся после 60-секундного прекращения перфузии, к исходному потоку. Давление в латексном баллончике регистрировали с помощью электроманометра ЕМТ-35, максимальную скорость его подъема и падения — с помощью дифференциатора на полиграфе «Minhograf-81». Объем перфузата, отнесенного к единице функции миокарда, обозначали как коэффициент перфузии (I_p) и рассчитывали по формуле

$$I_p = \frac{Q}{p_p \cdot \text{ЧСС} \cdot 10^{-3}},$$

где p_p — развиваемое внутрижелудочковое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, Q — объемная скорость коронарного потока. Перфузионное давление (ПД) регистрировали ртутным манометром, соединенным с системой перфузии вблизи аорты. Диастолическое внутрижелудочковое давление сердца на протяжении опыта, а также между группами не изменялось и составляло $(1,1 \pm 0,4)$ кПа.

Полученные результаты обрабатывали статистически, с помощью критериев t Стьюдента и Вилкоксона—Манна—Уитни.

Результаты и их обсуждение

Коронарный поток в момент подъема ПД у животных всех групп возрастал, а затем во время ауторегуляции устанавливался на различных уровнях. Под влиянием стрессорного воздействия КП (табл. 1) увеличивался при каждом уровне ПД в среднем на 59 %. КР при этом снижался статистически достоверно при ПД, составляющем 5,3; 7,9 и 13,3 кПа. ИА снижался достоверно при повышении ПД от 7,9 до 10,6 и от 10,6 до 13,3 кПа на 28,5 и 44,6 % соответственно. Неодинаковое уменьшение ИА и КР сосудов при разном ПД может быть объяснено стрессорным снижением способности гладкомышечных клеток коронарных сосудов противостоять их растяжению в зависимости от уровня ПД [3].

Введение тиреоидина привело к повышению КП на 16,6 % при ПД, составляющем 10,6 кПа, и КР на 10 % при ПД — 7,9 и 15,9 кПа. После введения тиреоидных гормонов стресс сопровождался увеличением КП только на 32 %, а изменений ИА и КР не наблюдали.

Как следует из табл. 2, повышение давления в аорте от 5,3 до 10,6 кПа у контрольных и опытных животных сопровождалось увеличением внутрижелудочкового давления в соответствии с интракардиальным механизмом регуляции сократительной функции сердца в зависимости от перфузионного давления. В дальнейшем, несмотря на увеличение ПД, внутрижелудочковое давление достоверно не изменялось, что согласуется с литературными данными [7]. У животных, перенесших стресс, при ПД, составляющем 7,9 и 10,6 кПа, развиваемое давление, максимальная скорость сокращения и расслабления достоверно снижались на 20, 22 и 19 % соответственно. Представленные результаты свидетельствуют о стрессорном ослаблении зависимости сократительной функции от ПД.

Таблица 1. Влияние тиреоидина на состояние коронарного кровотока изолированного сердца крыс, подвергнутых стрессу

Показатель	Условие эксперимента (число животных)	Перфузионное давление, кПа			
		5,3	7,9	10,6	13,3
Объемная скорость коронарного потока, мл·мин ⁻¹ ·г ⁻¹	Контроль (16)	39,2±3,9	78,6±5,8	102,2±6,8	126,7±6,8
	Стресс (8)	64,9±5,9*	116,8±8,3*	164,1±14,2*	201,9±18,8
	Тиреоидин (9)	44,1±4,3	83,8±6,9	110,2±8,2*	134,8±7,8
	Тиреоидин и стресс (11)	55,4±3,6*	103,4±5,5*	137,5±6,4**	157,8±8,3**
Индекс ауторегуляции	Контроль (16)		0,24±0,04	0,49±0,05	0,47±0,05
	Стресс (8)		0,23±0,01	0,35±0,04*	0,26±0,05*
	Тиреоидин (9)		0,18±0,04	0,38±0,05	0,43±0,05
	Тиреоидин и стресс (11)		0,2±0,06	0,35±0,09	0,52±0,07**
Коронарный резерв вазодилатации	Контроль (16)	1,3±0,14	1,34±0,03	1,27±0,05	1,34±0,04
	Стресс (8)	1,14±0,07*	1,15±0,06*	1,25±0,05	1,16±0,05*
	Тиреоидин (9)	1,16±0,09	1,5±0,1*	1,3±0,04	1,32±0,03
	Тиреоидин и стресс (11)	1,39±0,1	1,24±0,04	1,24±0,03	1,3±0,05**

Примечание. Здесь и в табл. 2 одной звездочкой отмечена достоверность значений показателей по сравнению с таковыми животных контрольной группы ($P<0,05$), двумя — то же животных, подвергавшихся стрессорному воздействию ($P<0,05$).

Таблица 2. Влияние тиреоидина на параметры сократительной функции миокарда изолированного сердца крыс, подвергнутых стрессу

Показатель	Условие эксперимента (число животных)	Перфузионное давление, кПа			
		5,3	7,9	10,6	13,3
Развиваемое внутрисердечное давление, кПа	Контроль (16)	6,8±0,6	12,5±1,2	14,8±0,9	15,6±1,0
	Стресс (10)	6,5±0,6	9,8±1,0*	12,2±0,7*	14,1±1,0
	Тиреоидин (9)	6,5±0,6	11,3±0,9	14,0±1,6	15,7±1,6
	Тиреоидин и стресс (11)	7,7±0,8	13,6±0,6*	16,0±0,7*	16,8±0,7**
Максимальная скорость сокращения, кПа/с	Контроль (16)	148,7±17,0	254,3±23,8	313,9±24,3	337,4±21,2
	Стресс (10)	130,6±11,7	207,3±18,2	241,0±22,0*	265,8±22,4*
	Тиреоидин (9)	135,4±11,8	196,7±41,2	263,3±28,9	303,9±34,8
	Тиреоидин и стресс (11)	162,7±6,8	258,9±14,0	322,5±22,3*	329,7±15,9*
Максимальная скорость расслабления, кПа/с	Контроль (16)	103,3±16,4	217,8±22,6	261,4±19,4	260,8±12,9
	Стресс (10)	108,3±13,4	181,6±15,9	212,2±12,7*	250,5±18,3
	Тиреоидин (9)	101,0±10,0	188,7±18,7	236,0±39,2	263,7±19,5
	Тиреоидин и стресс (11)	149,8±5,4*	243,6±15,3**	307,2±19,5**	299,2±16,7
Интенсивность перфузии, мл × кПа ⁻¹	Контроль (16)	2,45±0,4	2,67±0,6	2,92±0,2	3,45±0,2
	Стресс (10)	3,5±0,8	4,2±0,9*	4,7±0,9*	5,1±0,9*
	Тиреоидин (9)	3,3±0,5	3,5±0,5	4,1±0,8*	4,3±0,3**
	Тиреоидин и стресс (11)	3,2±0,3	3,4±0,4*	3,0±0,6*	4,2±0,5*

Введение тиреоидина (15,9 кПа) достоверно (11%), не вызывая существенных сокращения и расслабления тиреоидина предупреждает при ПД, составив 15,9 кПа обеспечил со (на 13%). Тиреоидин периферических скоростей они оказались выше, чем воздействием и не прине ответственно. Более точная скорость расслабления принимавших тиреоидин контрольных животных на 4

Интересен факт разноречивого потока и сокращения. С одной стороны, стрессированного животного энергетических затрат, снабжении. С другой стороны стресса может быть и потребность сердца не имеется явное противоречие механизма тесной зависимости напряжения сердечного кровотока и сокращения в указанной зоне деятельности сердца при ее нарушении, вследствие коронарных сосудов случае увеличения объема перфузии следует во втором — как фактор стрессе снижение коэффициента и уменьшение КР, свидетельствующего разобщения коронарных сосудов. Это еще в изолированном «пустом» ЧСС, когда объемная способность на это, возможно, конечный кровоток в условиях стресса далеко не эффективная, в стрессе заметно снижена в тах in situ [5]. Снижение клеток коронарных сосудов целесообразной коррекции тиреоидных гормонов, как предупредило стрессорное ускорение сокращения и существенно перфузии сердца. Как свидетельствует тиреоидных гормонов наряду с сохранением нормального, обусловлено увеличением коронарных сосудов дователями [10].

Поскольку защитный эффект в условиях сокращения и

Введение тиреоидина само по себе при самом высоком ПД (15,9 кПа) достоверно увеличивало внутрижелудочковое давление на 11 %, не вызывая существенных изменений максимальных скоростей сокращения и расслабления миокарда. При последующей иммобилизации тиреоидин предупредил стрессорное снижение давления в желудочке при ПД, составляющем 7,9 и 10,6 кПа, а при давлении в аорте 15,9 кПа обеспечил сохранение его более высоким, чем в контроле (на 13 %). Тиреоидин предупредил также стрессорное уменьшение максимальных скоростей сокращения и расслабления. При различных ПД они оказались выше, чем у животных, подвергавшихся стрессорному воздействию и не принимавших тиреоидина, на 24—33 и 17—39 % соответственно. Более того, при ПД, составляющем 5,3 кПа, максимальная скорость расслабления левого желудочка стрессированных крыс, принимавших тиреоидин, оказалась достоверно выше таковой у контрольных животных на 45 %.

Интересен факт разнонаправленных изменений объемной скорости коронарного потока и сократительной функции сердца, вызванных стрессом. С одной стороны, снижение функциональной активности сердца стрессированного животного указывает на соответствующее снижение энергетических затрат, потребности миокарда в кислороде и кровоснабжении. С другой стороны, повышение коронарного потока вследствие стресса может быть интерпретировано как указание на повышение потребности сердца в кислороде. Между двумя этими положениями имеется явное противоречие, если исходить из действующего в норме механизма тесной зависимости коронарного кровотока от функционального напряжения сердечной мышцы. Разобщение между коронарным кровотоком и сократительной функцией можно наблюдать либо при сохранении указанной закономерности, вследствие снижения эффективности деятельности сердца и коэффициента утилизации кислорода, либо при ее нарушении, вследствие стрессорного снижения тонуса гладких мышц коронарных сосудов и коэффициента их ауторегуляции. В первом случае увеличение объемной скорости коронарного потока и интенсивности перфузии следует рассматривать как фактор компенсации, а во втором — как фактор нецелесообразности. Наблюдаемое нами при стрессе снижение коэффициента ауторегуляции коронарных сосудов, как и уменьшение КР, свидетельствует, что весьма вероятной причиной обнаруженного разобщения является стрессорное нарушение тонуса коронарных сосудов. Это еще более вероятно в условиях эксперимента на изолированном «пустом» сердце при одинаковой в контроле и опыте ЧСС, когда объемная скорость коронарного потока определяется преимущественно способностью сосудов к ауторегуляции [3, 15]. Несмотря на это, возможно, конечно, и компенсаторное повышение коронарного кровотока в условиях стресса, однако, компенсация эта, по-видимому, далеко не эффективная, поскольку сократительная функция сердца при стрессе заметно снижена как в наших экспериментах, так и в опытах *in situ* [5]. Снижение в результате стресса тонуса гладкомышечных клеток коронарных сосудов и связанное с ним уменьшение КР — прогностически неблагоприятные факторы. В связи с этим представлялась целесообразной коррекция этого явления. Предварительное введение тиреоидных гормонов, как следует из представленных результатов, предупредило стрессорное уменьшение ИА, КР, параметров силы и скорости сокращения и существенно ограничило увеличение интенсивности перфузии сердца. Как свидетельствуют опыты с увеличением под влиянием тиреоидных гормонов интенсивности перфузии интактного сердца наряду с сохранением нормального КР, действие этих гормонов, по-видимому, обусловлено увеличением плотности и дилататорных возможностей коронарных сосудов, что было ранее отмечено другими исследователями [10].

Поскольку защитный эффект тиреоидных гормонов обнаруживался в условиях сокращения изолированного сердца, можно полагать, что

он связан с периферическим действием гормона, реализованном на уровне кардиомиоцитов и гладких мышц коронарных сосудов. Объясняя механизм защитного действия малых доз тиреоидных гормонов, можно дополнительно предположить следующее. Во-первых, известно, что тиреоидные гормоны активируют синтез белков, ответственных за энергообеспечение и ионный транспорт клетки [12], наиболее страдающих при стрессе [5], и предупреждают уменьшение соотношения митохондриальных и миофибриллярных структур кардиомиоцитов, вызываемое иммобилизационным стрессом [2]. Во-вторых, активируя синтез SH-содержащих белков [4], способных выполнять роль ловушек свободных радикалов, тиреоидные гормоны могут повышать неспецифическую антиоксидантную мощность клетки и предупреждать вызванную стрессом активацию перекисного окисления липидов мембран гладкомышечных клеток [5]. Кроме того, тиреоидные гормоны активируют ферменты пентозофосфатного пути [8], увеличивают содержание рибоз клеток, а следовательно, продуктов синтеза нуклеотидов и НАДФ·Н₂, использующегося для регенерации глутатионпероксидазы — фермента, защищающего эндотелиальные клетки и клетки сердца от свободнорадикального окисления [13, 14].

Выводы

1. Малые дозы тиреоидных гормонов предохраняют сердце от стрессорного угнетения ауторегуляторной реакции коронарных сосудов, коронарного расширительного резерва, силы и скорости сокращения и расслабления изолированного сердца крысы при различном перфузионном давлении.
2. Малые дозы тиреоидина ограничивают разобщение между сократительной функцией и коронарным кровотоком, вызываемое иммобилизационным стрессом.
3. Малые дозы тиреоидных гормонов у интактных животных обеспечивают увеличение коронарного кровотока при сохранении нормального расширительного резерва коронарных сосудов.

A. P. Bozhko, A. P. Solodkov

PREVENTION OF STRESS-INDUCED UPSET OF CORONARY AUTOREGULATION, CORONARY RESERVE VASODILATATION AND CONTRACTIVE FUNCTION OF THE ISOLATED HEART BY SMALL DOSES OF THYROID HORMONES

The possibility to restrict stress disturbances of coronary blood flow and contractile myocardium function with small doses of thyroid hormones has been studied on 46 hearts of female rats isolated by the Langendorff method. It is found that small doses of thyroidin increase the force of systoles and adequately increase relative coronary blood flow, coronary reserve vasodilatation, significantly prevent stress disturbances of coronary autoregulation, the force and rate of the myocardium contraction and relaxation, that restricts disproportion between contractive function and coronary blood flow.

Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Byelorussian SSR, Vitebsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Божко А. П., Прусс Г. М. Коррекция тиреоидными гормонами интракардиальных механизмов регуляции при сердечной недостаточности // Недостаточность кровообращения. — Л., 1986. — С. 5—14.
2. Божко А. П., Сухорукова Т. А., Арчакова Л. И. Стрессорные изменения соотношения площадей или количественного соотношения митохондрий и миофибрилл миокарда и их коррекция тиреоидными гормонами // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1987. — 103, № 1. — С. 26—27.
3. Божко А. П., Солодков А. П. Ауторегуляция и расширительный резерв коронарных сосудов у крыс при ограничении их двигательной активности // Физиол. журн. СССР. — 1989. — 75, № 4. — С. 522—528.

4. Гольдштейн Б. И. С белков // Успехи совр.
5. Меерсон Ф. З. Патология сердца. — М.: М.
6. Новикова Е. Б. Об а 1972. — 58, № 1. — С. 1
7. О влиянии кровоснабж. А. П. Нещерет, № 3. — С. 3—9.
8. Рачев Р. Р., Ещенко Медицина, 1975. — 292
9. Эверли Д., Розенфельд 223 с.
10. Chilian W. Coronary Physiol. — 1987. — 49, 1
11. Elliot R. Stress and clin. res. — 1987. — 19,
12. Muller M., Seitz H. 1 chem. pharmacol. — 19
13. Pfeifer R., Gerlinde K the heart // Biol. cher
14. Suttorp N., Toefer W. glutation redox cycle C780.
15. Weisfeldt M., Shock 1 usage of non working

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

УДК 616—005.1:616.155.394.5:61

Е. В. Скрипка

Изменения активности при усилении и олизосомального а нейтрофилов в ус.

Известно, что в усл. бан лизосом и ферм. ции различных клет. сом в крови приняты развивающейся при в циркулирующих н. онной природы набл. ментативной активно. жимого в кровь путе. самих нейтрофилов. путствует нейтрофил. проявлений стресс-с. нулоцитов и развит. концепции, принадле. лину и глюкокортико. роль в возникновени. ного аппарата разли. гранулоцитопоза гу. тингов, данная концеп. Цель нашей рабо. возможность участия. филов в кровь, в прис.

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 гранулоцитопозитивов, 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 артериальной кровопотери ($M \pm m$)

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_1 — достоверность различий 2-й; P_2 — в 1-й и 3-й группах

рованных нейтрофилов и лизосомального катепсина аскорбиновой кислоты умеренное повышение ($+9,2 \cdot 10^9$ клеток/л, $P < 0,05$) и циркулирующих нейтрофилов ($+0,6 \cdot 10^9$ клеток/л, $P < 0,05$) и циркулирующих нейтрофилов.

Не отражаясь на них при гиповолемической гипотензии мембраны лизосом существенно не только дегрануляции нейтрофилов лизосомального катепсина, нейтрофилии усилением дегрануляции лизацией мембран лизосом активации гранулоцитопоза, нейтрофилии, а гипотензии. 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 $P < 0,001$	76±4,5 $P < 0,001$	106±3,9 $P > 0,05$	117±4,6 $P > 0,5$	—
		2-я	100±1,0	51±1,4 $P < 0,001$	93±1,3 $P < 0,001$	100±1,0 $P > 0,5$	—	—
		3-я	120±3,0	60±2,8 $P < 0,001$	62±8,5 $P < 0,001$	100±4,1 $P < 0,01$	110±3,5 $P < 0,05$	114±2,3 $P > 0,1$
	диастолическое	1-я	94±4,3	57±3,5 $P < 0,001$	67±4,9 $P < 0,001$	93±4,5 $P > 0,5$	94±4,1 $P > 0,5$	—
		2-я	78±1,5	41±1,5 $P < 0,001$	76±1,5 $P > 0,2$	79±2,0 $P > 0,5$	—	—
		3-я	95±4,0	46±2,4 $P < 0,001$	50±5,4 $P < 0,001$	85±5,4 $P > 0,1$	91±8,3 $P > 0,5$	92±5,3 $P > 0,5$
	пульсовое	1-я	23±1,7	15±2,4 $P < 0,02$	9±0,9 $P < 0,001$	12±2,3 $P < 0,01$	24±1,8 $P > 0,5$	—
		2-я	22±1,1	9±0,7 $P < 0,001$	16±1,5 $P < 0,01$	22±1,3 $P > 0,5$	—	—
		3-я	25±2,6	14±1,7 $P < 0,01$	12±4,3 $P < 0,02$	15±2,0 $P < 0,01$	19±6,8 $P > 0,2$	21±4,3 $P > 0,2$
среднединамическое	1-я	102±4,5	62±3,4 $P < 0,001$	71±4,9 $P < 0,001$	98±4,2 $P > 0,5$	102±4,2 $P > 0,5$	—	—
	2-я	85±1,3	44±1,5 $P < 0,001$	82±1,3 $P > 0,1$	85±1,7 $P > 0,5$	—	—	—
	3-я	103±3,5	51±2,4 $P < 0,001$	54±6,1 $P < 0,001$	90±4,8 $P < 0,05$	97±6,2 $P > 0,2$	99±4,1 $P > 0,2$	—
	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	—
				$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,5$	$P_1 > 0,1$ $P_2 > 0,2$	$P_1 < 0,01$ $P_2 > 0,5$	$P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,2$	$P_1 > 0,5$ —

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)

(M±m)				Посл		кровопотери		
Исследуемые клетки	Группа животных	До кровопотери						
			через 3 ч	через 1 сут	через 2 сут	через 3 сут		
Костномозговые гранулоциты, $\times 10^9$ клеток/л								
все								
	1-я	66,2±7,96	-5,5±0,93*	-0,6±3,52	+65,4±6,26*	+41,7±5,47*		
	2-я	65,9±8,26	-2,3±1,41	+14,4±2,71*	+95,6±4,36*	+66,8±2,86*		
	3-я	42,5±3,95	-6,2±2,10*	-1,4±1,02	+2,4±0,61*	-1,3±1,07		
			P ₁ >0,2	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001		
			P ₂ >0,5	P ₂ >0,5	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001		
пролиферирующие								
	1-я	15,4±2,29	+2,0±0,47*	+4,5±1,45*	+23,7±2,12*	+12,6±1,55*		
	2-я	14,3±1,47	+5,1±1,23*	+9,7±1,21*	+31,4±1,74*	+19,7±0,92*		
	3-я	9,2±0,99	+0,6±0,77	+1,6±0,19*	+0,7±0,18*	-0,4±0,23		
			P ₁ <0,02	P ₁ <0,01	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001		
			P ₂ >0,1	P ₂ <0,05	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001		
созревающие								
	1-я	50,8±5,86	-7,5±0,86*	-5,1±2,28*	+41,7±4,80*	+29,1±4,32*		
	2-я	51,6±4,51	-7,4±0,69*	+4,7±1,55*	+64,2±2,97*	+47,1±2,16*		
	3-я	33,3±2,98	-6,8±1,48*	-3,0±0,92*	+1,7±0,49*	-0,9±0,86		
			P ₁ >0,5	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001		
			P ₂ >0,5	P ₂ >0,2	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001		
Нейтрофилы периферической крови абсолютное число, $\times 10^9$ клеток/л								
	1-я	4,8±0,47	+5,6±0,38*	+7,9±1,00*	+8,4±0,91*	+4,6±0,73		
	2-я	5,0±0,31	+6,8±0,35*	+12,0±1,03*	+14,5±0,55*	+9,8±0,61		
	3-я	5,3±0,36	+5,7±0,39*	+4,0±0,62*	+2,5±0,57*	0±0,48		
			P ₁ <0,05	P ₁ <0,01	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001		
			P ₂ >0,5	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001	P ₂ <0,001		
относительное число, %								
	1-я	44±2,4	+20±1,9*	+21±2,9*	+22±2,8*	+14±2,5*		
	2-я	42±2,8	+24±1,8*	+27±2,2*	+29±1,6*	+22±1,2*		
	3-я	44±2,0	+21±2,0*	+14±2,5*	+14±2,5*	+4±2,2		
			P ₁ >0,1	P ₁ >0,05	P ₁ <0,05	P ₁ <0,01		
			P ₂ >0,5	P ₂ >0,05	P ₂ <0,05	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 опосредующими звеньями при стрессе. В также данные о сдвиге гранулоцитопоза, с повышением костного мозга.

Если с этих позиций рассматривать наблюдаемые и после кровопускания доли вероятности укажем, что находятся в лизосомальном активном состоянии лизосомальные факторы продуцируются с

В целом, полученные лизосомальные факторы участвуют в активизации нейтрофилии динамики 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 ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ >0,2
	P ₂ <0,001	P ₂ <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 ₁ <0,01	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ >0,5
5	P ₂ <0,001	P ₂ <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 ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ >0,2
2	P ₂ <0,001	P ₂ <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 ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ >0,5
001	P ₂ <0,001	P ₂ <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 ₁ <0,05	P ₁ <0,01	P ₁ <0,001	P ₁ <0,001	P ₁ >0,5
05	P ₂ <0,05	P ₂ <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 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	$+1,1 \pm 0,08^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+1,3 \pm 0,19^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 > 0,001$	$+0,9 \pm 0,12^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+0,1 \pm 0,06^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
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	$+10 \pm 0,6^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+14 \pm 1,4^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$	$-13 \pm 2,0^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$	$+2 \pm 1,0^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$
лизосомальных катионных белков 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	$+1,2 \pm 0,08^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+1,4 \pm 0,19^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+1,0 \pm 0,14^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+0,1 \pm 0,06^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
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	$+11 \pm 0,7^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+16 \pm 1,4^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$	$+14 \pm 1,9^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$	$+2 \pm 1,1^*$ $P_1 > 0,5$ $P_2 < 0,001$
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	$+0,070 \pm 0,0174^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	$+0,175 \pm 0,0080^*$ $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$	$+0,067 \pm 0,0168^*$ $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$	0 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$

Е. В. Скрипка

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 // С. 61—66.
- Ничого В. Д., Дунаев В. Клетки // Фармакология и
- Панин Л. Е. Биохимический анализ крови.— С. 232 с.
- Скрипка Е. В. Влияние кровяных элементов на нейтрофилы и уро // 29, № 4.— С. 439—443.
- Стекло М. И. Кровь. Косметология 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*	$+0,9 \pm 0,12^*$	$+0,1 \pm 0,06$	—	—	—
11	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,5$
11	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	—	—	—
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*	$-13 \pm 2,0^*$	$+2 \pm 1,0$	—	—	—
11	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,5$
11	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	—	—	—
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*	$+1,0 \pm 0,14^*$	$+0,1 \pm 0,06$	—	—	—
11	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,001$	$P_1 > 0,05$
11	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	—	—	—
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*	$+14 \pm 1,9^*$	$+2 \pm 1,1$	—	—	—
11	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,5$	$P_1 > 0,2$	$P_1 > 0,05$	$P_1 > 0,05$
11	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	—	—	—
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	—	—	—
11	$P_1 < 0,001$	$P_1 < 0,05$	$P_1 < 0,01$	$P_1 < 0,001$	—
11	$P_2 < 0,001$	$P_2 < 0,001$	—	—	—

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 гипопизектомии 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}I через каждый час в течение 10 ч и через 24 ч в конце каждого периода. ^{131}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 кр мени у крыс достове zenки на 32,6 %, ске же концентрация ОИ период наблюдений на углеводов (актив у-глобулинов, мочеви достоверные изменен мышц, альбуминов, гена мышц и активн отмечают изменен сердца, гликогена печ 45-е сутки достовер ния концентрации СБ НИ на 45-е сутки с указывают на опред йода, т. е. на возмо мечалось нами ранее

Результаты иссл тере изменений осно недостатке в рацион лей при развитии йс только во времени из этих изменений (таб

Концентрация Н. таточности ниже, чем ценным питанием (П

Время наступле выраженность связан крыс, а именно при дукции тиреоидных г ходе из тканей в кро ками и кишечником. ционе с недостатком летных мышц и сер, по сравнению с тако и этих тканях в кон НИ и массы крови, что на 15-е сутки при НИ. Это более чем в том русле. Вероятно, концентрации НИ в ПП до (181 ± 9) нмол

Следует обратит печени и почек досто сравнению с таковой сокостабильна на про но, это обусловлено тканях указанных о обеспечивает менее концентрации НИ в 1 бильности концентра

Данные литерату реоидный путь метаби лезы — моноидирован

При длительном (в течение 2,5 мес) ограничении потребления йода у крыс наблюдаются значительные изменения обмена йода, углеводов и белков. Йодная недостаточность, для которой характерны нарушения этих видов обмена веществ и потеря массы тела, проявлялась на 15-е сутки содержания крыс на рационе с недостатком йода. К этому времени у крыс достоверно понижается концентрация НИ в ткани селезенки на 32,6 %, скелетных мышц на 42,8 %, сердца на 52,0 %, а также концентрация ОИ в ткани щитовидной железы на 5,5 %. В этот же период наблюдений отмечены изменения некоторых показателей обмена углеводов (активности альдолазы крови) и белков (концентрация γ -глобулинов, мочевины). Позже, на 25-е сутки опыта, наблюдаются достоверные изменения концентрации СБИ в крови и ткани скелетных мышц, альбуминов, α_1 - и α_2 - и β -глобулинов, остаточного азота, гликогена мышц и активность ЛДГ крови и митохондрий. На 35-е сутки отмечаются изменения концентрации СБИ в тканях почек, печени и сердца, гликогена печени, глюкозы и молочной кислоты в крови и лишь на 45-е сутки достоверно изменяется концентрация НИ в крови. Изменения концентрации СБИ в крови лишь на 25-е сутки, а концентрации НИ на 45-е сутки содержания крыс на рационе с недостатком йода указывают на определенную стабильность этих показателей обмена йода, т. е. на возможность отнесения их к гомеостатическим, что отмечалось нами ранее [4].

Результаты исследования свидетельствуют об одинаковом характере изменений основных показателей обмена йода у крыс при его недостатке в рационе, а именно уменьшении значений этих показателей при развитии йодной недостаточности. Различия заключаются только во времени их проявления (15—45-е сутки) и значительности этих изменений (табл. 1).

Концентрация НИ в крови к 45-м суткам развития йодной недостаточности ниже, чем в этот же период наблюдений опытов с полноценным питанием (ПП) на 20,7 %, а в конце наблюдения — на 53,1 %.

Время наступления изменений концентрации НИ в крови и их выраженность связаны с другими этапами обмена йода в организме крыс, а именно при использовании НИ щитовидной железой для продукции тиреоидных гормонов, депонировании НИ в тканях и его переходе из тканей в кровь, ресинтезе СБИ и, наконец, экскреции НИ почками и кишечником. Так, уже к 15-м суткам содержания крыс на рационе с недостатком йода концентрация НИ в тканях селезенки, скелетных мышц и сердца составляет 67,4; 57,2; 48,0 % соответственно по сравнению с таковой при ПП. Учитывая содержание НИ в крови и этих тканях в контроле, рассчитанное по значениям концентрации НИ и массы крови, селезенки, скелетных мышц и сердца, отмечаем, что на 15-е сутки при йодной недостаточности ткани теряют 7,43 нмоль НИ. Это более чем в три раза превышает его содержание в сосудистом русле. Вероятно, этим можно объяснить некоторое увеличение концентрации НИ в крови на 15-е сутки, а именно от (150 ± 10) при ПП до (181 ± 9) нмоль/л или на 12,1 %.

Следует обратить внимание на то, что концентрация НИ в тканях печени и почек достоверно понижается при йодной недостаточности по сравнению с таковой при ПП лишь на 55-е и 75-е сутки, т. е. она высокостабильна на протяжении большей части опыта (рис. 1). Возможно, это обусловлено интенсивным распадом СБИ в паренхиматозных тканях указанных органов, вследствие чего освобождающийся НИ обеспечивает менее выраженные и позднее наступающие изменения концентрации НИ в тканях, а также способствует поддержанию стабильности концентрации НИ в крови.

Данные литературы свидетельствуют о том, что основной внепеченочный путь метаболизма гормональных продуктов щитовидной железы — моноiodирование, в результате которого образуются биологи-

зме-
[2,
поч-
рга-
дна-
ят в
ения
сос-

риода
тутон
сое-
олько
в фи-

и 75-е
(ОП),
рас-
бел-
азот
актат-
пиро-
Функ-
и вы-
риода.
целяли

Таблица 1. Динамика показателей обмена йода в организме крыс при недостатке йода в рационе

Показатель	t	Продолжительность наблюдений, сут					
		5	25	35	45	55	75
Концентрация йода:							
в крови, нмоль/л	555±14	544±14	483±16*	418±12*	273±10*	233±19*	116±7*
связанный с белком йод	169±14	181±9*	161±7	152±10	134±7*	129±6*	81±5*
неорганический йод							
в щитовидной железе, мкмоль/кг	3865±74	3669±47*	3478±66*	3223±57*	3064±76*	2868±43*	2367±48*
общий йод							
в печени, нмоль/л	473±10	434±10	406±16	344±15*	273±14*	210±9*	147±3*
связанный с белком йод	83±10	85±14	89±11	95±12	76±15	78±10*	64±16
неорганический йод							
в почках, нмоль/кг	307±16	284±16	283±12	254±10*	235±9*	173±13*	150±7*
связанный с белком йод	158±23	189±26	169±13	179±20	151±20	163±19	119±14*
неорганический йод							
в селезенке, нмоль/кг	303±11	297±9*	282±11	245±14*	240±10*	189±17*	139±6*
связанный в белком йод	163±27	94±10*	97±16	92±16	98±19	86±20	61±12
неорганический йод							
в сердце, нмоль/кг	311±13	308±14	279±13	237±5*	195±9*	168±11*	119±6*
связанный с белком йод	155±22	66±12*	52±8*	50±13*	28±8*	25±5*	45±6*
неорганический йод							
в скелетной мышце, нмоль/л	236±15	213±15	210±10*	178±13*	156±9*	132±6*	117±8*
связанный с белком йод	127±22	81±10*	91±16	74±14	78±11	61±10	37±6
неорганический йод							
Экскреция йода, нмоль/сут:							
с мочой	0,73±0,04	0,66±0,03	0,72±0,06	0,61±0,02	0,58±0,03*	0,54±0,03*	0,58±0,04*
связанный с белком йод							
неорганический йод							
с калом	0,18±0,01	0,17±0,01	0,14±0,01*	0,11±0,01*	0,08±0,01*	0,04±0,003*	0,02±0,003*
связанный с белком йод							
неорганический йод	0,06±0,02	0,06±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,02±0,01*	0,01±0,001*	0,01±0,001*

* Здесь и в табл. 2, 3 достоверное различие с показателями в соответствующий период наблюдений при полноценном питании [4].

чески активные гормоны возвращается в кровь, обеспечивая гомеостаз.

Экскреция НИ в крови, лишенная НИ в это время меньше. Мнения о причинности НИ в тканях органов

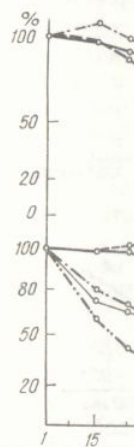


Рис. 1. Изменения концентрации йода (2) и связанного йода почками (4), кишечником (6), концентрация неорганического йода (8) соответственно, почек (8) сердца (10 и 15 соответствует йодной недостаточности).

экскреции в условиях, когда значения коэффициентов составляют +0,96 и -0,96.

Таким образом, предположить, что причиной перехода НИ в крови. На фоне йодной недостаточности НИ в крови. На фоне йодной недостаточности НИ в крови. На фоне йодной недостаточности НИ в крови.

При развитии йодной недостаточности ОИ в тканях. Значение этого показателя (на 5,5%), а также щитовидной железы. Результаты свидетельствуют о снижении щитовидной железы.

¹³¹I показали более высокие значения ¹³¹I щитовидной железы и замедленное его выведение (на 35,4%) введенной дозы.

Высокая корреляция концентрации ОИ в тканях. Количество выражено в процентах, что свидетельствует о причине уменьшения на 24,1%, сопровождающегося снижением на 23,9% и снижением. Более значительны показатели

чески активные гормональные соединения и НИ. В форме йодида он возвращается в кровь и является дополнительным резервом йода, обеспечивая гомеостаз в тиреоидной регуляции [19, 22].

Экскреция НИ достоверно уменьшается, так же как и концентрация НИ в крови, лишь на 45-е сутки опыта, причем почки выводят НИ в это время меньше, чем при ПП на 15,9 %, а кишечник на 75 %. Мнения о причинно-следственных отношениях изменений концентрации НИ в тканях органов и крови, а также концентрации НИ в крови и его

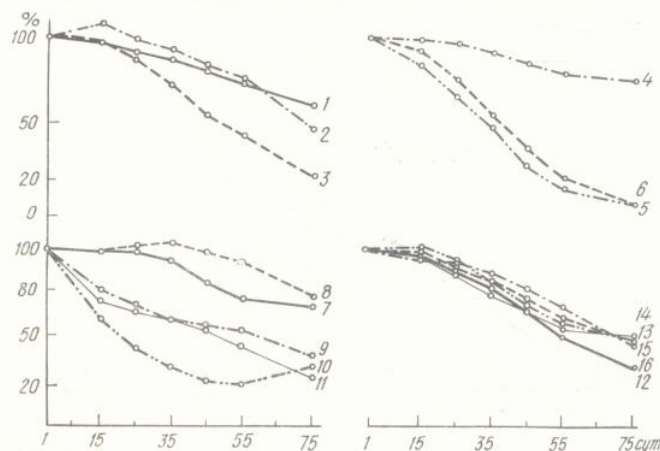


Рис. 1. Изменения концентрации общего йода в щитовидной железе (1), неорганического йода (2) и связанного с белком йода (3) в крови, экскреции неорганического йода почками (4), кишечником (5), экскреции связанного с белком йода кишечником (6), концентрации неорганического йода и связанного с белком тканей печени (7 и 12 соответственно), почек (8 и 13 соответственно), селезенке (9 и 14 соответственно), сердца (10 и 15 соответственно) и скелетных мышц (11 и 16 соответственно) в условиях йодной недостаточности.

экскреции в условиях йодной недостаточности подтверждаются высокими значениями коэффициента корреляции этих изменений, которые составляют $+0,96$ и $+0,75$ соответственно.

Таким образом, анализируя приведенные результаты, можно предположить, что снижение поступления йода в организм является причиной перехода НИ из тканей в кровь, вследствие чего до 45-х суток йодной недостаточности обеспечивается стабильность концентрации НИ в крови. На 45-е сутки уменьшение концентрации НИ в крови обуславливает достоверное снижение интенсивности его выведения почками и кишечником.

При развитии йодной недостаточности прогрессивно уменьшается концентрация ОИ в ткани щитовидной железы (см. табл. 1, рис. 1). Значение этого показателя достоверно уменьшается уже на 15-е сутки опыта (на 5,5 %), а к концу наблюдения концентрация ОИ в ткани щитовидной железы составляет 61,3 % ее значения при ПП. Эти результаты свидетельствуют о снижении функциональной активности щитовидной железы. Дополнительные исследования с использованием ^{131}I показали более позднее наступление максимума поглощения ^{131}I щитовидной железой, а именно через 7 ч, что составляло 41,5 % и замедленное его выведение: через 24 ч ^{131}I в железе оставалось 35,4 % введенной дозы (при ПП соответственно: 2 ч, 25,9 и 7,95 %).

Высокая корреляция изменений концентрации НИ в крови и концентрации ОИ в ткани щитовидной железы ($+0,95$), математическое количественное выражение которой представлено на рис. 2, дает основание предполагать, что уменьшение концентрации НИ в крови является причиной уменьшения содержания ОИ в железе к концу опыта на 24,1 %, сопровождающееся увеличением массы щитовидной железы на 23,9 % и снижением концентрации ОИ в ткани железы на 38,7 %. Более значительны при развитии йодной недостаточности изменения

концентрации СБИ в крови, наступающие раньше, чем изменения концентрации ИИ в крови и почти в один и тот же период с изменением концентрации ОИ в ткани щитовидной железы (см. рис. 1). К концу наблюдения концентрация СБИ в крови составляет лишь 21,2 % контрольных значений. Высокая корреляция изменений концентрации СБИ в крови и концентрации ОИ в ткани щитовидной железы (+0,97)

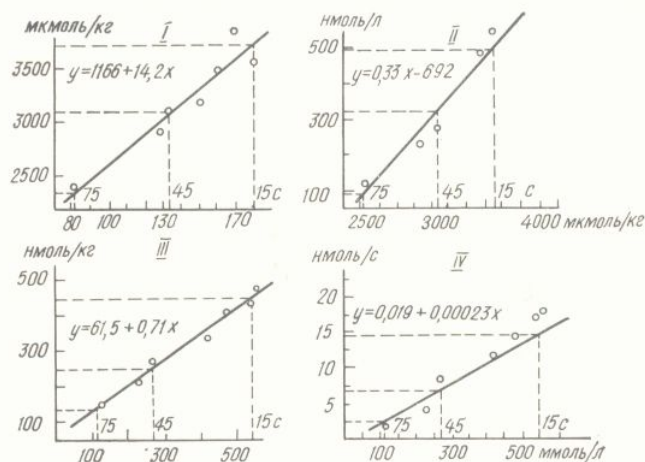


Рис. 2. Зависимость концентрации общего йода (ОИ) в ткани щитовидной железы от концентрации неорганического йода в крови (I), концентрации связанного с белком йода (СБИ) в крови от концентрации ОИ в щитовидной железе (II), концентрации СБИ в ткани печени (III) и экскреции СБИ кишечником (IV) от концентрации СБИ в крови крыс в условиях йодной недостаточности.

указывает на причинно-следственные отношения между этими показателями, а именно на четко выраженную зависимость продукции СБИ от концентрации ОИ в ткани железы (см. рис. 2).

Естественной представляется связь изменений концентрации СБИ в крови с изменениями его концентрации в тканях (см. рис. 1). Так как кровь и межклеточная жидкость тканей являются по сути двумя фазами внеклеточного пространства организма, разграниченными гистогематическим барьером, аналогичный характер изменений этих показателей вполне объясним. Правда, выраженность изменений концентрации СБИ в тканях при содержании крыс на рационе с недостатком йода неодинакова. Если концентрация СБИ в крови к 75-м суткам йодной недостаточности ниже, чем при ПП, на 78,8 %, то в тканях этот показатель уменьшается в меньшей мере, а именно на 66,3 % в ткани печени, на 61,1 % — сердца, на 54,4 % — селезенки, на 52,6 % — почек, на 51,4 % — скелетных мышц (см. рис. 1).

Экскреция СБИ кишечником через 2,5 мес йодной недостаточности составляет лишь 5,6 % контроля, причем изменения экскреции при развитии дефицита йода высоко коррелируют с изменениями концентрации СБИ в крови (см. рис. 2).

Таким образом, ограничение потребления крысами йода приводит к существенному снижению уровня обмена йода в организме. Изменения показателей обмена йода при этом односторонне направлены, однако их уменьшение далеко неодинаково. К 75-м суткам менее значительно (на 24,1 %) уменьшается содержание йода в щитовидной железе, более значительно — его экскреция кишечником и почками, что представляется вполне логичным, направленным на сохранение стабильности основных звеньев обмена йода.

Установленная в условиях йодной недостаточности корреляция показателей обмена йода (см. рис. 2) позволяет представить следующую схему причинно-следственных отношений основных звеньев йода у крыс: ограничение потребления йода крысами — уменьшение концен-

трации ИИ в крови, в из тканей в кровь, — у лезе — увеличение мас трации ОИ в СБИ — у нях — уменьшение инте

Приведенное при чмена йода при йодной держание относительно ви, т. е. на обеспечени изменений основных п ничении потребления i ния обмена йода у к на показателя обмена

Из показателей с ограничения потребле (на 6,6 %) активность ность этого фермента е шается активность ЛД к концу наблюдения кс венно. На 25-е сутки к шается на 16,7 %, на уменьшается на 22,8 % 75-м суткам эти показ ветственно. В этот же а к 75-м суткам более в крови пировиноградн

Наиболее устойчи условиях оказалась к верные изменения ко Р < 0,001), а к конц чения на 52,9 %.

Значительны при обмена белков у крыс. на 75-е сутки снижае же сроки на 10,5 % и трация альбуминов. К ки снижается на 9,0; 27,5 % соответственно. оборот, повышается, п сутки опыта (13,0 %), на 55—75-е сутки зна ся от контрольных. Кс 15-е сутки на 8,3 % (Р ция остаточного азота (Р < 0,05) и на 75-е с

Как следствие изм дефицита йода в орг органов. Потеря масс ки, печени — на 25-е с массы тела крыс — на селезенки составляет , при ПП, масса поч Масса тела уменьшили

Анализ полученн татов позволил установ лей обмена углеводов, нием концентрации С ний концентрации СБ ция альбуминов, оста ции гликогена в ткани между значениями кон

трации НИ в крови, в определенной мере балансируемое переходом НИ из тканей в кровь, — уменьшение содержания ОИ в щитовидной железе — увеличение массы щитовидной железы — уменьшение концентрации ОИ в СБИ — уменьшение концентрации СБИ в крови и тканях — уменьшение интенсивности экскреции йода.

Приведенное причинно-следственное отношение показателей обмена йода при йодной недостаточности направлено на возможное поддержание относительной стабильности концентрации НИ и СБИ в крови, т. е. на обеспечение менее значительных и в более поздние сроки изменений основных показателей обмена йода в организме при ограничении потребления йода животными. Изменения, а точнее нарушения обмена йода у крыс в этих условиях существенно отражаются на показателях обмена углеводов и белков (табл. 2 и 3).

Из показателей обмена углеводов ранее других (на 15-е сутки ограничения потребления крысами йода) достоверно увеличивается (на 6,6 %) активность альдолазы крови. На 75-е сутки опыта активность этого фермента возрастает на 52,1 %. Позже на 25-е сутки повышается активность ЛДГ крови и митохондрий печени, превышающая к концу наблюдения контрольные значения на 19,9 и 29,0 % соответственно. На 25-е сутки концентрация гликогена в мышечной ткани уменьшается на 16,7 %, на 35-е сутки этот показатель в ткани печени уменьшается на 22,8 %, а концентрация глюкозы в крови на 9,3 %. К 75-м суткам эти показатели уменьшаются на 58,3; 59,3 и 16,0 % соответственно. В этот же период опыта (25-е сутки) на 4,6 % ($P < 0,05$), а к 75-м суткам более чем вдвое (214,4 %) повышается концентрация в крови пировиноградной кислоты.

Наиболее устойчивым показателем обмена углеводов в этих условиях оказалась концентрация в крови молочной кислоты, достоверные изменения которой отмечены лишь на 45-е сутки (+6,3 %, $P < 0,001$), а к концу наблюдений превышающие контрольные значения на 52,9 %.

Значительны при йодной недостаточности изменения показателей обмена белков у крыс. На 6,5 % ($P < 0,001$) на 25-е сутки и на 39,2 % на 75-е сутки снижается концентрация общего белка в крови, в эти же сроки на 10,5 % и 52,9 % соответственно уменьшается концентрация альбуминов. Концентрация α_1 -, α_2 - и β -глобулинов на 25-е сутки снижается на 9,0; 8,1 и 7,8 %, а на 75-е сутки — на 37,5; 31,4 и 27,5 % соответственно. В то же время концентрация γ -глобулинов, наоборот, повышается, причем это повышение, наблюдаемое уже на 15-е сутки опыта (13,0 %), наиболее выражено на 35-е сутки (16,1 %), а на 55—75-е сутки значения этого показателя достоверно не отличаются от контрольных. Концентрация мочевины в крови уменьшается на 15-е сутки на 8,3 % ($P < 0,05$) и на 75-е сутки на 55,6 %, а концентрация остаточного азота, наоборот, повышается на 25-е сутки на 2,6 % ($P < 0,05$) и на 75-е сутки на 37,3 %.

Как следствие изменений обменных процессов у крыс в условиях дефицита йода в организме значительно уменьшается масса тела и органов. Потеря массы почек при этом наблюдается уже на 15-е сутки, печени — на 25-е сутки, сердца и селезенки — на 35-е сутки, а массы тела крыс — на 25-е сутки опыта. К концу наблюдений масса селезенки составляет лишь 33,0 % по сравнению с этим же периодом при ПП, масса почек — 54,8 %, печени — 61,5 %, сердца — 64,0 %. Масса тела уменьшилась на 59,7 %.

Анализ полученных в опытах с йодной недостаточностью результатов позволил установить высокую корреляцию изменений показателей обмена углеводов, белков и массы органов и тела крыс с изменением концентрации СБИ в крови. Коэффициенты корреляции изменений концентрации СБИ в крови и таких показателей, как концентрация альбуминов, остаточного азота, активности альдолазы, концентрации гликогена в ткани печени близки к 1,0. Количественные отношения между значениями концентрации СБИ в крови животных и значениями

Таблица 2. Динамика показателей обмена углеводов в организме крыс при недостатке в рационе йода

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут									
	1	15	25	35	45	55	75			
Концентрация: гликогена, ммоль/кг в печени	390±4	386±4	373±3	298±4*	224±2*	200±3*	156±2*			
в мышцах	57,9±2,5	55,1±2,0	48,8±2,2*	41,1±2,6*	34,5±2,8*	29,3±2,5*	24,9±2,3*			
глюкозы, ммоль/л в крови	5,77±0,11	5,47±0,03	5,63±0,10	5,19±0,10*	5,13±0,09*	4,96±0,05*	5,11±0,10*			
пировиноградной кислоты, ммоль/л в крови	192±4	195±2	204±3*	227±2*	241±7*	343±7*	416±9*			
молочной кислоты, ммоль/л в крови	2,37±0,03	2,39±0,03	2,27±0,04	2,38±0,03	2,52±0,03*	3,11±0,04*	3,41±0,06*			
Активность, ед. активности: альдолазы в крови	13,9±0,3	14,5±0,1*	15,2±0,2*	17,1±0,2*	17,7±0,2*	19,0±0,2*	21,3±0,3*			
лактадегидрогеназы в печени	1052±5	1061±4	1075±4*	1130±8*	1152±7*	1206±7*	1367±13*			
в крови	294±8	295±4	311±4*	321±5*	329±5*	348±4*	362±4*			

Таблица 3. Динамика показателей обмена белков в крови крыс при недостатке йода в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут									
	1	15	25	35	45	55	75			
Концентрация, ммоль/л: общих белков	722±10	729±7	684±7*	652±7*	545±7*	504±9*	456±10*			
альбуминов	409±7	407±4	371±4*	339±4*	272±4*	240±4*	203±4*			
α ₁ -глобулинов	42,0±0,2	42,0±0,5	39,1±0,4*	39,1±0,8*	30,4±0,4*	29,0±0,5*	29,0±1,0*			
α ₂ -глобулинов	71,0±1,3	71,0±0,9	66,6±0,7*	66,6±2,1*	55,1±0,9*	55,1±1,2*	53,6±1,4*			
β-глобулинов	86,9±1,7	86,9±1,0	85,4±1,4*	81,1±1,0*	71,0±0,8*	65,2±1,1*	60,9±1,7*			
γ-глобулинов	113±1,4	122±1,9*	122±1,1*	126±2,0*	116±1,7*	114±2,2*	110±2,8*			
Концентрация, ммоль/л: мочевины	4,16±0,09	3,76±0,07*	3,76±0,11*	3,49±0,05*	3,27±0,36*	2,98±0,08*	2,28±0,07*			
остаточного азота	35,0±0,3	34,8±0,1	35,5±0,2*	39,0±0,2*	40,9±0,2*	43,0±0,1*	49,7±0,1*			

указанных выше показаны в виде соотношений рис. 3 и 4.

Результаты проведения экспериментов о характере изменений у крыс при его дефиците

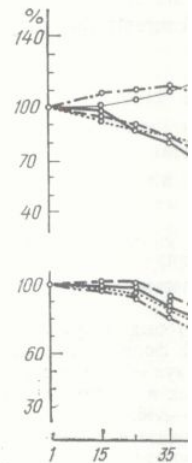


Рис. 3. Изменения концентрации мочевины (4), остаточного азота (7), активности альдолазы (I) и молочной (11) кислот, молочной (16) у крыс в условиях



Рис. 4. Зависимость концентрации альдолазы (III) и концентрации мочевины (IV) в крови.

ные отношения между показателями СБИ в крови. Аналогичные зависимости составлены для тиреоидных гормонов в крови.

указанных выше показателей в тканях исследуемых органов представлены в виде соответствующих регрессионных зависимостей на рис. 3 и 4.

Результаты проведенного исследования позволили получить представление о характере изменений обмена йода, белков и углеводов у крыс при его дефиците в организме, определить причинно-следствен-

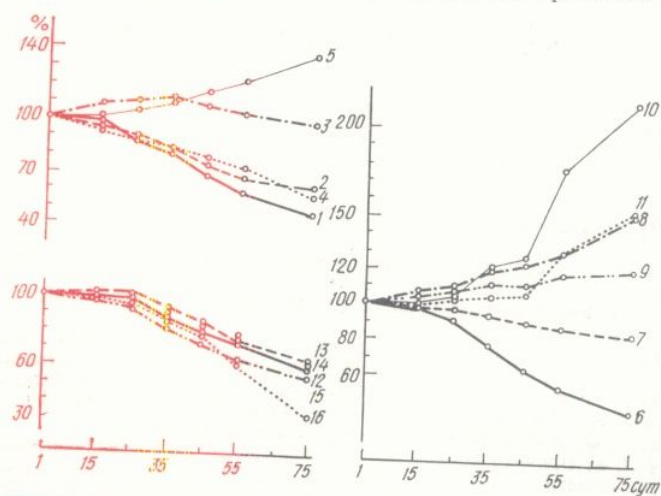


Рис. 3. Изменения концентрации альбуминов (1), α_1 -глобулинов (2), γ -глобулинов (3), мочевины (4), остаточного азота (5) в крови, гликогена в ткани печени (6), глюкозы (7), активности альдолазы (8), ЛДГ крови (9), концентрации пирувиноградной (10) и молочной (11) кислот, массы тела (12), сердца (13), печени (14), почек (15) и селезенки (16) у крыс в условиях йодной недостаточности.

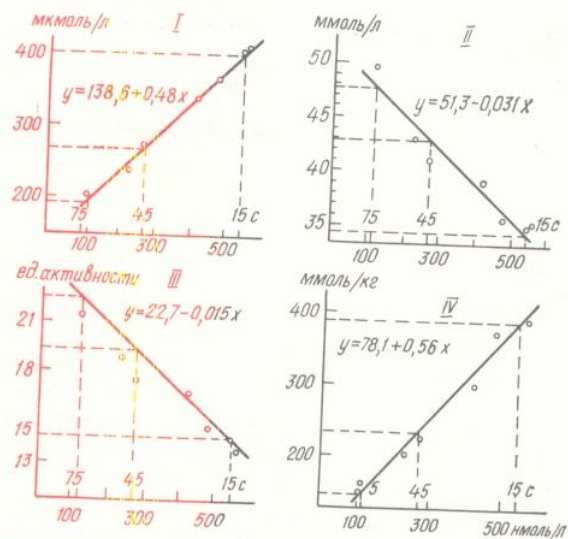


Рис. 4. Зависимость концентрации альбуминов (I), остаточного азота (II), активности альдолазы (III) и концентрации гликогена в ткани печени от концентрации СБИ в крови.

ные отношения между основными звеньями обмена йода и установить зависимость показателей обмена белков и углеводов от концентрации СБИ в крови. Аналогичность изменений концентраций СБИ и тиреоидных гормонов в крови [3, 7 и др.] дает основание считать, что наблюдается зависимость состояния обмена белков и углеводов от концентрации тиреоидных гормонов в крови и тканях.

METABOLISM OF IODINE, CARBOHYDRATES AND PROTEINS
IN RATS WITH IODINE DEFICIENCY IN THE RATION

Significant changes in the iodine, carbohydrate and protein metabolism are observed under conditions of prolonged iodine deficiency in the rat ration. The reason-consequent correlations between the main links of iodine metabolism are shown. Indices of protein and carbohydrate metabolism are stated to depend on the concentration of protein-bound iodine in blood.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko
University, Ministry of Higher and Secondary
Special Education of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаскин П. М. Метод определения пировиноградной кислоты в крови, модификация метода Умбрайта // Лаб. дело.— 1976.— № 8.— С. 497.
2. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека.— М.: Высш. школа, 1960.— 542 с.
3. Демко Е. Б. Влияние нарушенного соотношения некоторых микроэлементов (йода, меди, кобальта и марганца) на щитовидную железу на фоне оптимального и несбалансированного питания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Смоленск, 1972.— 36 с.
4. Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В. Обмен йода в органах и тканях белых крыс в период роста // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 3.— С. 332—336.
5. Замарин Л. Г. Влияние йодной недостаточности на показатели белкового, углеводного и витаминно-минерального обмена у крупного рогатого скота // Эндемические болезни и микроэлементы: Материалы 2-й зонал. науч. конф. Поволжья и Приуралья.— Казань, 1977.— С. 116—118.
6. Ильин Л. А., Архангельская Г. В., Константинов Ю. О., Мехтарев И. А. Радиоактивный йод в проблеме радиационной безопасности.— М.: Атомиздат, 1972.— 270 с.
7. Каргер М. И. Содержание йода в организме животных / Тр. биогеохимической лаборатории.— 1944.— 7.— С. 38.
8. Карпинец Р. И. Возрастные особенности функционального состояния щитовидной железы, белкового, аминокислотного и минерального обмена у крупного рогатого скота с различной йодной обеспеченностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Львов, 1970.— 23 с.
9. Клячко В. Р. Об углеводном обмене у больных гипотиреозом при лечении их трийодтиронином // Пробл. эндокринологии и гормонотерапии.— 1966.— 12, № 6.— С. 36—39.
10. Ковальский В. В. Биологическая роль йода // Биологическая роль йода.— М.: Колос, 1972.— с. 3—32.
11. Колб В. Г., Камышиников В. С. Определение сахара в крови и моче по цветной реакции с орто-толуолидином // Клиническая биохимия.— Минск, 1976.— С. 114—117.
12. Колб В. Г., Камышиников В. С. Определение общего белка сыворотки крови по биуретовой реакции // Там же.— С. 7—9.
13. Коломийцева М. Г., Габович Р. Д. Микроэлементы в медицине.— М.: Медицина, 1970.— 288 с.
14. Ларский Э. Г., Рубин В. И., Солун Н. С. Определение остаточного азота по методу Аселя в модификации Культюгина и Губарева // Биохимические методы исследования в клинике.— Саратов, 1968.— С. 94—95.
15. Левицкий Э. А. Профилактика нарушений азотистого обмена при микроэлементной недостаточности у коров в зоне полесья УССР: Автореф. дис. ... канд. вет. наук.— Киев, 1984.— 28 с.
16. Москалев Ю. И. Минеральный обмен.— М.: Медицина, 1985.— 227 с.
17. Новиков Г. В., Закирничная П. А. Уровень белковсвязанного йода сыворотки крови животных при содержании их на естественном и синтетическом рационах // Вопр. питания, 1970.— № 1.— С. 39—43.
18. Онокеев А. А. Влияние йода и кобальта на белково-аминокислотный обмен при йодной недостаточности коров // Эндемические болезни и микроэлементы: Материалы 2-й зонал. науч. конф. Поволжья и Приуралья.— Казань, 1977.— С. 116—119.
19. Туракулов Я. Х., Ташкоджаева Т. П., Буриханов Р. Б. и др. Внутритиреоидное дейодирование тироксина: влияние тиреотропного гормона и денервация щитовидной железы // Пробл. эндокринологии.— 1986.— 32, № 5.— С. 78—85.
20. Хакимова А. М., Юнусова А. Н. Эндемический зоб и его профилактика.— Казань: Татар. кн. изд-во, 1979.— 79 с.
21. Hamilton J. G., Soley M. H. Studies in iodine metabolism by the use of a new radioactive isotope of iodine // Amer. J. Physiol.— 1953.— 127.— P. 557.
22. Meinhold H. Peripherer Stoff-echsel der Schilddrüsen hormone // STH-Ber. Inst. Strahlenhyg. Bundesgesundheitsamt.— 1983.— N 5.— P. 15—27.

Ин-т физиологии Киев. ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 22.09.88

Обмен йода, углеводов
при дефиците в органи

Актуальность изучения р человека и животных наход бенностями тех или иных тропогенными загрязнени: частности, к Ульяновской точное содержание в почв 15, 17], низкое содержани ствие, в организме крупн дефицита микроэлементов сов, развитие и характер необходимым для разраб лечебных мероприятий.

Вместе с тем результ ных обмену йода в органи роли в этом обмене микро 12, 16, 24], зависимости с печения животных йодом, 22, 23, 25], носят в основн не позволяя представить и многозвеньевой картине и ганизме микроэлементов.

Цель нашей работы — при недостаточности в раи этом предусматривалось и телей обмена йода, обус тью, зависимости состояни казателей обмена йода, а каждого из микроэлемент обменных процессов. Ранн белков при полноценном рационе йода [9].

Методика

Эксперименты выполнены на 15 ном рационе в течение 2,5 мес, меди и кобальта. Крысы получ в органических компонентах пи 0,0018 мг в сутки из расчета на

Кровь и ткань для исслед Концентрацию общего йода (Ю да (НИ) определяли по описанны ния этих фракций йода в сосуди ляли показатели белково-азотис ций, мочевины, остаточного аз глюкозы, активность альдолазы печени, концентрацию пировиног цах исследовали концентрацию лезы оценивали по интенсивнос течение 10 ч и через 24 ч в кон в область бедра. Определяли м Статистическую обработку резуз электронно-вычислительной маши

Обмен йода, углеводов и белков у крыс при дефиците в организме йода, меди, кобальта

Актуальность изучения роли микроэлементов в жизнедеятельности человека и животных находится в прямой связи с геохимическими особенностями тех или иных регионов, а в последние десятилетия с антропогенными загрязнениями окружающей среды. Первое отосится, в частности, к Ульяновской области, для которой характерно недостаточное содержание в почве и растениях меди, йода и кобальта [5, 11, 15, 17], низкое содержание йода в водоемных источниках, кормах и, как следствие, в организме крупного рогатого скота [21]. Изучение влияния дефицита микроэлементов в организме на состояние обменных процессов, развитие и характер патологических изменений в нем является необходимым для разработки соответствующих профилактических и лечебных мероприятий.

Вместе с тем результаты большого числа исследований, посвященных обмену йода в организме человека и животных [2, 4, 6, 7, 12, 26], роли в этом обмене микроэлементов, в частности меди и кобальта [1, 12, 16, 24], зависимости состояния обмена углеводов и белков от обеспечения животных йодом, медью и кобальтом [2, 10, 13, 14, 18—20, 22, 23, 25], носят в основном констатирующий, описательный характер, не позволяя представить причинно-следственные отношения в сложной, многозвеньевой картине изменений, происходящих при дефиците в организме микроэлементов.

Цель нашей работы — изучение обмена йода, углеводов и белков при недостаточности в рационе животных йода, меди и кобальта. При этом предусматривалось выяснение связи изменений основных показателей обмена йода, обусловленных микроэлементной недостаточностью, зависимости состояния обмена углеводов и белков от уровня показателей обмена йода, а также определение значимости дефицита каждого из микроэлементов (I, Cu, Co) в наблюдаемых изменениях обменных процессов. Ранее мы исследовали обмен йода, углеводов и белков при полноценном питании крыс [8] и при недостатке в их рационе йода [9].

Методика

Эксперименты выполнены на 156 крысах-самцах. Животных содержали на искусственном рационе в течение 2,5 мес, из солевой смеси которой были исключены соли йода, меди и кобальта. Крысы получали эти микроэлементы только за счет их содержания в органических компонентах питания: йода — 0,002 мг, меди — 0,025 мг и кобальта — 0,0018 мг в сутки из расчета на одну крысу.

Кровь и ткань для исследования брали на 1-, 15-, 25-, 35-, 45-, 55- и 75-е сутки. Концентрацию общего йода (ГЮ), связанного с белком йода (СБИ) и неорганического йода (НИ) определяли по описанным ранее методам [8] с последующим расчетом содержания этих фракций йода в сосудистом русле, органе и мышце. В сыворотке крови определяли показатели белково-азотистого обмена: концентрацию общего белка и его фракций, мочевины, остаточного азота и показатели углеводного обмена: концентрацию глюкозы, активность альдозы и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови и митохондрий печени, концентрацию пировиноградной, молочной кислот. В печени и скелетных мышцах исследовали концентрацию гликогена. Функциональное состояние щитовидной железы оценивали по интенсивности поглощения и выведения ^{131}I через каждый час в течение 10 ч и через 24 ч в конце каждого периода. ^{131}I (1 мкКи) вводили подкожно в область бедра. Определяли массу тела и органов животных, а также мочи и кала. Статистическую обработку результатов проводили по методу Урбах с использованием электронно-вычислительной машины «Каири-К».

Результаты и их обсуждение

Содержание животных на рационе с незначительным количеством йода, меди и кобальта привело к прогрессирующему уменьшению количества последних в организме животных, о чем, в частности, свидетельствовало уменьшение в ткани печени крыс к концу наблюдения кобальта на 61,4 %, йода — на 67,2 %, меди — на 94,4 %.

Ограниченное обеспечение организма микроэлементами привело к значительным изменениям показателей обмена йода, углеводов и белков, мера которых зависела от продолжительности содержания животных на рационе с недостатком йода, меди и кобальта.

Общая микроэлементная недостаточность (ОМН), о которой судили по изменениям показателей названных видов обмена, проявлялась у крыс на 15-е сутки наблюдений. К этому времени отмечались достоверные изменения показателей обмена йода (концентрации неорганического йода в тканях скелетных мышц, селезенки, сердца), обмена углеводов (концентрации гликогена в ткани печени, активности альдолазы и ЛДГ крови) и обмена белков (концентрации α_2 -глобулинов, мочевины).

К специфическим нарушениям при ОМН следует отнести изменения показателей обмена йода в организме крыс (табл. 1) и в первую очередь показателей обмена НИ. Ранее других, как уже указывалось, и более значительно изменяется при ОМН концентрация НИ в тканях животных. Так, данный показатель в сердце, селезенке, скелетных мышцах на 15-е сутки опыта ниже, чем в этот период контрольных исследований, на 41,3; 63,6 и 64,1 %, а к концу наблюдений — на 79,0; 81,0 и 79,3 % соответственно. На 45-е сутки опыта в условиях ОМН снижается концентрация НИ в крови на 23,2 %, интенсивность выведения НИ почками — на 14,0 %, а кишечником — на 80,0 %. К концу исследования изменения выведения НИ усиливаются до 56,4; 37,2 и 99,4 % соответственно.

Более стабильна концентрация НИ в ткани печени и почек. Так, этот показатель в печени достоверно снижается лишь на 55-е сутки, а в почках — на 75-е сутки ОМН, правда, эти изменения довольно значительны (на 53,3 и 37,2 % соответственно).

Достоверные изменения показателей СБИ при ОМН: его концентрация в тканях скелетных мышц и печени уменьшается на 7,6 и 15,6 % соответственно, а интенсивность его экскреции кишечником снижается на 35,3 % на 25-е сутки. К 35-м суткам уменьшается концентрация СБИ в ткани почек на 13,4 %, в ткани селезенки — на 16,8 %, в ткани сердца — на 20,8 % и в крови — на 27,4 %.

На 15-е сутки наблюдений концентрация ОИ в ткани щитовидной железы на 13,7 % ниже, чем в контрольных опытах, масса железы при этом увеличивается на 7,9 %. К концу опыта концентрация ОИ в ткани железы ниже, чем в контроле на 54,6 %, а масса увеличена на 43,3 %. Максимум поглощения ^{131}I в этот период наблюдается через 9 ч и составляет 52,7 % (у крыс, содержащихся на полноценном рационе — через 2 ч). Эти результаты свидетельствуют о снижении функциональной активности щитовидной железы в условиях ОМН: на 75-е сутки опыта концентрация СБИ в крови снижается на 82,7 %, в тканях — на 63,1—72,4 %, а экскреция СБИ кишечником незначительна и составляет лишь 1,4 %.

Графическое представление результатов этой серии опытов (рис. 1) свидетельствует об аналогичном характере динамики основных показателей обмена йода у крыс при ОМН. Различия заключаются в том, что уменьшение значений исследуемых показателей наступает в разные сроки содержания животных на рационе с недостатком микроэлементов, а также в неодинаковом их уменьшении, а именно от 37,2 % (концентрация НИ в ткани почек) до 98,6 % (экскреция СБИ кишечником).

Вполне естественна в связи с этим высокая корреляция изменений показателей обмена йода при ОМН (рис. 2). Корреляционно-регрес-

Таблица 1. Динамика показателей обмена йода в организме крыс при недостатке йода, меди и кобальта в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут						
	1	15	25	35	45	55	75
Концентрация йода: в крови, нмоль/л	559 ± 14	557 ± 13	491 ± 16*	403 ± 12*	260 ± 13*	186 ± 11*	95 ± 6*

Таблица 1. Динамика показателей обмена йода в организме крыс при недостатке йода, меди и кобальта в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут						
	1	15	25	35	45	55	75
Концентрация йода:							
в крови, нмоль/л							
связанный с белком йод	559±14	557±13	491±16*	403±12*	260±13*	186±11*	95±6*
неорганический йод	169±14	164±10	171±12	145±11	129±7*	90±6*	76±4*
в цитовидной железе, мкмоль/кг							
общий йод	3865±74	3784±62	3567±62*	3202±47*	2893±55*	2432±55*	1755±70*
в печени, нмоль/кг							
связанный с белком йод	473±18	441±19	368±15*	316±12*	242±8*	207±11*	137±6*
неорганический йод	83±10	89±12	85±14	92±16	90±13	56±20*	45±7*
в почках, нмоль/кг							
связанный с белком йод	307±16	300±13	280±14	272±7*	223±71*	170±11*	114±7*
неорганический йод	158±23	196±13	158±18	156±20	140±14	148±14	102±12*
в селезенке, нмоль/кг							
связанный с белком йод	303±11	213±7	270±13	232±10*	227±10*	189±11*	85±9*
неорганический йод	163±27	51±13*	49±9*	56±10*	51±13*	39±6*	29±2*
в сердце, нмоль/кг							
связанный с белком йод	311±13	280±22	257±14	225±6*	187±9*	160±10*	86±8*
неорганический йод	155±22	81±62	68±17*	50±8*	53±13*	34±5*	29±5*
в скелетной мышце, нмоль/кг							
связанный с белком йод	236±25	213±7	218±6*	176±12*	158±6*	146±7*	80±4*
неорганический йод	127±22	51±13*	42±9*	40±6*	53±10*	42±7*	28±3*
Экскреция йода, нмоль/сут:							
с мочой							
с калом							
неорганический йод	0,73±0,04	0,69±0,03	0,79±0,05	0,63±0,03	0,60±0,03*	0,53±0,03*	0,47±0,03*
связанный с белком йод	0,18±0,01	0,17±0,01	0,11±0,01*	0,09±0,01*	0,06±0,01*	0,02±0,01*	0,005±0,001*

* Здесь и в табл. 2, 3 достоверность различий при сопоставлении с соответствующими периодами контрольных опытов [8].

сионный анализ этих связей указывает на следующие возможные причинно-следственные отношения между основными звеньями обмена йода у крыс в условиях ОМН. Недостаточное обеспечение животных микроэлементами приводит к понижению концентрации НИ в крови, коррелирующей с уменьшением содержания НИ в тканях печени, почек, сердца, селезенки (рис. 2, а) и с понижением интенсивности экскреции НИ с мочой и калом (рис. 2, б). Определенные коррективы значения концентраций НИ в крови должна вносить дейодизация ти-

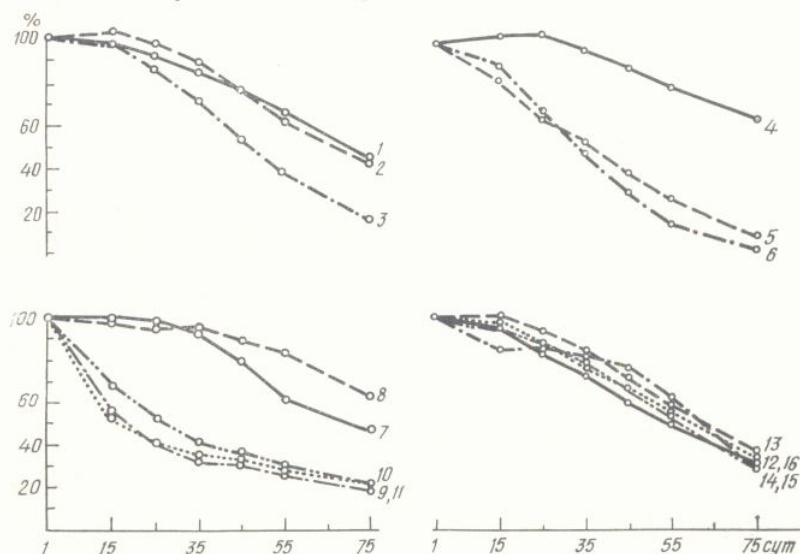


Рис. 1. Изменения концентрации общего йода (ОИ) в щитовидной железе (1), неорганического йода (НИ; 2) и связанного с белком йода (СБИ; 3), экскреции НИ почками (4), кишечником (5), экскреции СБИ кишечником (6), концентрации НИ и СБИ в ткани печени (7 и 12 соответственно), почек (8, 13 соответственно), селезенки (9 и 14 соответственно), сердца (10 и 15 соответственно) и скелетных мышц (11 и 16 соответственно) в условиях недостатка в рационе крыс йода, меди и кобальта.

реоидных гормонов в тканях. Основной внегормональный путь метаболизма гормональных продуктов щитовидной железы — монойодирование, обуславливающее образование биологически активных гормональных соединений и НИ. Йод в форме йодида возвращается в кровь и является дополнительным резервом этого элемента, обеспечивая гомеостаз в тиреоидной регуляции [26, 28].

В прямой зависимости от концентрации НИ в крови находится содержание ОИ в щитовидной железе (рис. 2, в). Концентрация ОИ в ткани щитовидной железы, понижение которой при ОМН зависит от уменьшения содержания в железе ОИ и от увеличения в этих условиях массы железы, определяет интенсивность продукции этой железой СБИ и, как следствие, концентрацию этой фракции йода в крови (рис. 2, е). В прямой зависимости от концентрации СБИ крови находится содержание СБИ в тканях (рис. 2, д) и, как следствие изменений при ОМН этого показателя и массы тканей, концентрация СБИ в тканях. Подтверждением логичности представленной схемы обмена йода у крыс являются высокие (0,965—0,990) коэффициенты корреляции и четко выраженная регрессионная зависимость обнаруженных при ОМН показателей обмена йода (см. рис. 2).

Существенно изменяются при недостаточном обеспечении животных йодом, медью и кобальтом показатели обмена углеводов и белков (табл. 2 и 3). Так, на 15-е сутки опыта, в котором крысы получали рацион с недостатком микроэлементов, активность альдолазы и ЛДГ крови, а также концентрация глюкозы достоверно выше, а концентрация гликогена печени ниже, чем в контрольных опытах. Позже, на 25-е

Таблица 2. Динамика показателей обмена углеводов в организме крыс при недостатке йода, меди и кобальта в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут						
	1	2	3	4	5	6	7
Концентрация: гликогена, ммоль/кг в печени	390±4	382±4	343±4*	255±3*	194±4*	130±4*	63±3*
в мышцах	57,9±2,5	55,3±2,3	51,6±1,8	42,8±2,1*	32,4±2,2*	27,7±1,9*	17,8±1,0*
глюкозы, ммоль/л в крови	5,77±0,11	6,07±0,10*	6,41±0,09*	7,01±0,07*	7,44±0,06*	7,94±0,10*	8,64±0,1*

Таблица 2. Динамика показателей обмена углеводов в организме крыс при недостатке йода, меди и кобальта в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут						
	1	2	3	4	5	6	7
Концентрация: гликогена, ммоль/кг в печени	390±4	382±4	343±4*	255±3*	194±4*	130±4*	63±3*
в мышцах	57,9±2,5	55,3±2,3	51,6±1,8	42,8±2,1*	32,4±2,2*	27,7±1,9*	17,8±1,0*
глюкозы, ммоль/л в крови	5,77±0,11	6,07±0,10*	6,41±0,09*	7,01±0,07*	7,44±0,06*	7,94±0,10*	8,64±0,1*
пировиноградной кислоты, ммоль/л в крови	192±4	192±2	276±3*	352±8*	399±8*	467±7*	630±14*
молочной кислоты, ммоль/л в крови	2,37±0,03	2,41±0,02	2,68±0,03*	2,85±0,05	3,13±0,03	3,91±0,06	5,47±0,09
Активность, ед. активности: альдозазы в крови	13,9±0,3	14,9±0,1*	16,8±0,3*	18,6±0,2*	19,3±0,3*	21,8±0,3*	26,6±0,2*
лактатдегидрогеназы в печени	1052±5	1065±4	1104±6*	1167±8*	1205±5*	1326±11*	1515±3*
в крови	294±8	301±5*	323±6*	344±3*	354±5*	377±6*	469±2*

Таблица 3. Динамика показателей обмена белков в крови крыс при недостатке йода, меди и кобальта в рационе

Показатель	Продолжительность наблюдений, сут						
	1	15	25	35	45	55	75
Концентрация, мкмоль/л: общих белков	722±10	704±9*	664±10*	578±7*	554±10*	482±9*	401±8*
α ₁ -глобулинов	409±7	397±6	359±6*	285±4*	246±4*	187±4*	117±3*
α ₂ -глобулинов	42,0±0,2	42,0±1,0	39,1±1,1*	36,2±0,9*	33,3±0,6*	30,4±0,6*	27,5±0,6*
β-глобулинов	71,0±1,3	68,1±1,1	71,0±1,4	58,0±1,4*	65,2±2,0*	55,1±1,4*	53,1±1,4*
γ-глобулинов	86,9±1,7	88,4±1,5	86,9±1,0*	78,2±1,3*	79,7±1,2*	76,8±1,4*	75,4±1,9*
мочевинны	113,0±1,4	108,7±1,4	107,2±1,7	120,3±1,9*	129,0±2,6*	113,3±2,0*	127,5±2,6*
остаточного азота	4,16±0,01	3,49±0,11*	3,31±0,09*	3,08±0,09*	2,53±0,09*	2,30±0,10*	2,11±0,08*
	35,0±0,3	35,7±1,5	40,7±0,4*	43,6±0,3*	49,3±0,2*	54,5±0,2*	72,0±0,9*

сутки, достоверны изменения активности ЛДГ митохондрий печени и концентрации пировиноградной и молочной кислот в крови, а на 35-е сутки — концентрации гликогена в ткани мышц. К концу наблюдений (75-е сутки) изменения показателей обмена углеводов в условиях ОМН весьма значительны (рис. 3). Концентрация гликогена ниже в ткани печени на 83,5 %, в мышечной ткани — на 70,9 %, а концентрация в крови глюкозы выше на 42,1 %, чем в контроле. При этом почти вдвое

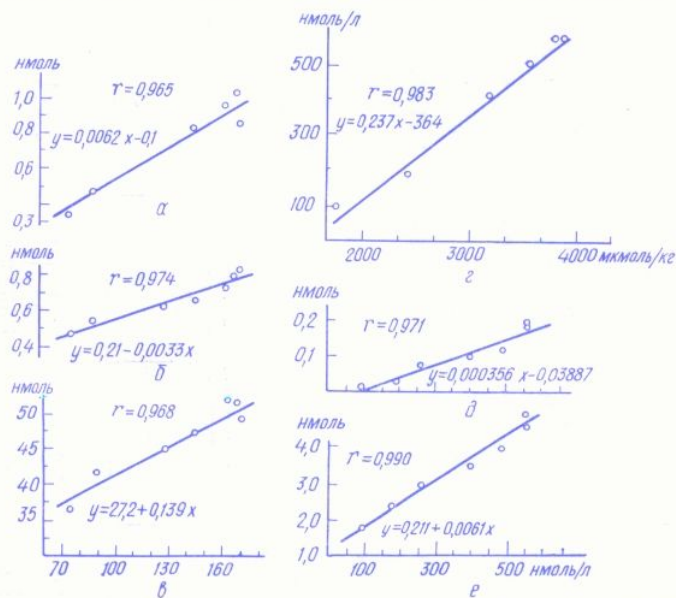


Рис. 2. Корреляционно-регрессионный анализ и изменений показателей обмена йода у крыс в условиях острой микроэлементарной недостаточности. Объяснение в тексте.

(на 190 %) превышает контрольные значения активность альдолазы, на 55,2 % — активность ЛДГ крови и на 43,0 % — активность ЛДГ митохондрий печени, более чем в 2,5 раза выше концентрация молочной кислоты и в три раза — концентрация пировиноградной кислоты.

Аналогичен характер изменений при ОМН показателей обмена белков у крыс (см. рис. 3). Достоверные различия этих показателей обнаружены также на 15-е сутки опыта (концентрации α_2 -глобулинов мочевины) на 25-е сутки (концентрации альбуминов, α_1 - и β -глобулинов, остаточного азота) и на 35-е сутки (концентрации γ -глобулинов). К 75-м суткам содержания животных на рационе с недостатком микроэлементов концентрация альбуминов в крови ниже, чем в контрольных опытах, на 72,7 %, α_1 - α_2 - и β -глобулинов на 40,7; 32,1 и 10,2 % соответственно, а мочевины — на 48,5 %. В то же время концентрация γ -глобулинов выше, чем в контроле, на 14,2 %, а концентрация остаточного азота почти вдвое.

Корреляционно-регрессионный анализ приведенных в табл. 1—3 значений дает основание считать, что основной причиной наблюдаемых при ОМН изменений показателей углеводного и белкового обмена является понижение в крови и тканях концентрации СБИ (рис. 4). В прямой зависимости от концентрации СБИ крови находится концентрация гликогена в ткани печени и мышц, в обратной зависимости — концентрация глюкозы в крови, активности альдолазы, ЛДГ крови и митохондрий печени, концентрация пировиноградной и молочной кислот.

При ОМН изменения в крови концентрации СБИ коррелируют положительно с изменениями концентрации альбуминов, α_1 -, α_2 - и β -глобулинов, мочевины и отрицательно — с изменениями концентрации γ -глобулинов и остаточного азота.

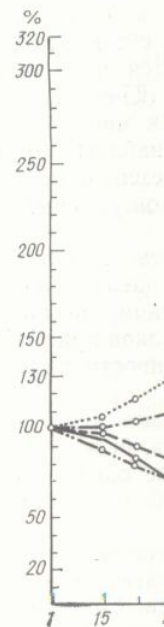


Рис. 3. Изменения конце (3), мочевины (4), остат крови (7), активности аль (10) и молочной (11) кис:

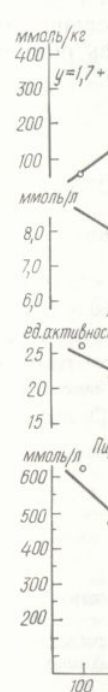


Рис. 4. Корреляционно-рег показателей обмена углев и кобальта. Объяснение в

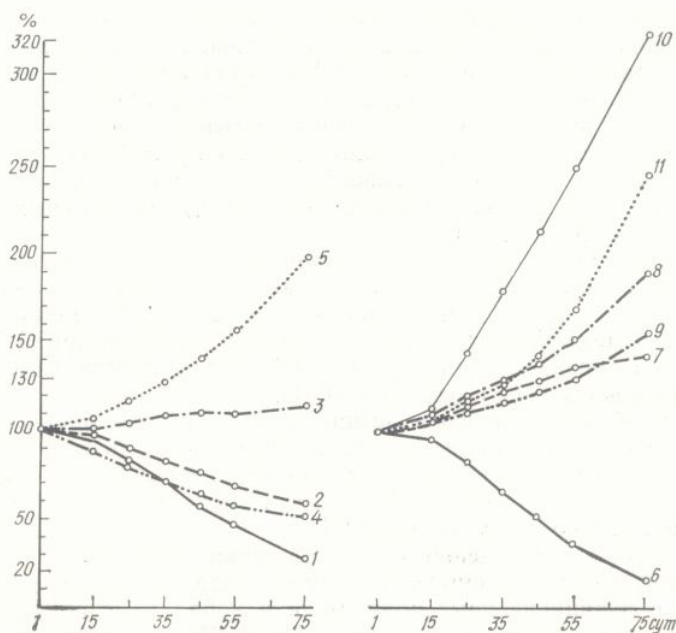


Рис. 3. Изменения концентрации альбуминов (1), α_1 -глобулинов (2), γ -глобулинов (3), мочевины (4), остаточного азота (5), гликогена в ткани печени (6), глюкозы крови (7), активности альдолазы (8), ЛДГ крови (9), концентрации пировиноградной (10) и молочной (11) кислот у крыс при недостатке в рационе йода, меди и кобальта.

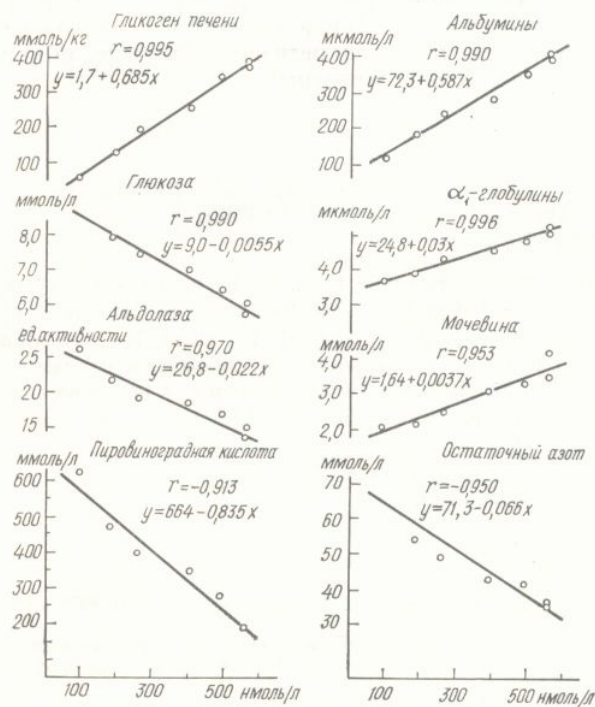


Рис. 4. Корреляционно-регрессионный анализ изменений концентрации СБГ в крови и показателей обмена углеводов и белков у крыс при недостатке в рационе йода, меди и кобальта. Объяснение в тексте.

Как следствие нарушений обмена углеводов и белков при ОМН, масса тканей, органов и тела крыс в течение 75 сут наблюдений значительно уменьшается. Условия ОМН отражаются прежде всего на массе почек (15-е сутки), затем на массе печени (25-е сутки), селезенки и сердца (35-е сутки), достоверные изменения массы тела животных отмечаются на 25-е сутки опыта. К концу наблюдений наиболее значительно (на 80,9 %) уменьшается масса селезенки, масса печени, почек, сердечной мышцы составляет около 50 % контрольных значений, а масса тела — 55,2 %.

Сопоставление результатов настоящей работы с данными ранее проведенного исследования [9], в котором моделировали йодную недостаточность (ИН), свидетельствует, в основном, об аналогичном характере изменений обмена йода, углеводов и белков при ОМН и ИН. Различия заключаются лишь в большей выраженности изменений исследуемых показателей в опытах с ОМН.

Таким образом, на фоне дефицита в организме меди и кобальта влияние недостатка в рационе йода на обмен йода, белков и углеводов выражено более значительно, чем при недостатке одного лишь йода. Медь и кобальт усугубляют ИН в организме. Об этом эффекте сообщали ранее Демко [7], Хакимова [27].

Результаты проведенного исследования позволили представить более полную картину нарушений обмена йода, углеводов и белков при недостатке в рационе крыс йода, меди и кобальта. Сопоставление результатов, полученных на моделях ОМН и ИН, указывает на основное значение в обнаруженных при ОМН изменениях обменных процессов дефицита в организме йода. Недостаток в рационе меди и кобальта усиливают выраженность изменений, вызванных дефицитом йода у крыс.

Корреляционно-регрессионный анализ фактических результатов позволил представить схему причинно-следственных отношений между основными звеньями обмена йода и тем самым дополнить существующие сведения о механизме обмена этого элемента в организме, а также показать, что состояние обмена углеводов и белков контролируется СБИ крови и тканей, т. е. конкретизировать связь обмена йода с обменом углеводов и белков у животных.

N. V. Marsakova, B. E. Esipenko

METABOLISM OF IODINE, CARBOHYDRATES AND PROTEINS IN RATS WITH DEFICIENCY OF IODINE, COPPER AND COBALT IN THE BODY

Insufficient supply of white rats with I, Cu, Co for 2.5 months has induced disturbances of iodine, carbohydrate and protein metabolism which are reliably more significant than those in rats with deficiency of only iodine in the ration. The correlation-regression analysis of results from these observations shows cause-consequent relations of changes in main links of iodine metabolism as well as changes in PCI concentrations and indices of carbohydrate and protein metabolism with deficiency of I, Cu and Co in the body.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беренштейн Ф. Я. Микроэлементы в физиологии и патологии животных. — Минск: Урожай, 1966. — 195 с.
2. Берзинь Я. М. Применение солей микроэлементов в кормлении с.-х. животных // Микроэлементы в с.-х. и медицине: Тр. Всесоюз. совещ. по микроэлементам. — Рига, 1956. — С. 512.
3. Благоевещенская З. И. О возможной роли микроэлементов в процессах биосинтеза нуклеиновых кислот // Сб. тр. Иванов. гос. мед. ин-та. — 1966. — № 23. — С. 166.
4. Войнар А. И. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. — М.: Высш. школа, 1960. — 542 с.

5. Голубев И. М. К биохим. конф. по пробл. микроэлем. Штинца, 1981. — С. 115
6. Гроллман А. Клиническая медицина, 1969. — С. 130—
7. Демко Е. Б. Влияние меди, кобальта и марганца на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
8. Есипенко Б. Е., Марсак Н. В. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
9. Задерий И. И. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
10. Зусмановский А. Г. Социально-экономические проблемы медицины. — С. 520—522.
11. Зусмановский А. Г. Социально-экономические проблемы медицины. — С. 520—522.
12. Ковальский В. В. Биология, 1972. — С. 3—32.
13. Комарчева Е. Ф. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
14. Левицкий А. Э. Физиология, 1984. — С. 28.
15. Неклюдов В. Н., Зусмановский А. Г. Социально-экономические проблемы медицины. — С. 520—522.
16. Новикова Е. Н. Кобальт в обмене веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
17. Пименов П. К., Зусмановский А. Г. Социально-экономические проблемы медицины. — С. 520—522.
18. Риш М. А., Даминов Р. В. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
19. Сак Ж. М., Сытько В. В. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
20. Самохин В. Т. Роль йода в обмене веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
21. Силантьева В. Д. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
22. Скоропостижная А. С. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
23. Соловцова И. Г. Кобальт в обмене веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
24. Спиридов В. Ф. Кобальт в обмене веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
25. Судяков Н. А. Диагностика заболеваний сельскохозяйственных животных // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
26. Туракулов Я. Х., Таибаев Т. В. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
27. Хакимова А. М., Юнуева Т. В. Влияние йодной недостаточности на обмен веществ // Физиол. обмен у крыс при нед. С. 42—50.
28. Meinhold H. Periferer Stoffwechsel. — S. 1—10.

Ин-т физиологии Киев. ун-та. М-ва высш. и сред. спец. образования

5. Голубев И. М. К биохимии микроэлементов в Поволжье // Тез. докл. IX Всесоюз. конф. по пробл. микроэлементов в биологии. Кишинев, окт. 1981.— Кишинев: Штинца, 1981.— С. 115.
6. Гроллман А. Клиническая эндокринология и её физиологические основы.— М.: Медицина, 1969.— С. 130—216.
7. Демко Е. Б. Влияние нарушенного соотношения некоторых микроэлементов (йода, меди, кобальта и марганца) на щитовидную железу на фоне оптимального и несбалансированного питания: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Смоленск, 1972.— 36 с.
8. Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В. Обмен йода в органах и тканях белых крыс в период роста // Физиол. журн.— Киев.— 1986.— 32, № 3.— С. 332—340.
9. Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В. Обмен йода, состояние углеводного и белкового обмена у крыс при недостатке йода в рационе // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 42—50.
10. Задерий И. И. Влияние подкормки коров некоторыми микроэлементами на продуктивность их приплода // Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине: Материалы IV Всесоюз. совещ. по вопр. применения микроэлементов в сельском хозяйстве и медицине. Киев, июль 1962 г.— Киев: Госсельхозиздат, 1963.— С. 520—522.
11. Зусмановский А. Г. Содержание йода в растительных кормах и молоке коров Ульяновской области // Микроэлементы в сельском хозяйстве Ульяновской области.— Ульяновск, 1974.— С. 10—13.
12. Ковальский В. В. Биологическая роль йода // Биологическая роль йода.— М.: Колос, 1972.— С. 3—32.
13. Комарчева Е. Ф. Влияние подкормок хлористым кобальтом на организм тонкорунных овец кавказской породы в условиях Волгоградской области // Микроэлементы в сельском хозяйстве и медицине.— Киев, 1964.— С. 503.
14. Левицкий А. Э. Профилактика нарушений азотистого обмена при микроэлементной недостаточности у коров в зоне полесья УССР: Автореф. дис. ... канд. вет. наук.— Киев, 1984.— С. 28.
15. Неклюдов В. Н., Зусмановский А. Г., Меркулов Н. Н. и др. Изучение биогеохимических особенностей Ульяновской области // Микроэлементы в сельском хозяйстве Ульяновской области.— Ульяновск, 1972.— 17, вып. 8.— С. 39—49.
16. Новицова Е. Н. Кобальт в питьевой воде, пищевых продуктах очага эндемического зоба, его влияние на гистологическое строение щитовидной железы и содержания в ней йода: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Львов, 1965.— С. 26.
17. Пименов П. К., Зусмановский А. Г. Изучение биогеохимических особенностей и применения микроэлементов в животноводстве Ульяновской области // Тез. докл. IX Всесоюз. конф. по проблемам микроэлементов в биологии. Кишинев, окт. 1981.— Кишинев: Штинца, 1981.— С. 209.
18. Риш М. А., Даминов Р. А., Аскаров К., Татарян Л. А. Влияние длительного скормливания фенотизина с добавкой меди и молибдена на морфологический состав, белковый профиль и активность некоторых сывороточных ферментов крови каракульских овец // Минеральное питание с.-х. животных и птиц: Тез. докл. Всесоюз. симпозиум.— Фрунзе: Илим, 1968.— С. 128—130.
19. Сак Ж. М., Сытько В. Н., Гайдук А. С., Захаренко Е. Микроэлементы и реактивность организма // Материалы IV Всесоюз. конф. по физиологии и биохимическим основам повышения продуктивности с.-х. животных.— Боровск, 1966.— Т. 2.— С. 287—288.
20. Самохин В. Т. Роль дефицита микроэлементов в этиологии и патогенезе нарушений обмена веществ у молочных коров // Профилактика незаразных болезней сельскохозяйственных животных: Науч. труды ВАСХНИЛ.— М.: 1977.— С. 46—48.
21. Силантьева В. Д. Влияние йода в комплексе микроэлементов (кобальт, медь, цинк) на некоторые биохимические показатели и продуктивность молодняка крупного рогатого скота: Автореф. дис. ... канд. биол. наук.— Ульяновск, 1975.— 26 с.
22. Скоропостижная А. С. Содержание в животном организме витамина В₁₂ в связи с поступлением кобальта, его физиологическое и гигиеническое значение // Гигиенические нормативы и оздоровление внешней среды.— Киев, 1961.— С. 77—83.
23. Соловцева И. Г., Карплюк З. В. Влияние меди на толерантность организма // Цинк, медь, марганец, кобальт как биоэлементы: Науч. записки Ивано-Франк. мед. ин-та.— Вып. 5.— С. 67—69.
24. Спиринов В. Ф. Кобальт в воде, почве, пищевых продуктах, его влияние на живой организм в связи с изучением эндемического зоба у населения некоторых районов Саратовской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Саратов, 1970.— 29 с.
25. Судаков Н. А. Диагностика и профилактика недостаточности микроэлементов у сельскохозяйственных животных в геохимических зонах Украины // Профилактика незаразных болезней сельскохозяйственных животных.— М.: Колос, 1977.
26. Туракулов Я. Х., Ташходжаева Т. П., Буриханов Р. Б. и др. Внутритиреоидное йодирование тироксина: влияние тиреотропного гормона и денервация щитовидной железы // Пробл. эндокринологии.— 1986.— 32, № 5.— С. 72—76.
27. Хакимова А. М., Юнусова А. Н. Эндемический зоб и его профилактика.— Казань: Татар. кн. изд-во, 1979.— 79 с.
28. Meinhold H. Perifere Stoffwechsel der Schilddrüse und seine Hormone // STH-Ber. Inst. Strahlenhyg. Bundesgesundheitsamt.— 1983, N 5.— P. 15—27.

Ин-т физиологии Киев. ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 30.11.88

Возрастные особенности влияния периодического низкокалорийного питания на липидный состав клеток печени, тонкой кишки, жировой ткани и сыворотки крови белых крыс

Известно, что нарушение состояния обмена липидов, коррелирующее с развитием целого ряда патологических состояний организма, чаще происходит на поздних этапах постнатального развития. Это определяет важность поиска путей экспериментального воздействия на метаболизм липидов стареющего организма с целью его коррекции. Среди существующих в распоряжении экспериментальной геронтологии средств, значительным образом влияющих на развитие и старение организма, продолжительность его жизни, особое место занимают диетические воздействия [3]. Показано, что наиболее глубокие изменения обмена липидов в организме животных и человека происходит под действием жирового компонента рациона [1, 5, 7, 9, 11]. Выявлено существенное значение липидов пищи для нормального роста и развития организма [5, 7, 9], в то же время варьирование качественного состава эндогенных липидов не приводит к полной коррекции обмена липидов в старости и увеличению максимальной продолжительности жизни подопытных животных [11]. Ввиду этого цель нашего исследования — изучение влияния периодического, полноценного по составу, но низкокалорийного питания на состав липидов тканей, обмен которых в организме занимает центральное место.

Методика

Эксперименты проводили на белых крысах-самцах линии Вистар 1-, 3-, 12- и 24-месячного возраста, находившихся на стандартном пищевом рационе вивария (контрольная группа) и содержавшихся, начиная с 1-месячного возраста, на полноценной по составу, но низкокалорийной диете (подопытная группа). Калорийность рациона подопытных крыс изменяли на протяжении всей жизни животного (в пределах 20—30 % калорийности пищи контрольных крыс) с целью достижения постоянной скорости роста (10 г массы тела в течение 100 сут) [6]. В каждой возрастной группе было 7—12 животных. Липиды из гомогенатов печени, тонкой кишки, клеток его слизистого слоя, эпидидимальной жировой ткани и сыворотки крови экстрагировали согласно методу Фолча; разделение липидов на отдельные фракции и их количественное определение проводили согласно методам, описанным ранее [1].

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что в процессе постнатального онтогенеза общее содержание фосфолипидов в печени резко повышается к 3-месячному возрасту, в дальнейшем снижается (к 12-му месяцу) и у 24-месячных животных практически не отличается от такового 1-месячных (табл. 1). По мере старения организма животного снижается содержание общих фосфолипидов в клетках эпидидимальной жировой ткани и сыворотке крови (табл. 2, 3), как и в большинстве ранее изученных тканей [8] белых крыс. Обнаруженные возрастные изменения количества фосфолипидов в клетках являются результатом снижения к старости их синтеза de novo [4]. Гораздо менее однозначно в онтогенезе изменяется содержание других липидов. Так, количество триацилглицеринов во время развития животных увеличивается в эпидидимальной жировой ткани и сыворотке крови (см. табл. 2, 3) и снижается в клетках тонкой кишки (табл. 4). Существенное повышение по мере

Таблица 1. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов печени белых крыс, % суммы липидов

Фракция липидов	Возраст, мес							
	1		3		12		24	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Фосфолипиды	40,0±4,03	48,4±1,71 ^д	53,8±1,82 ^б	48,4±1,71 ^д	44,8±3,58	48,4±1,99	49,6±3,64 ^в	46,8±2,45
Фосфатидилхолин ^а	30,9±0,85	37,4±1,11 ^д	45,6±1,17 ^б	37,4±1,11 ^д	34,1±2,04	28,3±2,06	35,3±3,14 ^в	35,5±1,52
Фосфатидилинозиты	17,9±0,93	16,5±1,03 ^д	9,75±0,97 ^б	16,5±1,03 ^д	14,4±1,26	13,1±1,39	14,4±1,73	16,2±0,58
Фосфатидилсерин ^а	10,4±0,60	10,2±0,67	10,4±1,57 ^б	10,2±0,67	10,5±0,64	11,1±1,00	10,9±0,60	10,4±1,04

Физиол. журн., 1990, т. 36

Таблица 1. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов печени белых крыс, % суммы липидов

Фракция липидов	Возраст, мес					
	1		3		12	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Фосфолипиды	40,0±4,03		53,8±1,85 ^б	48,4±1,71 ^д	44,8±3,58	48,4±1,59
Фосфатидилхолин ^а	30,9±0,85		45,6±1,17 ^б	37,4±1,11 ^д	34,1±2,04	28,3±2,06
Фосфатидилинозиты	17,9±0,93		9,75±0,97 ^б	16,5±1,03 ^д	14,4±1,26	13,1±1,39
Сфингомиелин ^а	18,4±0,92		10,4±1,57 ^б	10,3±0,67	10,5±0,94	11,1±1,28
Холестерин	12,7±1,09		9,12±0,92	12,1±1,11	10,2±0,80	8,66±0,59
Эфиры холестерина	17,1±1,44		6,06±0,88 ^б	13,0±1,68 ^д	12,7±1,31	10,0±1,18
Триацилглицерины	—		11,7±1,98	13,6±0,80	13,6±1,10	14,0±1,01
Диацил- и моноацилглицерины	11,4±2,11		8,15±0,94	9,55±0,45	12,9±1,35	5,97±1,46 ^д
Жирные кислоты	20,9±2,11		11,2±1,49 ^б	10,8±1,21	15,9±1,55	12,6±1,24
						19,7±4,72
						9,05±2,15

^а % суммы фосфолипидов; ^б $P_{1-3} < 0,05$; в $P_{3-24} < 0,05$; д $P_{\text{контроль-опыт}} < 0,05$.

Таблица 2. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов эпидидимальной жировой ткани белых крыс, % суммы липидов

Фракция липидов	Возраст, мес					
	3		12		24	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Фосфолипиды	4,57±0,36	5,34±0,46	2,01±0,39	3,98±0,65 ^б	1,56±0,19 ^а	3,56±0,7 ^б
Холестерин	4,31±0,40	5,14±0,53	3,48±0,47	6,80±1,61	2,15±0,27 ^а	4,19±0,95 ^б
Триацилглицерины	86,3±1,4	76,4±4,1 ^б	81,5±4,2	82,7±3,4	93,5±0,50 ^а	88,8±1,9 ^б
Жирные кислоты	3,33±0,36	6,08±0,90 ^б	8,52±2,17	5,97±1,01	2,36±0,19 ^а	3,45±0,51 ^б

^а $P_{3-24} < 0,05$; ^б $P_{\text{контроль-опыт}} < 0,05$.

Таблица 3. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов сыворотки крови белых крыс, % суммы липидов

Фракция липидов	Возраст, мес					
	1		3		12	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Фосфолипиды	24,8±1,67	21,3±1,24	21,6±1,29	6,23±0,72 ^б	18,8±2,45 ^а	7,93±0,30 ^в
Холестерин	14,5±0,70	12,7±0,51	13,0±0,0	20,4±1,34 ^б	25,3±0,95	27,6±1,24
Эфиры холестерина	36,3±0,81	29,8±1,90 ^а	29,8±1,9	28,2±1,68	—	21,9±1,05 ^в
Триацилглицерины	14,5±1,06	20,2±1,42 ^а	13,9±1,0 ^а	18,9±1,39	14,5±3,2	23,0±0,23 ^а
Жирные кислоты	10,0±0,57	11,9±1,54	13,7±1,40	22,4±2,25 ^б	—	19,4±0,38 ^в
						28,5±1,8 ^а
						13,0±1,3 ^а
						28,7±2,0
						14,6±0,35 ^а
						15,3±1,1 ^а

а $P_{1-3} < 0,05$; б $P_{1-12} < 0,02$; в $P_{1-24} < 0,001$; д $P_{\text{контроль-опыт}} < 0,05$.

Таблица 4. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов тонкой кишки белых крыс, % суммы липидов

Фракция липидов	Возраст, мес					
	3		12		24	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
Фосфолипиды	21,3±2,28	27,1±1,82	19,9±1,60	23,6±2,46	18,4±2,78	22,5±0,23
Фосфатидилхолина ^а	28,4±1,21	30,1±1,57	33,5±1,32	37,3±1,60	35,8±7,87	33,7±4,53
Фосфатидилэтаноламина ^а	32,8±1,18	30,1±4,08	30,5±1,47	28,2±2,12	46,5±9,99	36,2±5,05
Фосфатидилинозиты и фосфатидилсерина ^а	16,8±0,68	21,1±2,25	19,4±1,77	14,7±2,05	9,94±1,06 ^б	7,70±1,81
Сфингомиелина ^а	21,4±0,95	19,1±2,86	15,1±1,08	18,7±2,56	11,0±2,55 ^б	14,8±1,55
Холестерин	17,9±1,92	13,5±0,68	14,6±0,97	16,3±1,96	15,3±1,87	19,5±2,41
Эфиры холестерина	13,5±2,03	19,0±1,49	18,0±1,29	18,0±1,29	15,4±2,82	18,0±1,23
Триацилглицерины	30,6±3,79	25,4±2,27	28,2±3,24	23,2±2,14	20,8±1,27 ^б	18,2±2,94
Жирные кислоты	16,7±1,72	11,8±2,01 ^в	19,4±2,18	21,9±2,17	19,8±2,20	21,8±0,80

а % суммы фосфолипидов; б $P_{3-24} < 0,002$; в $P_{\text{контроль-опыт}} < 0,05$.

старения содержания крови (см. табл. 3) чени (см. табл. 1, 3) выими 1-месячных жи ных жирных кислот моноацилглицеринов стареющих и 12-мес ной особенностью ли крыс по сравнению с доли неполярных ли результаты согласую ших развитие липои. Следует отметить, ч онтогенеза является рин, его эфиры, три клеток ее слизистого

Изменения содеж кислот отмечены ли тального развития ж результатом смены г ружены резкие коле в этот возрастной пе кишки отдельных фр ческие измерения (с дилсерина и фосфат ма. Снижение содер фосфатидилхолина — белых крыс; другие бильны во вторую п Таким образом, каж 24 мес) характеризу дов отдельных клас ских особенностей о

Возрастные изм и холестерина в кле дователями [1, 2, 10 проницаемости мем и, в конечном итоге, приняты попытки к ных липидов в клет калорийно недостат диетического возде ткани и сыворотке ных фракций липид вой ткани и сывор группы гораздо в (см. табл. 2, 3). Пр ния холестерина, жи эфиров холестерина. В эпидидимальной : снижению содержа жирных кислот у ж содержания холесте трольных животных, личия липидного сп периментальном рап 3-месячных крыс ко и повышением — эф дилинозита по сраи старения подопытне

старения содержания свободного холестерина отмечено в сыворотке крови (см. табл. 3) и снижение — его эфиров в сыворотке крови и печени (см. табл. 1, 3) 3-, 12- и 24-месячных крыс по сравнению с таковыми 1-месячных животных. Глубокие изменения содержания свободных жирных кислот (продуктов деградации фосфолипидов, три-, ди- и моноацилглицеринов в клетках) выявлены в липидах сыворотки крови стареющих и 12-месячных животных (см. табл. 3). В целом характерной особенностью липидного состава клеток изученных тканей старых крыс по сравнению с таковым молодых животных является повышение доли неполярных липидов, жирных кислот и холестерина. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [8], показавших развитие липоидоза внутренних органов при старении организма. Следует отметить, что наиболее стабильным в период постнатального онтогенеза является липидный спектр: общие фосфолипиды, холестерин, его эфиры, триацилглицерины, жирные кислоты тонкой кишки и клеток ее слизистого слоя (см. табл. 4 и табл. 5).

Изменения содержания моно-, ди-, триацилглицеринов и жирных кислот отмечены лишь в период между 1-м и 3-м месяцами постнатального развития животных (см. табл. 5), что, по-видимому, является результатом смены пищевого режима. Для клеток печени также обнаружены резкие колебания содержания изученных липидов (см. табл. 1) в этот возрастной период. При изучении содержания в клетках тонкой кишки отдельных фракций фосфолипидов удалось выявить онтогенетические измерения (см. табл. 4): содержание сфингомиелина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита снижается по мере старения организма, а фосфатидилхолина — к 12-месячному возрасту для клеток печени белых крыс; другие изученные фракции фосфолипидов печени стабильны во вторую половину постнатального онтогенеза (см. табл. 1). Таким образом, каждый из изученных возрастных периодов (1, 3, 12 и 24 мес) характеризуется определенным соотношением в клетках липидов отдельных классов, что может служить отражением онтогенетических особенностей обмена липидов в организме белых крыс.

Возрастные изменения содержания фосфолипидов, жирных кислот и холестерина в клетках и их мембранах, как показано многими исследователями [1, 2, 10], являются одной из причин нарушения к старости проницаемости мембран, их рецепторных и ферментативных свойств и, в конечном итоге, функционирования клетки. Ввиду этого нами предприняты попытки коррекции возрастных изменений содержания данных липидов в клетках различных тканей с помощью периодического калорийно недостаточного питания. Обнаружено, что в результате диетического воздействия в клетках печени, эпидидимальной жировой ткани и сыворотке крови происходит изменение соотношения отдельных фракций липидов. Так, содержание общих фосфолипидов в жировой ткани и сыворотке крови 12- и 24-месячных крыс подопытной группы гораздо выше, чем таковое у контрольных животных (см. табл. 2, 3). Применяемая диета способствует снижению содержания холестерина, жирных кислот, триацилглицеринов и повышению — эфиров холестерина в сыворотке крови 24-месячных крыс (см. табл. 3). В эпидидимальной жировой ткани экспериментальная диета приводит к снижению содержания триацилглицеринов и повышению — свободных жирных кислот у животных 3- и 24-месячного возраста, и повышению содержания холестерина у старых крыс по сравнению с таковым контрольных животных, и в целом полностью сглаживает возрастные различия липидного спектра (см. табл. 2). Содержание животных на экспериментальном рационе сопровождается снижением в клетках печени 3-месячных крыс количества общих фосфолипидов, фосфатидилхолина и повышением — эфиров холестерина, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита по сравнению с таковым контрольной группы. По мере старения подопытных животных (в 12-месячном возрасте) отмечено

Таблица 5. Возрастные особенности влияния низкокалорийного питания на состав липидов клеток ворсин тонкой кишки бел

Фракция липидов	Возраст, мес				
	1		3		12
	Контроль		Контроль	Опыт	Контроль
Фосфолипиды	37,5±1,4		34,3±0,91	34,5±0,70	30,6±1,0
Холестерин	10,1±1,14		4,83±0,23 ^a	7,10±0,60 ^a	5,85±0,55
Эфиры холестерина	7,2±1,2		6,10±0,35	8,13±1,77	8,45±0,25
Триацилглицерины	11,2±1,1		4,58±1,19 ^a	4,87±0,22	6,05±0,75
Моно- и диацилглицерины	8,80±1,27		15,7±0,75 ^a	15,1±0,62	15,1±0,60
Жирные кислоты	24,4±0,47		34,6±0,65 ^a	30,3±0,95 ^a	34,0±1,4
					28,6±1,1
					7,45±1,1
					5,10±0,0
					5,60±0,0
					12,9±0,0
					40,5±0,0

^a $P_{1-3} < 0,02$; ^b $P_{3-24} < 0,05$; ^в $P_{\text{контроль-опыт}} < 0,05$.

снижение содержания в клетках печени фосфатидилэтаноламина, а затем и фосфатидилхолина. Однако в старости относительное содержание отдельных фракций фосфолипидов практически не отличается от такового молодых 1—3-месячных животных контрольной группы.

Следует отметить, что применяемая в данных экспериментах диета практически не влияет на содержание липидов в тонкой кишке (см. табл. 4, 5). Небольшие изменения содержания фосфолипидов, жирных кислот и холестерина под влиянием экспериментального рациона отмечены только в гомогенатах клеток ее слизистого слоя (см. табл. 5). Характерно, что липиды, содержание которых мало изменяется в данном органе в онтогенезе, меньше подвержены влиянию периодической низкокалорийной диеты. Под воздействием экспериментальной диеты содержание фосфолипидов и нейтральных липидов в изученных тканях старых крыс приближается к таковому молодых животных.

Таким образом, полученные результаты, свидетельствующие о сглаживании возрастных различий содержания индивидуальных липидов печени, эпидидимальной жировой ткани и сыворотки крови — тканей, занимающих центральное место в обмене липидов, после диетического воздействия, могут указывать на перспективность применения периодического калорийно недостаточного питания с целью коррекции липидного обмена старых животных и необходимости более детального его изучения в данных условиях эксперимента.

Выводы

1. Выявлена органная специфичность возрастных изменений в клетках содержания липидов отдельных классов. Наиболее значительные колебания в онтогенезе содержания липидов отмечены для сыворотки крови белых крыс. Спектр липидов тонкой кишки характеризуется относительной стабильностью в период между 3-м и 24-м месяцами постнатального развития.

2. Установлены существенные возрастные особенности изменения под действием экспериментальной диеты липидного состава клеток изученных тканей. Несмотря на резкое снижение калорийности рациона, состав липидов и их количество в изученных тканях 3- и 12-месячных крыс изменяются незначительно. В старости (24 мес) липидный спектр ряда тканей стабилен в данных условиях эксперимента.

3. Низкокалорийная диета вызывает глубокие изменения содержания всех изучавшихся липидов в эпидидимальной жировой ткани и сыворотке крови старых животных и, в конечном итоге, приводит к нивелированию возрастных различий липидного спектра. Гораздо меньше диета влияет на липиды печени и клеток ворсин тонкой кишки. Состав липидов целого кишечника, стабильный в период постнатального онтогенеза, практически не изменяется и после диетического воздействия.

N. A. Babenko, V. N. Nikitin

AGE PECULIARITIES OF NUTRITION INFLUENCE ON THE CONTENT OF LIPIDS IN THE SMALL INTESTINE, ADIPOSE TISSUE

It is studied how long-term nutrition promoting appreciable lipids, cholesterol, neutral lipids, is observed in all the studied prolonged life is similar to the

A. M. Gorky University, Mini and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Kharkov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабенко Н. А. Направленные структур и функции. 1986. — 58, № 3. — С. 40.
2. Лемешко В. В. Возрастные особенности мембранных редокс-систем. М.: ВИНТИ, 1984. — Т. 1.
3. Никитин В. Н., Бабенко В. Н. Экспериментальная биология. — 1987.
4. Никитин В. Н., Бабенко В. Н. Экспериментальная биология. — 1987.
5. Никитин В. Н., Бабенко В. Н. Экспериментальная биология. — 1987.
6. Никитин В. Н., Клименко В. Н. Экспериментальная биология. — 1984. — 98, вып. 3 (6). — С. 118—130.
7. Покровский А. А. Влияние питания на липидный обмен. М.: Медицина, 1977. — С. 118—130.
8. Руководство по физиологии и биохимии. — 1983. — 27, N 4.
9. Burns C. P., Rosenberg I. M. Fatty acid composition of adipose tissue. — 1983. — 27, N 4.
10. Hegner D. Age-dependent changes in the properties of membrane lipids. — 1983. — 27, N 4.
11. Portra E. A., Sablan H. H. Two levels of vitamin E in the diet. — 1983. — 27, N 4.

Харьков. ун-т им. А. М. Горького. М-ва высш. и сред. спец. образования

Физиол. журн., 1990, т. 36 № 1

Возраст, мес	12		24	
	Контроль	Опыт	Контроль	Опыт
,70	30,6±1,0	28,6±1,10	37,5±0,25	30,4±1,5 ^B
,60 ^B	5,85±0,55	7,45±1,65	7,05±0,65 ⁶	9,80±0,50
,77	8,45±0,25	5,10±0,20 ^B	8,30±0,8	4,80±0,20
,22	6,05±0,75	5,60±0,6	3,65±0,15	2,85±0,95
,62	15,1±0,60	12,9±0,90	13,5±1,05	13,9±1,05
,95 ^B	34,0±1,4	40,5±0,90	30,2±1,3 ⁶	38,3±1,90

N. A. Babenko, V. N. Nikitin

AGE PECULIARITIES OF THE PERIODICAL CALORY-INSUFFICIENT NUTRITION INFLUENCE ON THE LIPID COMPOSITION OF LIVER, SMALL INTESTINE, ADIPOSE TISSUE CELLS AND BLOOD SERUM IN WHITE RATS.

It is studied how long-term periodical calory-insufficient and growth-restraining nutrition promoting appreciable life prolongation in the Wistar-line albino rats influences the lipid metabolism. It is shown that diet has an essential influence on the levels of phospholipids, cholesterol, neutral lipids, fatty acids in different tissue cells. The age specificity is observed in all the studied tissue cells. The lipid composition of cells in aged rats with prolonged life is similar to that of young animals of control group.

A. M. Gorky University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Kharkov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Бабенко Н. А.* Направленное изменение жирнокислотного спектра липидов ядерных структур и функциональное состояние клеточного генома // Укр. биохим. журн.— 1986.— 58, № 3.— С. 40—47.
2. *Лемешко В. В.* Возрастные перестройки структурно-функционального состояния мембранных редокс-систем // Автореф. дис. д-ра биол. наук.— Харьков, 1983.— 36 с.
3. *Никитин В. Н.* Экспериментальные подходы к продлению жизни // Итоги науки и техники. Серия Общие проблемы биологии. Биологические проблемы старения.— М.: ВИНТИ, 1984.— Т. 4.— С. 6—43.
4. *Никитин В. Н., Бабенко Н. А.* Липиды и липидный обмен в онтогенезе // Успехи соврем. биологии.— 1987.— Вып. 3 (6).— С. 331—345.
5. *Никитин В. Н., Бабенко Н. А.* Влияние диетических факторов на липидный состав ядер и микросом клеток печени в онтогенезе крыс // Укр. биохим. журн.— 1988.— 60, № 1.— С. 91—96.
6. *Никитин В. Н., Клименко А. И., Маковоз Р. К.* Биохимические и эндокринные изменения при экспериментальном продлении жизни // Успехи соврем. биологии.— 1984.— 98, вып. 3 (6).— С. 464—479.
7. *Покровский А. А.* Влияние липидов пищи на структуру и функции биологических мембран // Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции.— М.: Наука.— 1977.— С. 118—130.
8. *Руководство по физиологии. Биология старения* / Фролькис В. В., Аршавский И. А., Аринчин Н. И. // Л.: Наука, Ленингр. отд-ние.— 1982.— 616 с.
9. *Burns C. P., Rosenberger J. A., Luttenegger D. G.* Selectivity in modification of the fatty acid composition of normal mouse tissues and membranes in vivo // Ann. Nutr. Metab.— 1983.— 27, N 4.— P. 268—277.
10. *Hegner D.* Age-dependence of molecular and functional changes in biological membrane properties // Mech. Ageing and Develop.— 1980.— 14, N 1—2. P. 101—118.
11. *Portra E. A., Sablan H. M., Joun N. S., Chee G.* Effects of the type of dietary fat at two levels of vitamin E in wistar male rats during development and aging. IV. Biochemical and morphometric parameters of the heart // Ibid.— 1982.— 18, N 2.— P. 159—199.

Харьков. ун-т им. А. М. Горького
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 20.06.88

Изучение обновляемости и баланса тиамин в тканях белых мышей при действии этанолового наркоза

Поступление в ткани этилового спирта в концентрациях, сопоставимых с таковыми при энтеральном потреблении алкоголя, создает предпосылки для развития тканевой гипоксии [11], выражающейся снижением интенсивности тканевых окислительных процессов [9], увеличением отношения молочной и пировиноградной кислот и снижением скорости ряда реакций цикла Кребса [17]. Ингаляционная алкогольная интоксикация, снижая поступление кислорода в организм, усугубляет гипоксическое состояние [15]. Гипоксия ведет к развитию дефицита витаминных ресурсов организма, в том числе и тиамин [7], который в этих условиях перераспределяется в организме, покидая печеночное депо [10].

Механизмы нарушений баланса тиамин при хронической алкогольной интоксикации многообразны [4, 5]. Эти нарушения проявляются в недостаточности тиамин и его фосфорных эфиров в тканях [12, 13]. Данный интегральный показатель, по-видимому, отражает нарушения всасывания тиамин в желудочно-кишечном тракте [20] за счет повреждения систем активного транспорта [1, 14]. Установлена прямая зависимость между содержанием тиамин и тиаминдифосфата (ТДФ), эндогенного этанола и алкогольной мотивацией животных [3], что может быть связано с использованием алкоголя в качестве альтернативного источника энергии, позволяющего обойти блокаду некоторых энергообразующих реакций, возникающую при недостаточности тиамин [19].

Общий дефицит тиамин в организме при алкоголизме коррелирует со снижением активности транскетолазы в крови и печени, частично компенсируемым появлением второй формы транскетолазы, которая интенсивно взаимодействует с тиаминпирофосфатом, ускоряя этим взаимопревращения ионов [18].

Таким образом, совокупность литературных данных свидетельствует о возникновении существенных нарушений баланса, распределения и обмена тиамин при алкогольной интоксикации. Однако механизмы данного явления еще не выявлены.

В связи с этим цель нашей работы — выяснить физиолого-биохимические механизмы нарушения баланса тиамин в тканях при острой алкогольной интоксикации.

Методика

Исследования проведены на 283 белых мышах массой 20—26 г. Подопытным животным одной группы вводили ^{35}S -тиамин (2 мкг/г), животные другой группы тиамин не получали. В экспериментах по изучению катаболизма тиамин животным вводили ^{14}C -тиамин. В остальных экспериментах использовали ^{35}S -тиамин. Животных помещали под стеклянные колпаки вместимостью 4 л из расчета 1 мышь на 1 л воздуха, в которых создавали концентрацию паров спирта 1,0; 1,5 и 2,0 мл спирта/л воздуха. Общая концентрация кислорода за весь период эксперимента снижалась во вдыхаемом воздухе до 18,1 %, а концентрация CO_2 в воздухе возрастала до 2,8 %, что было установлено в предварительных экспериментах. Температуру внутри колпака поддерживали постоянной с помощью наружного воздушного охлаждения. Контрольные животные испытывали такое же по интенсивности действие недостатка кислорода и избытка углекислого газа, однако спирт в сосуды, в которых они находились, не вводили. Животных, которым предварительно вводили ^{35}S -тиамин умерщвляли декапитацией через 7,5; 15; 30; 60; 120 и 240 мин. Животных, не получавших спирт, забивали

через 240 мин. После декапитацию, извлекали печень и гомогенизировали тканью гомогенизатора наносили на мишени, добавляя температуру 90 °C и считали на шее гомогенате осаждали (фугировали на центрифуге Ц. ровали в таком же объеме в тивные экстракты объединяли 0,01 н раствора NaOH, сушили ном шкафу при температуре удельную активность (ОУА) р

ОА =

где А — радиоактивность, обн на 1 г живой массы; Д — р Белок определяли по методу по методу Елисеевой [2] в мистически [8]. Обновляемос

(Исходный тиа

Результаты и их обсужде

Из табл. 1 видно, что двухфазная динамика н. тканях. Первый максимум после введения во в 120—240 мин.

Этаноловый наркоз тов меченого тиамин. 15 мин действия этанол.

Таблица 1. Влияние острой распределение и связывание с

Ткань	Срок после введения ^{35}S -тиамин, мин	Относительная активность	До
Кровь	7,5	52,6±4,7*	2,
	15,0	82,7±3,7*	3
	30	13,3±2,1	0,
	60	18,4±1,0	0,
	120	19,4±3,0*	0,
Головной мозг (полушария)	240	14,1±1,2	0,
	7,5	33,7±1,2*	0,
	15	28,6±2,0*	0,
	30	17,1±5,0	0,
	60	19,4±1,03	0,
Печень	120	16,7±1,00	0,
	240	19,8±1,82	0,
	7,5	137,3±3,1*	1,
	15	187,2±5,1	1,
	30	189,9±4,0*	1,
	60	238,4±11,0*	1,
	120	250,0±9,0*	1,
	240	292,7±1,9*	1,

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверно отличающ

через 240 мин. После декапитации собирали кровь, не разделяя венозную и артериальную, извлекали печень и головной мозг. Для определения общей радиоактивности навески тканей гомогенизировали с водой в отношении 1:10. По 0,5 мл гомогената наносили на мишени, добавляли 0,5 мл 0,01 н раствора NaOH, высушивали при температуре 90 °С и считали на газопоточном счетчике «Протока» 2154-1-1М. В оставшемся гомогенате осаждали белок охлажденным (—15 °С) этанолом. Пробы центрифугировали на центрифуге ЦЛР-1 в течение 5 мин при 10 000g. Осадок ресуспендировали в таком же объеме этанола и снова центрифугировали. Надосадочные спиртовые экстракты объединяли и наносили на мишени по 0,5 мл. Добавляли по 0,05 мл 0,01 н раствора NaOH, сушили сначала при комнатной температуре, а потом в сушильном шкафу при температуре 90 °С. Относительную активность (ОА) и относительную удельную активность (ОУА) рассчитывали по следующим формулам:

$$ОА = \frac{А \cdot 100}{В}; \quad ОУА = \frac{Д \cdot 100}{В},$$

где А — радиоактивность, обнаруженная в 1 г ткани; В — радиоактивность, введенная на 1 г живой массы; Д — радиоактивность, обнаруженная в белках из 1 г ткани. Белок определяли по методу Лоури [16]. Общий и свободный тиамин определяли по методу Елисейевой [2] в модификации Розанова [6]. Результаты обрабатывали статистически [8]. Обновляемость тиамина в тканях мышц рассчитывали по формуле

$$\frac{(\text{Исходный тиамин} + {}^{35}\text{S-тиамин}) - \text{Общий тиамин}}{\text{Общий тиамин}} \cdot 100 \%$$

Результаты и их обсуждение

Из табл. 1 видно, что у всех исследованных животных наблюдалась двухфазная динамика накопления меченых метаболитов ${}^{35}\text{S}$ -тиамина в тканях. Первый максимум накопления тиамина наблюдался через 15 мин после введения во всех исследованных органах, второй — через 120—240 мин.

Этаноловый наркоз существенно увеличивал накопление метаболитов меченого витамина. Наибольшие различия проявлялись в первые 15 мин действия этанола на организм. Что же касается интенсивности

Таблица 1. Влияние острой ингаляционной алкогольной интоксикации на распределение и связывание с белками ${}^{35}\text{S}$ -тиамина в тканях белых мышей

Ткань	Срок после введения ${}^{35}\text{S}$ -тиамина, мин	Опыт			Контроль		
		Относительная активность	Введенная доза из расчета на орган, %	Относительная удельная активность	Относительная активность	Введенная доза из расчета на орган, %	Относительная удельная активность
Кровь	7,5	52,6±4,7*	2,35±0,47*	—	15,9±3,2	1,13±0,03	—
	15,0	82,7±3,7*	3,7±1,08*	—	21,2±3,0	1,41±0,17	—
	30	13,3±2,1	0,56±0,03	—	21,0±3,0	0,91±0,06	—
	60	18,4±1,0	0,79±0,01	—	16,3±0,1	0,69±0,01	—
	120	19,4±3,0*	0,84±0,02*	—	12,0±1,03	0,52±0,10	—
	240	14,1±1,2	0,66±0,01	—	13,7±1,6	0,94±0,10	—
Головной мозг (полушария)	7,5	33,7±1,2*	0,43±0,20*	9,52±0,1*	11,2±0,2	0,14±0,03	6,88±1,03
	15	28,6±2,0*	0,39±0,10*	24,48±1,0*	13,1±0,9	0,17±0,06	6,42±1,08
	30	17,1±5,0	0,21±0,08	5,93±0,82	13,1±1,1	0,18±0,07	6,88±0,90
	60	19,4±1,03	0,26±0,01	7,22±0,30	18,1±1,02	0,22±0,04	4,89±0,75
	120	16,7±1,00	0,23±0,03	6,12±0,90	18,6±1,99	0,27±0,01	6,12±1,02
	240	19,8±1,82	0,27±0,08	7,65±1,03	18,8±3,01	0,25±0,14	9,25±1,02
Печень	7,5	137,3±3,1*	7,4±0,6	19,6±0,1*	109,2±21,2	6,6±0,1	6,5±0,5
	15	187,2±5,1	10,3±2,1	25,6±3,0	173,1±8,0	1,0±0,3	7,3±1,0
	30	189,9±4,0*	10,1±2,4	14,4±2,6	143,3±7,0	8,0±3,0	11,3±1,0
	60	238,4±11,0*	13,2±2,3	24,0±2,0*	124,0±10,0	16,0±1,1	16,0±1,1
	120	250,0±9,0*	13,7±2,6	16,2±0,8	150,0±11,0	8,3±1,4	14,0±1,2
	240	292,7±1,9*	16,1±1,0	26,6±2,03	164,0±12,0	9,0±3,0	25,6±2,1

Примечание. Здесь и далее в табл. 2—4 звездочкой отмечены значения показателей, достоверно отличающиеся от контрольных.

связывания метаболитов ^{35}S -тиамина с белками в условиях этанолового наркоза, то в данном случае картина оказалась не столь однозначной. В частности, если в начальные сроки исследований в опыте отмечено более интенсивное связывание метаболитов тиамина, то к 240-й минуте это различие практически нивелировалось. По-видимому, этаноловый наркоз увеличивает проницаемость гисто-гематических барьеров к тиамину, что обуславливает его повышенное проникновение в печень и мозг.

Таблица 2. Влияние острой алкогольной интоксикации на метаболизм ^{14}C -тиамина в организме мышей ($M \pm m$)

Вариант	Прирост $^{14}\text{CO}_2$, % введенной дозы ^{14}C -тиамина			
	15 мин	30 мин	45 мин	60 мин
Опыт	$2,26 \pm 0,15$	$2,69 \pm 0,34$	$3,40 \pm 0,96$	$3,51 \pm 1,16$
Контроль	$2,62 \pm 0,31$	$3,54 \pm 0,60$	$4,30 \pm 0,70$	$4,38 \pm 1,70$

Вариант	Прирост $^{14}\text{CO}_2$, % введенной дозы ^{14}C -тиамина			
	90 мин	120 мин	180 мин	240 мин
Опыт	$4,01 \pm 1,24$	$4,26 \pm 1,60$	$4,34 \pm 1,18$	$5,28 \pm 1,24$
Контроль	$4,92 \pm 1,33$	$4,69 \pm 2,60$	$5,45 \pm 2,60$	$5,79 \pm 2,14$

В специальных исследованиях (табл. 2) нами показано, что этаноловый наркоз вызывает выраженное замедление окисления ^{14}C -тиамина до $^{14}\text{CO}_2$ в пределах 4 ч наблюдения. Для установления влияния этанолового наркоза на обмен эндогенного тиамина нами были проведены дополнительные серии опытов, в которых тиамин мышам не вводили (табл. 3). Обнаружено, что содержание свободного и общего эндогенного тиамина в крови при этаноловом наркозе несколько повышается, а в печени и мозгу — снижается. Важно отметить, что изменения содержания общего тиамина были более выражены, чем свободного тиамина. Разнонаправленность изменений содержания свободного и общего тиамина в тканях и крови, по-видимому, свидетельствует об интенсификации выхода метаболитов тиамина из тканей в кровь при острой алкогольной интоксикации.

Результаты изучения обновляемости тиамина в тканях белых мышей после острой алкогольной интоксикации представлены в табл. 4, из которой видно, что в норме наиболее интенсивное обновление тиамин происходит в крови. Его значение в полтора раза превышает таковое аналогичного показателя в печени и в два раза — в мозгу. При сопоставлении значений этого показателя у контрольных животных и у животных при действии алкогольной интоксикации установлено, что поступление спирта в организм существенно повышает обновление тиамин в крови и печени. Так, в крови значение этого показателя увеличивалось по сравнению с таковым у контрольных животных на 35 %, а в печени — более чем в три раза. В мозгу обновление тиамин по сравнению с таковым в контроле практически не изменялось.

Приведенные результаты свидетельствуют о том, что при острой этаноловой ингаляционной интоксикации увеличивается проницаемость гепатогематического и гепато-энцефалического барьеров к тиамину. В результате этого увеличивается поступление ^{35}S -тиамина в ткани животных, дышавших парами этанола. Паралельно с этим, видимо, усиленно расходуется эндогенный тиамин. Выход метаболитов тиамина из тканей в кровь увеличивается, о чем свидетельствуют данные о снижении содержания эндогенного тиамина в тканях и повышении его в крови.

Таблица 3. Содержание (мкг В./г) свободного и общего тиамин в тканях белых мышей после острой ингаляционной алкогольной интоксикации ($M \pm m$)

Ткань	Концентрация спирта в воздухе, мл/л			
	1,0		1,5	
	Свободный тиамин	Общий тиамин	Свободный тиамин	Общий тиамин
Контроль	Свободный тиамин	Общий тиамин	Свободный тиамин	Общий тиамин
	2,0	2,0	2,0	2,0

Таблица 3. Содержание (мкг В₁/г) свободного и общего тиамин в тканях белых мышей после острой ингаляционной алкогольной интоксикации (M±m)

Ткань	Контроль			Концентрация спирта в воздухе, мл/л					
	Свободный тиамин	Общий тиамин		1,0		1,5		2,0	
				Свободный тиамин	Общий тиамин	Свободный тиамин	Общий тиамин	Свободный тиамин	Общий тиамин
Кровь	0,69±0,08	0,76±0,07		0,75±0,08	0,78±0,09	0,82±0,11	0,89±0,10	0,89±0,10	0,91±0,11
Печень	0,52±0,06	7,06±0,78		0,43±0,04	5,62±0,64	0,45±0,05	5,84±0,68	0,39±0,04*	4,86±0,54*
Мозг	0,38±0,04	2,78±0,31		0,39±0,03	2,35±0,27	0,32±0,04	1,96±0,21*	0,32±0,02	1,97±0,18*

Таблица 4. Обновляемость тиамин в тканях белых мышей после острой алкогольной ингаляционной интоксикации

Ткань	Контроль				Алкогольная интоксикация				
	Исходный общий тиамин, мкг/г	Общий тиамин после инъекции ³⁵ S-тиамин, мкг/г	³⁵ S-тиамин после инъекции, мкг/г	Обновляемость тиамин, %	Исходный общий тиамин, мкг/г	Общий тиамин после инъекции ³⁵ S-тиамин, мкг/г	³⁵ S-тиамин после инъекции, мкг/г	Обновляемость тиамин, %	
Кровь	0,76±0,07	0,92±0,08	0,27±0,02	12,0	0,76±0,07	0,89±0,09	0,28±0,03	16,7*	
Печень	7,06±0,78	9,71±0,93	3,28±0,31	7,7	7,06±0,78	10,20±0,80	5,84±0,06*	26,5*	
Мозг	2,78±0,31	2,98±0,31	0,38±0,04	6,0	2,78±0,31	3,00±0,42	0,40±0,04	6,0	

Таким образом, острая этаноловая интоксикация приводит к усилению обновляемости тиамина в тканях мышей при условии его достаточного поступления в организм извне.

A. Ya. Rozanov, A. S. Petrov, Sidiki Pogba

STUDIES OF THE THIAMINE RENEWAL AND BALANCE IN TISSUES OF WHITE MICE UNDER THE ACTION OF ETHANOL NARCOSIS

Acute inhalative alcoholic intoxication has been studied for its effect on the influx and level of free and bound thiamine in tissues of white mice. It is established that acute inhalative ethanol intoxication increases ^{35}S -thiamine incorporation in tissues and decreases the level of endogenic free and bound thiamine. The results obtained permit a conclusion on intensification of the thiamine renewal in tissues with its sufficient influx from outside as affected by the ethanol narcosis.

I. I. Mechnikov University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Езриелев Г. Н. Новые аспекты патогенеза алкоголизма.— М.: Медицина, 1975.— 144 с.
2. Елисеева Г. Д. Флуориметрическое определение тиамина, кокарбоксилазы и рибофлавина в биологических объектах // Витамин.— 1953.— № 1.— С. 52—64.
3. Островский Ю. М., Сатановская В. И., Островский С. Ю. и др. Метаболические предпосылки и последствия потребления алкоголя.— Минск: Наука и техника, 1988.— 263 с.
4. Паршин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии.— М.: Медицина, 1971.— 526 с.
5. Погба Сидики, Розанов А. Я. Влияние этанолового наркоза на обмен ^{35}S -тиамина в тканях мышей // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 4.— С. 36—40.
6. Розанов А. Я., Лернер Ф. С. Фосфорилирование тиамина в тканях морских свинок, зараженных туберкулезом, не леченных и леченных тубазидом // Проблемы туберкулеза.— 1964.— № 11.— С. 58—62.
7. Розанов А. Я., Трещинский А. И., Хмелевский Ю. В. Ферментативные процессы и их коррекция при экстремальных состояниях.— Киев: Здоров'я, 1985.— 208 с.
8. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика.— М.: Наука, 1973.— 206 с.
9. Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему.— М.: Медицина, 1980.— 191 с.
10. Хмелевский Ю. В., Розанов А. Я. Обмен витаминов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.— Киев: Здоров'я, 1975.— 150 с.
11. Hassinen J. E., Harkonen M. H. A., Ilikahri R. H. Metabolic effects of acetaldehyde in the intact rat brain cortex and its subcellular fractions // Brain res.— 1974.— 70, N 3.— P. 301—312.
12. Hell D., Six P. Vitamin B₁, B₂ and B₆ status in chronic alcoholism // Nutr. Metal.— 1977.— N 21, Suppl. 1.— P. 134—135.
13. Hell D., Six P. Thiamine, riboflavin and pyridoxine supply in chronic alcoholism // Deutsh. Med. Wochensh.— 1977.— N 102.— P. 962—966.
14. Hoyumpa A. M. Alcoholism.— New York, Pergamon press., 1983.— 427 p.
15. Hultborn B., Jarlstedt J. Effect of ethanol on the oxygen consumption of cerebral cortex, cerebellar cortex and liver homogenates // J. Neuropathol. exp. Neurol.— 1974.— 33, N 3.— P. 107—112.
16. Lowry O., Resenbrogh N., Fara A., Randall R. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem.— 1951.— 193, N 7.— P. 265.
17. Pachinger O. M., Tillmanns H., James M. C. et al. The effect of prolonged administration of ethanol on cardiac metabolism and performance in the dog // J. Clin. Invest.— 1973.— 52, N 11.— P. 2690—2696.
18. Pratt O. E., Hyasingham M., Shaw G. K., Thomson A. D. Transketolase variant enzymes and brain damage // Alcohol and Alcoholism, Inst. of Psychiatry.— London, SE58AF, GB, 1985.— 20, N 2.— P. 223—232.
19. Thomson A. D., Ryle P. R., Shaw G. K. Alcohol and Alcoholism.— London, SE58AF, GB, 1983.— 43 p.
20. Wood B., Breen K. T., Penengton D. Thiamine status in alcoholism // Austr. N. S. T. Med.— 1977.— N 7.— P. 445—454.

Одес. ун-т им. И. И. Мечникова
М-ва высш. сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

Особенности продолжительности жизни на фоне гипоталамической недостаточности у крыс

В регуляции функциональной системы по прерыванию принадлежит андрогенной системе, что рождающего гормона (ЛГ)

С учетом перспектив лечения андрогензависимых заболеваний интерес изучать особенности андрогенчувствительности продолжительности жизни

Методика

Опыты проведены на интактных (20 кг) и морских свинок (4 в течение 8—9 мес. Крысам на гелевой основе (%): карбонил натрия — 0,9, бензил-соединениям скормили с мясом и массой животных, получавших вены, у собак — из подкожного начала эксперимента (фон) кровь брали из сосудов.

Содержание тестостерона в крови для радиоиммунологической химии АН БССР). «Mark-III» (Tracor Europa) опыта животных подвергал лезу, семенники и аденогипофиз в граммах на килограмм.

Результаты исследования т. Стюдента.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на случайное содержание тестостерона оказалось более высоким в плазме крови собак (выс.). В течение опыта существенно у крыс (рисунок) в течение 1 мес. содержание тестостерона — в 4 раза по сравнению с контрольными животными. Большая концентрация тестостерона в плазме крови тиаменом. Однако при тестостероне и у сезонной (март—апрель) системы. Тем не менее групп было в 2,5—3 раз

Особенности продолжительного воздействия нифтолидом на функциональное состояние семенников животных

В регуляции функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы по принципу отрицательной обратной связи ведущая роль принадлежит андрогенчувствительным нейронам гипоталамуса [1]. Блокада в них рецепторных белков андрогенов с помощью антиандрогена нифтолида (флутамида) вызывает усиление функциональной активности системы, что проявляется в увеличении секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) и тестостерона [6—8].

С учетом перспективы клинического применения нифтолида для лечения андрогензависимых заболеваний представляло практический интерес изучить особенности реакции гонад, а также состояние некоторых андрогенчувствительных органов у разных видов животных в условиях продолжительного введения препарата.

Методика

Опыты проведены на интактных половозрелых самцах крыс (200—300 г), собак (12—20 кг) и морских свинок (400—600 г), получавших нифтолид (10 и 25 мг/кг в сутки) в течение 8—9 мес. Крысам и морским свинкам нифтолид вводили в виде суспензии на гелевой основе (%): карбоксиметилцеллюлоза, натриевая соль — 0,5, Твин-80 — 0,4, хлорид натрия — 0,9, бензиловый спирт — 9 [4] с помощью металлического зонда, собакам скармливали с мясным фаршем. Контролем служили идентичные по возрасту и массе животные, получавшие гелевую основу. У крыс кровь брали из подъязычной вены, у собак — из подкожной вены предплечья. Забор крови осуществляли перед началом эксперимента (фон), а также ежемесячно до его окончания. У морских свинок кровь брали из сосудов шеи после декапитации животных.

Содержание тестостерона (нмоль/л) определяли в плазме крови с помощью наборов для радиоиммунологического исследования (Т-³Н-стерон, Институт биоорганической химии АН БССР). Счет радиоактивности проводили в бета-спектрометре «Mark-III» (Трасог Енгора), используя сцинтилляционную жидкость ЖС-8. В конце опыта животных подвергали эвтаназии, выделяли и взвешивали предстательную железу, семенники и аденогипофиз. Рассчитывали удельную массу органов и выражали ее в граммах на килограмм (г/кг).

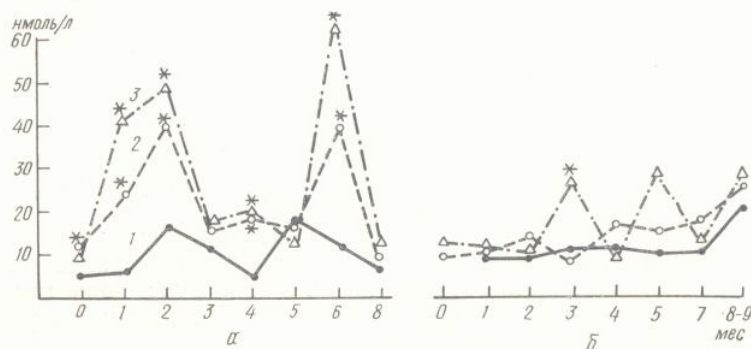
Результаты исследований обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Несмотря на случайный характер распределения крыс по группам, исходное содержание тестостерона в плазме крови подопытных животных оказалось более высоким, чем контрольных. Содержание тестостерона в плазме крови собак обеих групп перед началом опыта было одинаковым. В течение опыта содержание гормона значительно колебалось, особенно у крыс (рисунок). Так, при введении нифтолида в дозе 10 мг/кг в течение 1 мес содержание гормона повышалось в 2,5 раза, а в дозе 2,5 мг/кг — в 4 раза по сравнению с исходным и превышало таковое у контрольных животных этого вида в 4 и 7,5 раза соответственно. Еще больше концентрация гормона возрастала через 2 мес воздействия антиандрогеном. Однако в это же время наблюдалось повышение секреции тестостерона и у интактных крыс, что, по-видимому, обусловлено сезонной (март—апрель) активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Тем не менее содержание гормона у животных подопытных групп было в 2,5—3 раза выше, чем в контроле. В последующие 2 мес

концентрация тестостерона снизилась до сравнимой с исходной (контрольная группа) или несколько превышающей фон (подопытная группа). Повторное увеличение содержания тестостерона у крыс наблюдалось на 7-м месяце опыта (июль—август), а через 8 мес содержание гормона вновь снизилось до исходного значения.

У собак под действием нифтолида содержание тестостерона повысилось по сравнению с таковым контрольной группы только через 3 мес



Изменение концентрации тестостерона в плазме крови половозрелых самцов крыс (а) и собак (б), получавших нифтолид в течение 8—9 мес: 1 — контроль; 2 — нифтолид, 10 мг/кг; 3 — нифтолид, 25 мг/кг. * $P < 0,05-0,001$.

скармливания препарата. В остальное время оно практически не изменялось при дозах антиандрогена 10 и 25 мг/кг (см. рисунок).

У морских свинок скармливание нифтолида в обеих дозах в течение 9 мес не вызывало достоверного изменения содержания тестостерона (нмоль/л): контроль — $7,3 \pm 2,9$; 10 мг/кг нифтолида — $5,3 \pm 2,3$; 25 мг/кг нифтолида — $3,5 \pm 1,7$ ($P > 0,05$; число животных в каждой группе составляло 6).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гипоталамические центры регуляции секреции гонадотропинов у крыс более чувствительны к действию нифтолида, чем у других исследованных животных. Блокада нифтолидом рецепторов андрогенов в гипоталамусе и аденогипофизе приводит к активации системы и, как результат, усилению продукции тестостерона [6]. По-видимому, об этом же свидетельствует увеличение массы аденогипофиза у подопытных крыс. Ранее установлено, что после 1,5-месячного срока введения нифтолида (25 мг/кг) в гипофизе этих животных появляются типичные клетки кастрации с одновременным усилением секреции ЛГ и тестостерона [6]. В то же время у собак нифтолид оказывал лишь кратковременное стимулирующее влияние на продукцию андрогенов семенниками, о чем свидетельствует повышение содержания тестостерона в плазме крови на 3-м месяце скармливания препарата.

Предыдущими нашими исследованиями [2] установлено, что нифтолид при подкожном введении морским свинкам в дозе 10 мг/кг в течение 1 мес вызывает атрофию добавочного полового комплекса на фоне 1,5-кратного увеличения продукции тестостерона. Представленные выше результаты свидетельствуют о том, что после 9-месячного срока введения антиандрогена содержание тестостерона такое же или даже несколько ниже, чем у контрольных свинок при выраженном снижении у них массы предстательной железы. Следовательно, у этих животных, как и у собак, активация гипоталамических центров регуляции секреции гонадотропинов — умеренно выраженная и носит, по-видимому, проходящий характер.

Таким образом, в действии антиандрогена на андрогенную функцию семенников животных обнаруживаются определенные видовые различия: у крыс реакция более выражена, чем у собак и морских свинок.

Умеренная реакция наблюдается и у мужчин у здоровых людей выз плазме крови в 1,5 р. Некоторое повышение (у больных раком предстательной железы) в течение 0,5—7 мес [5].

Объективным критерием является состояние органов. Результаты гравиметрических исследований (таблицы) у крыс при введении нифтолида 10 мг/кг и у морских свинок обнаружено аденогипофиза, что, по-видимому, гонадотропин-рилизинг-гормона подопытных животных тенденция к ее повышению.

Изменение удельной массы животных, получавших нифтолид

Условие опыта

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Гелевая основа (контроль)
Нифтолид, 10 мг/кг
Нифтолид, 25 мг/кг

Примечания: у крыс не было достоверных различий по массе животных в каждой группе.

В связи с этим не для достижения выраженных результатов в исследовании органов-мишеней нифтолида полученные результаты свидетельствуют о необходимости применения препарата (опухоли, заболевания и др.) терапевтического действия на некоторые повышены.

(кон-
груп-
пода-
вание

повы-
3 мес

Умеренная реакция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы наблюдается и у мужчин: нифтолид (10 мг/кг в сутки в течение 5 сут) у здоровых людей вызывал повышение концентрации тестостерона в плазме крови в 1,5 раза ($P < 0,05$) по сравнению с исходной [3]. Некоторое повышение секреции ЛГ и тестостерона обнаружено также у больных раком предстательной железы, получавших флутамид в течение 0,5—7 мес [5].

Объективным критерием оценки секреторной функции семенников является состояние органа-мишени андрогенов — предстательной железы. Результаты гравиметрического исследования андрогенчувствительных органов (см. таблицу) свидетельствует о том, что у подопытных животных удельная масса предстательной железы достоверно снизилась: у крыс при введении нифтолида в обеих дозах, у собак — при дозе 10 мг/кг и у морских свинок — при дозе 25 мг/кг. У крыс, получавших нифтолид, обнаружено также существенное увеличение удельной массы аденогипофиза, что, по-видимому, обусловлено избыточной секрецией гонадотропин-рилизинг-гормонов. Удельная масса семенников у всех подопытных животных не изменялась, однако у собак наблюдалась тенденция к ее повышению ($P < 0,1 > 0,05$).

ас (а)

Изменение удельной массы (мг/кг) андрогенчувствительных органов у самцов животных, получавших нифтолид в течение 8—9 мес

Условие опыта	Число животных	Предстательная железа	Семенники	Аденогипофиз
Крысы				
Гелевая основа (контроль)	22	1074±74	8430±340	24,5±1,7
Нифтолид, 10 мг/кг	19	560±52 $P < 0,001$	9010±370	33,9±1,4 $P < 0,001$
Нифтолид, 25 мг/кг	22	365±46 $P < 0,001$ $P_1 < 0,05$	8890±470	35,8±2,2 $P < 0,001$
Собаки				
Гелевая основа (контроль)	5	550±80	1330±100	44,2±4,8
Нифтолид, 10 мг/кг	5	260±40 $P < 0,01$	1400±180	44,5±5,7
Нифтолид, 25 мг/кг	5	430±40 $P > 0,05$	1540±50 $P < 0,1 > 0,05$	43,5±2,8
Морские свинки				
Гелевая основа (контроль)	5	6000±194	4720±360	21±2
Нифтолид, 10 мг/кг	5	6830±418	5460±220	21±2
Нифтолид, 25 мг/кг	5	3652±597 $P < 0,05$	5510±460	19±3

Примечания: у крыс исследована вентральная доля предстательной железы; P — достоверность различий по сравнению с контролем; P_1 — то же, по сравнению с предыдущей группой.

В связи с этим не должен вызывать удивления тот факт, что у крыс для достижения выраженной блокады андрогенных влияний в периферических органах-мишенях приходится использовать более значительное количество нифтолида, чем у других животных и человека. Полученные результаты свидетельствуют также о том, что в случае продолжительного применения нифтолида больными с андрогензависимыми заболеваниями (опухоли предстательной железы, акне, андрогенная алопеция и др.) терапевтический эффект может быть выражен несмотря на некоторые повышения содержания андрогенов в крови.

Выводы

1. Особенностью стимулирующего действия нифтолида на функциональное состояние семенников является неодинаковая их чувствительность у разных животных: она более выражена у крыс, менее — у собак и морских свинок.

2. У крыс, собак и морских свинок нифтолид в дозах 10 и 25 мг/кг оказывает выраженный антипротатический эффект несмотря на повышенное содержание тестостерона в плазме крови.

S. V. Varga, L. V. Chaikovskaya

PECULIARITIES OF THE LONG-TERM NIPHTHOLID EFFECT ON THE FUNCTIONAL STATE OF TESTICLES IN ANIMALS

Long-term application of non-steroid antiandrogen niphtholid (10 or 25 mg/kg daily for 8-9 months) exerts a stimulating effect on the functional state of testicles. This effect is more pronounced in rats, than in dogs and guinea pigs. In all these animals the drug antiandrogenic effect caused a decrease of the prostatic mass, while in rats — an increase of the adenohypophysis mass. The peculiarities of the niphtholid effect in various animals should be taken into account when evaluating and interpreting investigation results.

Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health of the
Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринология пола. — М.: Наука, 1981. — 222 с.
2. Резников А. Г., Демченко В. Н., Варга С. В., Носенко Н. Д. Радиоиммунологическое и биохимическое исследование реакции аденогипофиза, семенников и надпочечников крыс и морских свинок на введение антиандрогена 4-нитро-3-трифторметилизобутиранилида // Пробл. эндокринологии. — 1977. — 23, № 2. — С. 86—90.
3. Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А. и др. Новая функциональная проба с применением антиандрогена нифтолида для исследования гонадотропных резервов гипоталамо-гипофизарной системы // Там же. — 1985. — 31, № 2. — С. 15—18.
4. Dorfman R. I. Anti-androgenic substances // Methods in hormone research / Ed. by R. I. Dorfman, Vol. II: Bioassay. — New York. — London: Acad. press, 1962. — P. 315—323.
5. Hellman L., Bradlow H. L., Freed I. et al. The effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. — 1977. — 45, N 6. — P. 1224—1229.
6. Reznikov A. G., Demchenko V. N., Varga S. V., Bozhok Yu. M. Hypothalamo-hypophyseal-gonadal system in male rats and guinea pigs treated with the antiandrogen 4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutyrilide // Endokrinologie. — 1978. — 72, N 3. — S. 276—284.
7. Södersten P., Gray G., Damassa D. A. et al. Effects of a nonsteroidal antiandrogen on sexual behavior and pituitary-gonadal function in the male rats // Endocrinology. — 1975. — 97, N 6. — P. 1468—1475.
8. Yamanaka H., Matsuoka M., Yuasa H. et al. Effects of antiprostatic agents on 5-dihydrotestosterone binding to rat hypophyseal and hypothalamic cytosol macromolecules // Endocrinol. Jap. — 1979. — 26, N 1. — P. 97—102.

Киев. ин-т эндокринологии
и обмена веществ М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 08.04.88

Краткие сообщ

УДК 612.014.46:611.814.1:612.115

В. П. Глухов

Влияние адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови

Раскрытие механизмов влияния адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови и деятельности механизмов регуляции этого процесса. В связи с этим изучено влияние адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови.

Отдельные сведения о механизме регуляции свертывания крови. Мало изучена также роль адренореа передней области гипоталамуса в регуляции процесса свертывания крови. Цель нашего исследования — изучить влияние адренореа передней области гипоталамуса на свертывание крови.

Методика

Опыты проведены на 30 крысах. Электроды-канюли обработали раствором и вживляли животным наркозом (40 мг/кг, диалектин) топографическим способом с помощью норадреналина (0,005 м. и после блокады адренореа крови производили по собственной системе свертывания. Результаты обрабатывали статистически (ТЭГ), время рекальцификации [12], толерантность [9] и число тромбоцитов в крови. Результаты обрабатывали статистически (ТЭГ), время рекальцификации [12], толерантность [9] и число тромбоцитов в крови. Результаты обрабатывали статистически (ТЭГ), время рекальцификации [12], толерантность [9] и число тромбоцитов в крови.

Результаты и их обсуждение

Химическое раздражение передней области гипоталамуса усиливает свертывающую способность крови, усиливается свертываемость, представленные на

УДК 612.014.46:611.814.1:612.115

В. П. Глухов

Влияние адренореактивных структур передней области гипоталамуса на свертывание крови

Раскрытие механизмов свертывания крови, выяснение роли его компонентов и отдельных звеньев, изучение зависимости между свертыванием крови и деятельностью органов и систем и, наконец, познание механизмов регуляции дали бы возможность управления столь важным процессом. В связи с этим изучение механизмов регуляции свертывания крови через адренореактивные структуры имеет большое клиническое значение.

Отдельные сведения литературы не дают четкого представления о механизме регуляции гипоталамусом свертывания крови [1, 2, 4—6]. Мало изучена также роль адренореактивных структур гипоталамуса в регуляции процесса свертывания крови [10].

Цель нашего исследования — выяснение роли адренореактивных структур передней области гипоталамуса в регуляции свертывания крови.

Методика

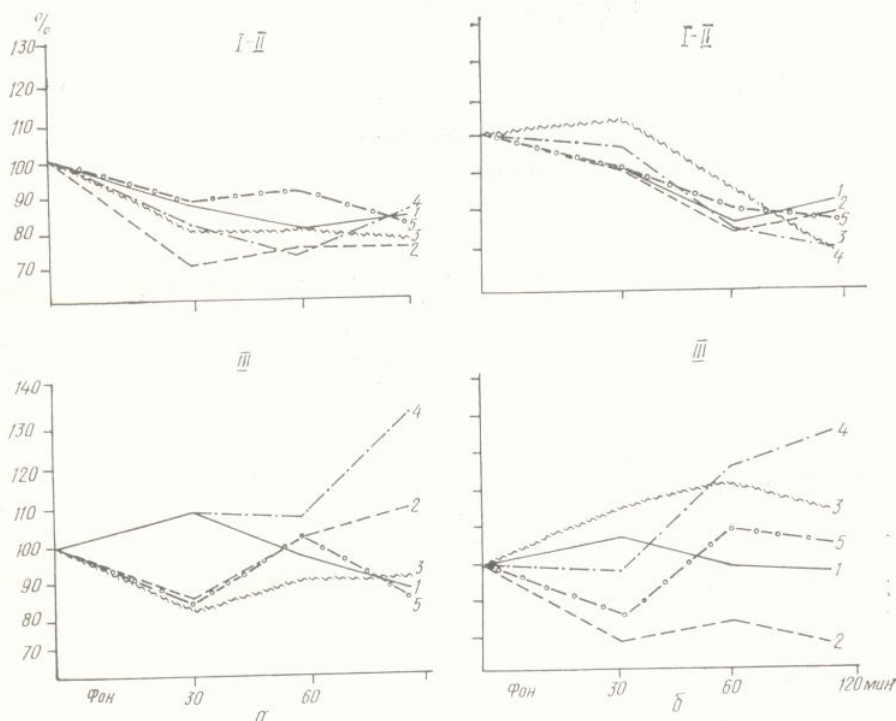
Опыты проведены на 30 кошках (самцах) в условиях хронического эксперимента. Электроды-канюли обрабатывали бакелитовым лаком с последующей термической обработкой и вживляли животным в переднюю область гипоталамуса под нембуталовым наркозом (40 мг/кг, внутривенно) в стереотаксическом приборе по координатам топографического атласа [11]. Крепление электрода-канюли к черепу осуществляли с помощью норакрила.

Спустя 5—6 сут при удовлетворительном состоянии животного через вживленный электрод-канюлю в переднюю область гипоталамуса вводили раствор адреналина или норадrenalина (0,005 мл; 1—2 нг/кг). Далее вводили раствор катехоламинов до и после блокады адреноэргических структур передней области гипоталамуса. Забор крови производили по собственной методике из *v. uicularis externa*, до и через 30, 60, 120 мин после введения раствора катехоламинов. Из показателей, характеризующих состояние системы свертывания крови, изучали параметры тромбоэластограммы (ТЭГ), время рекальцификации плазмы [8], активность факторов протромбинового комплекса [12], толерантность плазмы к гепарину [13], концентрацию фибриногена [9] и число тромбоцитов в периферической крови по методу Фонио. По окончании опыта производили гистологический контроль места локализации электрода-канюли. Результаты обрабатывали статистически с помощью метода непараметрических критериев [3].

Результаты и их обсуждение

Химическое раздражение альфа- и бета-адренореактивных структур передней области гипоталамуса раствором адреналина вызывает изменения свертывающей системы крови в основном в сторону гиперкоагуляции, усиливающейся к концу опыта. Об этом свидетельствуют результаты, представленные на рисунке, а.

По данным ТЭГ видно, что через 30 мин после введения в переднюю область гипоталамуса раствора адреналина I и II фазы свертывания крови укорачивались на 12 % ($P < 0,005$), затем этот эффект усиливался, тогда как III фаза через 30 мин удлинялась на 8 % ($P < 0,05$), но к концу опыта была короче фоновой на 13 % ($P < 0,05$). Общая константа свертывания крови характеризовала гиперкоагуляционный эффект. Тромбографическая константа тромбина вначале укорачи-



Влияние на свертывающую систему крови раздражения катехоламинами хемореактивных структур передней области гипоталамуса до и после их блокады аденолитиками: а — адреналин (1 — раздражение; 2 — блокада обзиданом и раздражение; 3 — раздражение и блокада обзиданом; 4 — блокада аминазином и раздражение; 5 — раздражение и блокада аминазином); б — норадреналин (1-5 — то же, что и на позиции а). I-III — фазы свертывания крови.

валась, затем удлинялась, что свидетельствует о неоднозначном изменении фаз свертывания крови. По результатам биохимических методов исследования, гиперкоагуляционный эффект был более выражен через 30 и 60 мин, что проявилось в укорочении времени рекальцификации через 30 мин на 15 % ($P < 0,01$), и через 60 мин на 10 % ($P > 0,05$). Активность факторов протромбинового комплекса изменялась аналогично. Концентрация фибриногена уменьшилась через 30 мин на 17 % ($P > 0,05$) и несколько увеличилась через 120 мин. Количество тромбоцитов на протяжении всего эксперимента повышалось.

Микроинъекция раствора норадреналина в эти же структуры вызывала изменения свертывания крови, аналогичные описанным выше, однако III фаза через 30 мин удлинялась незначительно (на 7 %, $P > 0,05$) и восстанавливалась в последующем до нормы (см. рисунок, б). Таким образом, химическое раздражение альфа- и бета-адренореактивных структур передней области гипоталамуса или раздражение только альфа-адренорецепторов показало, что альфа- и бета-адренореактивные структуры не только в целом влияют на свертывание крови, но и имеют некоторую специфичность воздействия на отдельные его фазы. Для того, чтобы говорить с большей убежденностью о такой специфичности, необходимо было провести серию опытов с блокадой этих структур аденолитиками до и после их раздражения катехоламинами.

При раздражении гипоталамуса раствором норадреналина через 30 мин на вы на 29 % ($P < 0,05$). Продолжительность II фазы на протяжении всего опыта во всех случаях коагулограммы та же, что и в контрольном эффекте. III фаза все же вызывает некоторые изменения, которые удерживают укороченный уровень норадреналином только в обзиданом бета-адрен

Иные результаты структуры передней бета-адренореактивных структур норадреналина в передней и бета-адренореактивных оказывающий влияние инъекция обзидана в торов на свертывание резко выраженное укорочение ($P < 0,01$) в течение 30 мин на 15 % ($P < 0,01$). Показатели коагулограммы, однако наблюдалась и уменьшены: время ($P < 0,001$), толерантность наблюдалась незначительно через 60 мин показатели

С целью дальнейшей передней области гипоталамуса проведены исследования та-адренорецепторов катехоламинами. Так, при микроинъекции передней области гипоталамуса норадреналина на I и II фазы ($P > 0,05$), III фазы. Данный эффект наблюдался. III фаза в конце опыта — отражали такие же изменения. Удлинение III фазы введением холин-, серотонин- и норадреналина [6, 7]. Введение адренореактивных структур через 60 и 120 мин, при $P < 0,05$, III фаза удлинения в среднем на 7 % ($P > 0,05$). Показатели коагулограммы ТЭГ — они восстанавливаются к концу опыта передней области гипоталамуса механизмы регуляции с катехоламинов блокированы со стороны свертывания

При раздражении адренореактивных структур передней области гипоталамуса раствором, адреналина на фоне блокады бета-адренорецепторов через 30 мин наблюдали укорочение I и II фаз свертывания крови на 29 % ($P < 0,05$), которое усиливалось к концу опыта ($P < 0,001$). Продолжительность III фазы свертывания крови оставалась равной фону на протяжении всего опыта ($P > 0,05$). Показатели коагулограммы отражали развившийся гиперкоагуляционный эффект. Микроинъекция раствора норадреналина, которая является специфичной для альфа-адренорецепторов, приводит к возбуждению их на фоне выключенных бета-адренорецепторов и вызывает гиперкоагуляцию, усиливающуюся к концу опыта во всех фазах свертывания крови ($P < 0,001$). Показатели коагулограммы также свидетельствовали о развившемся гиперкоагуляционном эффекте. Здесь мы видим, что микроинъекция адреналина все же вызывает некоторое возбуждение бета-адренорецепторов, которые сдерживают укорачивание III фазы, и длительность ее соответствует исходному уровню. Этого мы не наблюдали при раздражении норадреналином только альфа-адренорецепторов на фоне выключенных обзиданом бета-адренорецепторов, но III фаза резко укорачивалась.

Иные результаты мы получили при раздражении адренореактивных структур передней области гипоталамуса с последующей блокадой бета-адренореактивных структур. Так, при микроинъекции раствора адреналина в переднюю область гипоталамуса возбуждаются альфа- и бета-адренореактивные структуры. При этом запускали механизм, оказывающий влияние на все фазы свертывания крови. Затем микроинъекция обзидана выключала дальнейшее влияние бета-адренорецепторов на свертывание крови. Результатом этих воздействий явилось резко выраженное укорочение I и II фаз свертывания крови на 18—22 % ($P < 0,01$) в течение всего опыта. III фаза также укорачивалась через 30 мин на 15 % ($P < 0,01$) и восстанавливалась к концу опыта ($P > 0,05$). Показатели коагулограммы изменялись в сторону гиперкоагуляции, однако наблюдалась фазность изменений. Так, через 120 мин резко были уменьшены: время рекальцификации, концентрация фибриногена ($P < 0,001$), толерантность плазмы к гепарину ($P < 0,05$). Через 30 мин наблюдался незначительный гиперкоагуляционный эффект, тогда как через 60 мин показатели почти соответствовали фону.

С целью дальнейшего изучения роли адренореактивных структур передней области гипоталамуса в регуляции свертывания крови были проведены исследования с одновременным выключением альфа- и бета-адренорецепторов до и после раздражения этих структур катехоламинами. Так, при микроинъекции раствора аминазина в структуры передней области гипоталамуса с последующим введением в эти структуры адреналина наблюдали незначительные изменения со стороны I и II фаз ($P > 0,05$), продолжительность которых соответствовала фоновой. Данный эффект был выражен на протяжении всего времени наблюдения. III фаза незначительно удлинялась и была резко выраженной к концу опыта — на 35 % ($P < 0,05$). Показатели коагулограммы отражали такие же изменения, что и параметры тромбоэластограммы. Удлинение III фазы свертывания крови связано, по-видимому, с действием холин-, серотонинэргических структур передней области гипоталамуса [6, 7]. Введение раствора норадреналина на фоне выключенных адренореактивных структур приводило к выраженным изменениям через 60 и 120 мин, при этом I и II фазы укорачивались на 30 % ($P < 0,05$), III фаза удлинялась на 26—28 % ($P < 0,05$), тогда как через 30 мин изменения в системе свертывания крови почти не наблюдали ($P > 0,05$). Показатели коагулограммы несколько не совпадали с параметрами ТЭГ — они отражали гиперкоагуляционный эффект, усиливающийся к концу опыта. Раздражая альфа- и бета-адренорецепторы передней области гипоталамуса раствором адреналина, запускали механизмы регуляции свертывания крови. В последующем действия катехоламинов блокировались раствором аминазина. Изменения при этом со стороны свертывания крови были незначительными ($P > 0,05$). Раз-

Изучение тканевых факторов свертывания нативного костного мозга

К настоящему времени мало изучено недостаточно. Гус более высокую фибринолитическую функциональную активность держимом значительно в крови, что должно учитываться в мозге в клинике при лечении Циценжапов [6] изучал костного мозга на свертываемость, что плазма красная антикоагулянты, как и в крови активность выше.

Факторы свертывания изучены. Когут и соавт. [4] рованный костный мозг о тивностью. Авторы сделали вывод, что сосудистое русло может в тывания крови по типу геморрагического синдрома в зависимости гугограммы.

Целью нашей работы было изучение факторов свертывания костного

Методика

В опыты брали костный мозг. Тромбопластическое действие из тканей на бестромбоцитарную систему свертывания обедненной тромбоцитами плазмы крови, находящегося в пробирке, блястических компонентов плазмы, мытых кусочков костного мозга костного мозга и 1,8 мл физ. раствора. Через 10 мин 1500 мин⁻¹. Затем из 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000 бестромбоцитарную цитратную плазму переливали в пробирку. Активности служила бестромбоцитарная плазма, время свертывания которой ставило 110—130 с. В опытах с тканевым гомогенатом [5].

Антитромбиновое действие субстратной плазмы, богатой тромбоцитами, раствором тромбина. Рас контрольных пробках время свертывания тромбина колебалось.

Антигепариновое действие плазмы, обогащенной для выявления 4-го фактора свертывания, сколько модифицированного [4] Стандартный раствор тромбина, которая вызывала свертывание

дражение альфа-адренореактивных структур передней области гипоталамуса с последующим их выключением раствором аминазина приводило к неоднозначным изменениям процесса свертывания крови, при этом в течение 30 мин происходило незначительное укорочение I и II фаз (на 19 %, $P > 0,05$) с последующей стабилизацией этих изменений, тогда как III фаза свертывания крови вначале укорачивалась на 13 % ($P > 0,05$), затем удлинялась ($P > 0,05$) с последующей стабилизацией.

Выводы

Адренергические структуры передней области гипоталамуса, принимая участие в регуляции свертывания крови, оказывают специфическое влияние на отдельные фазы, в частности альфа-адренореактивные структуры передней области гипоталамуса регулируют в основном I и II фазы свертывания крови; бета-адренореактивные структуры гипоталамуса влияют на III фазу свертывания крови, конкурируя при этом с альфа-структурами, находясь с ними в сопряженных отношениях.

V. P. Glukhov

THE INFLUENCE OF THE ADRENOREACTIVE STRUCTURES OF THE ANTERIOR HYPOTHALAMUS ON THE PROCESSES OF BLOOD COAGULABILITY

In the chronic experiment stimulation of alpha- and beta-adrenoreactive structures of the anterior hypothalamus by adrenolytic substances is carried out before and after the blockade. The results of the experiments show specificity of the influence of alpha- and beta-adrenoreactive structures of the anterior hypothalamus on different phases of the process of blood coagulability.

M. I. Pirogov Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Odessa

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арушанян Л. Г. Каудатно-гипоталамические влияния на систему свертывания крови // Физиология и патология гемостаза. — Чита, 1980. — С. 9—11.
 2. Глухов В. П., Федорович Г. И. Влияние раздражения структур переднего гипоталамуса на систему свертывания крови // Адаптация человека к экстремальным условиям окружающей среды: Тез. докл. респ. конф. Одесса, сент. — Одесса, 1980. — С. 10—11.
 3. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — Л.: Медицина, 1973. — 142 с.
 4. Калишевская Т. М. Гипоталамус и эфферентные пути его влияния на противосвертывающую систему крови // Физиол. журн. СССР. — 1976. — № 9. — С. 1337.
 5. Калишевская Т. М., Голубева М. Т., Андрианов В. В., Башков В. В. Роль адренорецепции в осуществлении защитной реакции на плазмин в организме млекопитающих // Патол. физиология и эксперим. терапия. — 1986. — № 4. — С. 56—61.
 6. Кубанцева И. В. Влияние различных отделов гипоталамической области на систему гемокоагуляции // Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1973. — 75, № 10. — С. 15—17.
 7. Фарбер Б. Л., Калишевская Т. М., Ивлева И. В. Влияние раздражения некоторых ядер гипоталамуса на регуляцию гемостаза гипоталамизированных крыс // Физиол. журн. — СССР. — 1978. — 64, № 1. — С. 18—25.
 8. Рутберг Р. А. Простой и быстрый метод одновременного определения скорости рекальцификации и фибрина крови // Лаб. дело. — 1961. — № 5. — С. 6—7.
 9. Boqerhof H., Roka L. Gerinnungsphysiologische untersuchungen bei hemorrhagischen Diathesen. — Zeitschr. Vitamin Hormon u. Fermentforsch. — 1954. — 6, N 1. — S. 25—39.
 10. Fracasso J. F., Rothschild A. M. Alpha and beta-adrenergic blockerresistant release of fibrinolytic activity from rat verial cavae by epinephrin in vitro. — Thromb. and Haemostasis. — 1983. — 49, N 1. — P. 42—53.
 11. Jasper H., Aimone Marsen A. Stereotaxis atlas of the diencephalon of the cat. — Ottawa: Natl. Res. Council of Canada, 1954. — 105 p.
 12. Quick A. On constitution of prothrombin. — Amer. J. Physiol. — 1943. — 140, N 2. — P. 212—220.
 13. Sigg B. Der Mürroheparintest // Klin. Wocenschr. — 1952. — N 9/10. — S. 205—206.
- Одес. мед. ин-т им. М. И. Пирогова
М-ва здравоохранения УССР
- Материал поступил
в редакцию 25.11.88

Изучение тканевых факторов свертывания нативного и консервированного костного мозга

К настоящему времени влияние костного мозга на свертывание крови изучено недостаточно. Гусейнов и соавт. [2] отмечают, что несмотря на более высокую фибринолитическую активность костного мозга, в целом функциональная активность факторов свертывания в костномозговом содержимом значительно выше, чем таковая в плазме периферической крови, что должно учитываться при применении трансплантации костного мозга в клинике при лечении больных с геморрагическим синдромом. Циценжапов [6] изучал влияние внутривенного введения красного костного мозга на свертывающую систему крови у собак и пришел к выводу, что плазма красного костного мозга содержит такие же про- и антикоагулянты, как и в периферической крови, но их функциональная активность выше.

Факторы свертывания самой костномозговой ткани практически не изучены. Когут и соавт. [3] установили, что нативный и криоконсервированный костный мозг обладает выраженной тромбопластиновой активностью. Авторы сделали заключение, что введение костного мозга в сосудистое русло может вызывать нарушение состояния системы свертывания крови по типу гиперкоагуляции или тромбогеморрагического синдрома в зависимости от исходного состояния показателей коагулограммы.

Целью нашей работы явилось детальное изучение тканевых факторов свертывания костного мозга.

Методика

В опыты брали костный мозг (нативный и консервированный) нормальных кроликов. Тромбопластиновое действие изучали, используя метод тромбопластиновой активности тканей на бестромбоцитарной субстратной плазме [4], основанный на том, что время свертывания обедненной тромбоцитами плазмы удлиняется за счет удаления тромбопластина крови, находящегося в тромбоцитах. Добавление к субстратной плазме тромбопластических компонентов приводило к сокращению времени свертывания. Из отмытых кусочков костного мозга кроликов готовили 10%-ный гомогенат (0,2 г ткани костного мозга и 1,8 мл физиологического раствора), который центрифугировали 10 мин 1500 мин⁻¹. Затем из надосадочной жидкости готовили разведения: 1:100, 1:200, 1:500, 1:1000, 1:2000, 1:5000, 1:10000. В качестве субстрата использовали бестромбоцитарную цитратную донорскую плазму, заготовленную на Киевской городской станции переливания крови. Контролем при определении тромбопластиновой активности служила бестромбоцитарная субстратная плазма на физиологическом растворе, время свертывания которой при добавлении 0,277%-ного хлористого кальция составило 110—130 с. В опытах вместо физиологического раствора добавляли по 0,1 мл тканевого гомогената [5].

Антитромбиновое действие определяли по влиянию гомогенатов на свертывание субстратной плазмы, богатой тромбоцитами, полученной обычным способом, стандартным раствором тромбина. Раствор тромбина готовили с таким расчетом, чтобы в контрольных пробах время свертывания в среднем было 30 с. В наших опытах концентрация тромбина колебалась в пределах 10—17 мг/мл.

Антигепариновую активность определяли с помощью метода Yürgens [7], предложенного для выявления 4-го антигепаринового фактора кровяных пластинок, несколько модифицированного [4, 5]. Субстратом служила бестромбоцитарная плазма. Стандартный раствор тромбина готовили из расчета 40—60 мг/мл — концентрация, которая вызывала свертывание через 13—15 с (контроль стандартного тромбина).

Контролем при определении антигепариновой активности служила гепаринизированная субстратная плазма на физиологическом растворе, тромбиновое время которой (при добавлении к ней 0,1 мл гепарина фирмы «Рихтер» в концентрациях от 0,25 до 0,45 ед/мл) составляло 45—50 с. Ход определения изучаемых показателей заключался в установлении времени свертывания инкубационной смеси, состоящей из 0,1 мл соответствующей субстратной плазмы и 0,1 мл физиологического раствора (контроль) или гомогената (опыт) при добавлении к ней (после 10 с прогрева на водяной бане при 37 °C) 0,1 мл 0,277%-ного раствора кальция или тромбина соответствующей концентрации. Если тканевые экстракты обладают тромбопластиновой или антигепариновой активностью, то время свертывания соответствующей субстратной плазмы должно укорачиваться, а если они обладают антитромбиновой активностью, то удлиняться. Разница в секундах между временем свертывания соответствующей субстратной плазмы до и после прибавления гомогената отражает его активность. Полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики [1] и представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы, при прибавлении к субстратной плазме экстрактов из костного мозга время свертывания существенно сокращалось. Даже при максимальном разведении экстракта в 10 000 раз разница между временем свертывания субстратной плазмы ($119 \pm 2,7$ с) и консервированного (93 $\pm 2,7$ с) костного мозга статистически достоверна ($P < 0,01$).

Таким образом, даже в наибольшем разведении экстракты костного мозга кроликов обладают достаточно стойкой тромбопластиновой активностью. При меньших разведениях тромбопластиновые свойства более выражены и время свертывания смеси бестромбоцитарной субстратной плазмы с экстрактами костного мозга еще более значительно сокращается. При сравнении нативного и консервированного костного мозга обнаружено, что нативный костный мозг обладает более выраженной тромбопластиновой активностью вплоть до разведения экстрактов в 1:5000 раз. При дальнейшем разведении разница во времени свертывания, отражающая тромбопластиновую активность нативного и консервированного костного мозга, статистически недостоверна ($P > 0,05$).

При изучении антигепаринового действия обнаружено, что время свертывания обычной субстратной плазмы составляло $14 \pm 1,6$ с. После

Тромбопластиновая активность нативного и консервированного костного мозга кроликов ($n=12$, $M \pm m$)

Показатель	Разведения тканевых экстрактов						
	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:2000	1:5000	1:10000
Время свертывания бестромбоцитарной субстратной плазмы (контроль), с	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$	$119 \pm 2,7$
Время свертывания субстратной плазмы с экстрактом костного мозга, с:							
нативным	$29 \pm 2,7$	$34 \pm 2,7$	$41 \pm 2,7$	$45 \pm 2,4$	$56 \pm 2,3$	$73 \pm 2,3$	$94 \pm 3,0$
консервированным	$39 \pm 1,7^{**}$	$44 \pm 1,7^{***}$	$53 \pm 1,6^{**}$	$57 \pm 6,5^{**}$	$65 \pm 2,3^*$	$81 \pm 2,6$	$91 \pm 2,7$

Примечание. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$; n—число животных.

добавления к ней гепарина в среднем до 4 с, а тромбиновое время до $45,59 \pm 7,1$ с. Однако по достоверности.

Исследование антитромбиновых проб тромбиновое добавлении нативного костного мозга при прибавлении консервированного $41 \pm 4,8$ с. Как укорочен статистически недостоверно.

Выводы

Костный мозг (нативный) стойкой к разведению тромбопластиновой и антигепариновых и антитромбиновых

G. N. Lipkan, G. I. Kogut, L. S. G. T. G'ukhenkaya, S. Ya. Kubikova

STUDIES OF TISSUE COAGULANT ACTIVITY OF THE NATIVE AND CRYOPRESERVED BONE MARROW

Status of thromboplastin, antithrombin and cryopreserved bone marrow w both the native and cryopreserved resistant thromboplastin activity tistically unauthentic. In that may have different effects depending on the dose. The fact should be taken into account.

Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Public Health of the USSR

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоус А. К., Колодяжный В. П. Исследование свойств и показателя суд биологических испытаниях. С. 17—24.
2. Гусейнов Г. А., Караджанов С. В. Исследование эффективности трансплантата матологии и трансфузиологии. С. 17—24.
3. Когут Г. И., Липкан Г. Н. Исследования в трансплантате и докл. 9-й Всесоюз. конф. п С. 232.
4. Титова К. Т., Никитин И. В. Свойства легочной ткани. Вып. 17.— С. 70—73.
5. Оборина Ю. Н., Никитин И. В. С. 73—76.
6. Циценжапов В. А. Влияние свертывающую систему кр Киев, 1969.— С. 164—165.
7. Yürgens J., Beller F. Klini Georg Time Verlag, 1959.—

Киев, ин-т гематологии и пер М-ва здравоохранения УССР

добавления к ней гепарина (0,25—0,45 ед/мл) тромбиновое время удлинилось в среднем до $48 \pm 4,3$ с. Нативный костный мозг сокращал тромбиновое время до $45 \pm 4,3$ с, а консервированный — удлинял до $59 \pm 7,1$ с. Однако полученные изменения были статистически недостоверными.

Исследование антитромбинового действия показало, что в контрольных пробах тромбиновое время составляло в среднем $31 \pm 3,4$ с. При добавлении нативного костного мозга оно укорачивалось до $28 \pm 2,9$ с, а при прибавлении консервированного костного мозга — удлинялось до $41 \pm 4,8$ с. Как укорочение, так и удлинение времени свертывания было статистически недостоверным.

Выводы

Костный мозг (нативный и консервированный) обладает выраженной и стойкой к разведению тромбопластиновой активностью и не проявляет антигепариновых и антитромбиновых свойств.

G. N. Lipkan, G. I. Kogut, L. S. Mkhitarian,
G. T. Glukhenkaya, S. Ya. Kubrachenko

STUDIES OF TISSUE COAGULATION FACTORS OF THE NATIVE AND CRYOPRESERVED BONE MARROW

Status of thromboplastin, antiheparin and antithrombin characteristics of the native and cryopreserved bone marrow was studied experimentally on 12 rabbits. It is found that both the native and cryopreserved bone marrow possesses a pronounced and dilution resistant thromboplastin activity, whereas antithrombin and heparin activities were statistically unauthentic. In that connection the bone marrow injected into blood circulation may have different effects depending on the initial state of the recipient blood coagulation. The fact should be taken into account in clinics.

Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоус А. К., Колодяжный В. И. Упрощенный метод определения средних арифметических и показателя существенности разницы между совокупностями величин в биологических испытаниях // Фармакология и токсикология. — 1971. — Вып. 6. — С. 17—24.
2. Гусейнов Г. А., Караджанов Я. К., Касимов Г. И. Гемостатическая активность донорского костного мозга и его клиническое значение // Материалы симпозиума по эффективности трансплантации костного мозга в клинике, актуальным вопросам гематологии и трансфузиологии. — Ташкент, 1973. — С. 69—70.
3. Когут Г. И., Липкан Г. Н., Мхитарян Л. С. О наличии тромбопластических компонентов в трансплантате костного мозга // Трансплантация органов и тканей: Тез. докл. 9-й Всесоюз. конф. по пересадке органов и тканей. — Тбилиси, 5—6 окт. 1982. — С. 232.
4. Титова К. Т., Никитин Ю. П. Некоторые свертывающие и противосвертывающие свойства легочной ткани собак // Ученые записки Кемеров. пед. ин-та. — 1968. — Вып. 17. — С. 70—73.
5. Оборина Ю. Н., Никитин Ю. П. Антитромбиновая активность стенки аорты // Там же. — С. 73—76.
6. Циценжапов В. А. Влияние внутривенного введения красного костного мозга на свертывающую систему крови собак // Система свертывания крови и фибринолиз. — Киев, 1969. — С. 164—165.
7. Yürgens J., Beller F. Klinische Methoden der Blut gerinnungs — analyse. — Stuttgart: Georg Time Verlag, 1959. — 305 p.

Киев, ин-т гематологии и переливания крови
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

Естественный противостафилококковый иммунитет донороспособного населения

Согласно данным литературы, в сыворотке крови практически здоровых людей содержатся естественные антибактериальные антитела против грамположительной и грамотрицательной микрофлоры [2—5]. К естественным относятся антитела, обнаруживаемые у людей, не подвергавшихся намеренной иммунизации антигенными препаратами. Очевидно, выработка таких антител — следствие нормальной реакции иммунной системы в ответ на контакт с соответствующими микроорганизмами.

В настоящее время при получении препаратов крови противонфекционного действия (например, антистафилококкового, антистолбнячного, антигриппозного) обычно намеренно иммунизируют доноров станций переливания крови коммерческими вакцинными препаратами, а также привлекают к донорству людей, которым были сделаны плановые прививки (против гриппа, столбняка и др.) на предприятиях или в учебных заведениях. Однако активная иммунизация антигенными препаратами часто сопровождается некоторыми негативными явлениями, вплоть до аллергических реакций.

Цель нашего исследования — изучить показатели естественного антистафилококкового иммунитета у практически здорового населения, намеренно не иммунизированного стафилококковым анатоксином, в зависимости от фенотипа по системе АВО и времени года для дальнейшего использования полученных результатов в организации иммунного донорства.

Методика

Исследования проведены на сыворотках крови 1842 неиммунизированных донороспособных людей г. Киева в возрасте от 18 до 40 лет. Количество естественных антител к стафилококковому альфа-токсину определяли по содержанию антиальфа-стафилолизина в сыворотке крови в реакции нейтрализации гемолитического действия стафилококкового альфа-токсина на эритроциты кролика [1], выражая его в Международных единицах на литр сыворотки крови (МЕ/л). Количество антител, составляющее $3 \cdot 10^3$ МЕ/л и выше, расценивали как высокое, а сыворотку с таким содержанием антител — как иммунную.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследований, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что антиальфа-стафилолизин в различных титрах (от $2,0 \cdot 10^3$ до $3,0 \cdot 10^3$ МЕ/л) обнаружен в сыворотке крови (всех групп) донороспособного населения. Титры антител $\leq 2,0 \cdot 10^3$ МЕ/л выявляли в $95,82 \% \pm 10,46 \%$ случаев. Высокое содержание антиальфа-стафилолизина ($3,0 \cdot 10^3$ — $5,0 \cdot 10^3$ МЕ/л) определяли в $4,18 \% \pm 0,46 \%$ случаев. Такие титры антител обнаружены в сыворотке крови различных групп (по системе АВО) примерно с равной частотой, которая колебалась от $3,17 \% \pm 0,17 \%$ в группе В (III) до $4,97 \% \pm 0,51 \%$ в группе А (II).

Результаты исследования распределения условно иммунных сывороток крови неиммунизированных доноров в зависимости от времени года представлены в табл. 2. Сыворотки с высоким содержанием антиальфа-стафилолизина выявлялись в $4,18 \% \pm 0,46 \%$ случаев и чаще всего в летний и весенний периоды, реже — осенью и зимой.

Таким образом, показано, что в сыворотке крови практически здорового донороспособного населения г. Киева в различные сезоны года

Таблица 1. Относительное антиальфа-стафилолизинное доноров в зависимости от со

Группа крови по системе АВО	Число д
О (I)	64
А (II)	58
В (III)	47
AB (IV)	13
О (I)—AB (IV)	184

Примечание. Знак тире

Таблица 2. Распределение в сыворотке крови неиммунных ($M \pm m$)

Сезон года	Число д
Зима	
Весна	
Лето	
Осень	
Зима—осень	

Примечание. $P_1 >$ показателей, полученных с таковыми, получ

выявляются естественные все же встречаются в типом А (II).

Выводы

1. В сыворотке крови неиммунизированных жителей антистафилококковые антитела обнаружены в $95,82 \% \pm 10,46 \%$ случаев.
2. Естественные антитела с высоким содержанием ($3 \cdot 10^3$ МЕ/л) чаще всего выявлялись в сыворотке крови с новой принадлежностью.
3. Кровь практически здорового населения с высоким содержанием естественных антител к стафилококковому альфа-токсину получена иммунной.

L. V. Nazarchuk

NATURAL ANTISTAPHYLOCOCCAL IMMUNITY OF DONORABLE POPULATION

Blood serums of 1842 donorable blood serum of people with different natural antistaphylococcal lysins ($3,0 \cdot 10^3$ ME/l — $5,0 \cdot 10^3$ ME/l) were determined in 4,18% of donorable age with group belonging to A (II).

Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev.

Таблица 1. Относительное распределение сывороток крови разной антиальфафастифилолизинной активности (% общей активности) неиммунизированных доноров в зависимости от содержания антиальфафастифилолизина ($M \pm m$)

Группа крови по системе АВО	Число доноров	Титр антиальфафастифилолизина, $\cdot 10^3$ МЕ/л		
		2,0	3,0—5,0	$\geq 6,0$
О (I)	649	$95,84 \pm 0,46$	$4,16 \pm 0,22$	—
А (II)	583	$95,03 \pm 0,51$	$4,97 \pm 0,51$	—
В (III)	472	$96,82 \pm 0,41$	$3,17 \pm 0,17$	—
AB (IV)	138	$95,66 \pm 0,47$	$4,34 \pm 0,47$	—
О (I)—AB (IV)	1842	$95,82 \pm 0,46$	$4,18 \pm 0,46$	—

Примечание. Знак тире — титр антиальфафастифилолизина не обнаруживался.

Таблица 2. Распределение условноиммунного антиальфафастифилолизина в сыворотке крови неиммунизированных доноров в зависимости от сезона ($M \pm m$)

Сезон года	Число доноров	Частота встречаемости сывороток с титром антиальфафастифилолизина $3 \cdot 10^3$ МЕ/л	
		абсолютное число	относительное число, %
Зима	235	8	$3,41 \pm 0,42$
Весна	165	8	$4,85 \pm 0,50$
Лето	517	24	$5,61 \pm 0,23$
Осень	925	37	$4,00 \pm 0,45$
Зима—осень	1842	77	$4,18 \pm 0,46$

Примечание. $P_1 > 0,05$; $P_2 < 0,01$; $P_3 < 0,01$ — достоверность значений показателей, полученных весной, зимой и осенью соответственно по сравнению с таковыми, полученными летом.

выявляются естественные антистафилококковые антитела, которые чаще всего встречаются в летний и весенний периоды у людей с фенотипом А (II).

Выводы

1. В сыворотке крови практически здоровых донороспособных неиммунизированных жителей г. Киева содержатся естественные антистафилококковые антитела в пределах $\leq 2,0 \cdot 10^3 - 5,0 \cdot 10^3$ МЕ/л.

2. Естественные антиальфафастифилолизины в высоких титрах ($3 \cdot 10^3$ МЕ/л) чаще всего встречаются в сыворотке крови людей с групповой принадлежностью А (II) в весенне-летний период.

3. Кровь практически здоровых донороспособных людей с высоким содержанием естественных антиальфафастифилолизинов может быть источником получения иммунных антистафилококковых препаратов.

L. V. Nazarchuk

NATURAL ANTISTAPHYLOCOCCIC IMMUNITY OF DONORABLE POPULATION

Blood serums of 1842 donorable Kiev inhabitants have been examined. It is shown that blood serum of people with different group belonging (by the ABO system) contains natural antialphastaphylolysins during the whole year. High titres of antialphastaphylolysins ($3,0 \cdot 10^3$ ME/l — $5,0 \cdot 10^3$ ME/l) are most frequently revealed among the persons of donorable age with group belonging A(II) in summer and spring.

Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Ministry of Public Health of the
Ukrainian SSR, Kiev.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Выгодчиков Г. В.* Стафилококковые инфекции (микробиология, иммунология и эпидемиология).— М.: Гослитиздат.— 1963.— 270 с.
2. *Зайцева Г. А., Козьминых Л. Ф., Мороз А. Ф. и др.* Исследование спектра иммунных антител у доноров крови и плазмы // Гематология и трансфузиология.— 1987.— № 3.— С. 58—61.
3. *Назарчук Л. В., Максимец А. П., Дзюбан Н. Ф.* Антисинегийная активность сыворотки крови доноров и препарата «Имуноглобулин» // Врачеб. дело.— 1986.— № 7.— С. 55—57.
4. *Назарчук Л. В., Бидненко С. И., Лютко О. Б.* Антипротейная активность сыворотки крови доноров и препарата «Имуноглобулин» // Там же.— 1988.— № 5.— С. 91—93.
5. *Николаева Л. К., Смирнова А. И., Мельникова В. Н.* Вопросы организации заготовки плазмы, содержащей антименингококковые антитела // Второй респ. съезд гематологов и трансфузиологов Грузии. Тез. докл. (14—16 октября 1988 г., г. Боржоми).— Тбилиси.— 1988.— С. 145—147.

Ин-т гематологии и переливания крови
М-ва здравоохранения УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 06.03.89

УДК 612.014/017.1

Е. Н. Сологуб, Л. П. Сизякина

Иммунокорригирующие свойства низкочастотного ультразвука

Широкое распространение таких заболеваний, как аутоиммунные, онкологические, аллергические, существенным моментом развития которых является возникновение вторичных иммунодефицитных состояний (ВИДС), привлекает пристальное внимание исследователей к проблеме иммунокоррекции [1]. В связи с этим первоочередной задачей является разработка современных принципов и подходов к целенаправленной коррекции нарушений иммунитета. Перспективно в этом отношении — использование различных физических факторов [2]. Выявленные нами ранее [3] иммуностимулирующие эффекты послужили основанием для попытки использования ультразвука (УЗ) низкой частоты (НЧ) в целях коррекции ВИДС.

Методика

ВИДС у животных моделировали по способу Зотовой [6] однократным введением в подушечки задних лап мышей белковой фракции лимфоидного антигена. ВИДС воспроизводили на 300 мышках-самцах линии СВА массой 12—14 г. Наличие иммунодефицитного состояния оценивали при гистологическом исследовании селезенки, лимфатических узлов, тимуса, а также по определению абсолютного и относительного содержания Т- и В-лимфоцитов в периферической крови с помощью лимфоцитотоксического теста.

Взятые в эксперимент животные были разделены на шесть групп. У животных пяти групп была воспроизведена модель ВИДС, при этом животные I группы коррекции УЗ не подвергались, II группы — подвергались УЗ однократно на область селезенки (29 кГц; 0,3 мкм; 60 с), III группы — двукратно с интервалом между первым и вторым воздействием УЗ в 6 сут, IV группы — двукратно с интервалом между первым и вторым воздействием УЗ в 12 сут, V группы — троекратно с интервалом между первым и вторым воздействием УЗ в 12 сут, между вторым и третьим — 14 сут. VI группа животных — контрольная, которую составили интактные мыши, содержащиеся на стандартном рационе вивария. Животных забивали декапитацией в одно и то же время суток (утром) на 5-, 14-, 21- и 28-е сутки после последнего сеанса УЗ и изучали динамику Т- и В-клеток в периферической крови (относительное и абсолютное содержание) с помощью лимфоцитотоксического теста [4, 5], исследовали морфологическую характеристику тимуса, селезенки, лимфатических узлов (окраска серийных парафиновых срезов лимфоидных органов гематоксилин-эозином и по Браше).

Результаты и их обсужде

Анализ полученных результатов многократного воздействия на кровь возвращается $44 \pm 3 \%$; $2,5 \text{ тыс/мм}^3$ ($1,9 \text{ тыс/мм}^3 \pm 0,2 \text{ тыс/мм}^3$ вторичным иммунодефицитным увеличением числ

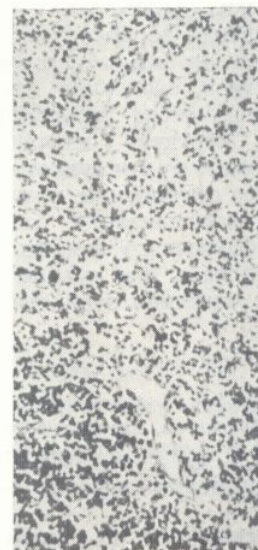


Рис. 1. Тимус. Опустошение ка гематоксилин-эозином. Ок.

Рис. 2. Селезенка. Значительное нажатие центра фолликула. О

($61 \pm 2 \%$; $4,2 \text{ тыс/мм}^3 \pm 0,4 \text{ тыс/мм}^3$ соответствует всем срокам практической группы ($23 \pm 3 \%$; $2,0 \text{ тыс/мм}^3$ в раннем опустошение корковых сосудов сосудистой реакцией, арной фагоцитарной структура без особенностей. Ение числа фолликулов, редукция элементов б гиперплазию мегакарионной муфты, свидетельствуют животных на протяжении туры изучаемых органов

Двукратное воздействие на 5-е сутки нормализует $3,2 \text{ тыс/мм}^3 \pm 0,3 \text{ тыс/мм}^3$ денция. Динамика содержания клонения от нормы (26 структурные изменения ровать полную нормализ

Двукратная коррекция 12 сут приводит к существенной периферической крови у

Результаты и их обсуждение

Анализ полученных результатов позволяет отметить, что уже после однократного воздействия УЗ содержание Т-лимфоцитов в периферической крови возвращается к норме у опытных животных (5-е сутки — $44\% \pm 3\%$; $2,5 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,3 \text{ тыс./мм}^3$) при содержании $7\% \pm 1\%$ ($1,9 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,2 \text{ тыс./мм}^3$) у животных I группы с воспроизведенным вторичным иммунодефицитом) с последующим статистически достоверным увеличением числа Т-клеток к 21—28-м суткам наблюдения



Рис. 1. Тимус. Опустошение корковых отделов, отчетливая сосудистая реакция. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 7, об. 16.

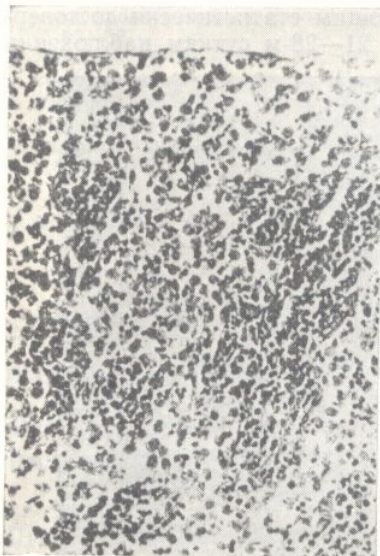
Рис. 2. Селезенка. Значительное уменьшение размеров лимфоидных фолликулов, обнажение центра фолликула. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 7, об. 16.

($61\% \pm 2\%$; $4,2 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,3 \text{ тыс./мм}^3$ и $70\% \pm 3\%$; $5,1 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,4 \text{ тыс./мм}^3$ соответственно). Содержание В-лимфоцитов на протяжении всех сроков практически не отличается от такового контрольной группы ($23\% \pm 3\%$; $2,0 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,2 \text{ тыс./мм}^3$). При этом морфологически в тимусе в ранние сроки наблюдения отмечаются выраженное опустошение корковых отделов с обнажением мозгового слоя, отчетливая сосудистая реакция, очаги гиперплазированных клеток мононуклеарной фагоцитарной системы (рис. 1). В лимфатическом узле структура без особенностей. В селезенке обнаружены значительное уменьшение числа фолликулов, опустошение лимфоцитами красной пульпы, редукция элементов белой пульпы (рис. 2). Интересно отметить гиперплазию мегакариоцитов при увеличении ширины периартериальной муфты, свидетельствующей о гиперплазии Т-зоны. У этой группы животных на протяжении всех сроков наблюдения нормализации структуры изучаемых органов не происходит (рис. 3).

Двукратное воздействие УЗ НЧ интервалом 6 сут позволяет уже на 5-е сутки нормализовать содержание Т-лимфоцитов ($40\% \pm 1\%$; $3,2 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,3 \text{ тыс./мм}^3$), сохраняющееся на протяжении 3 нед наблюдения. Динамика содержания В-лимфоцитов — без существенного отклонения от нормы ($26\% \pm 4\%$; $2,1 \text{ тыс./мм}^3 \pm 0,1 \text{ тыс./мм}^3$). При этом структурные изменения лимфоидных органов не позволяют зарегистрировать полную нормализацию структур иммунной системы.

Двукратная коррекция УЗ с интервалом между озвучиванием в 12 сут приводит к существенному увеличению числа Т-лимфоцитов в периферической крови уже в ранние сроки наблюдения ($60\% \pm 2\%$;

3,5 тыс/мм³±0,3 тыс/мм³) и нормализации его содержания в последующие сроки. При этом зарегистрировано незначительное снижение числа В-лимфоцитов в ранние сроки (15 %±2 %; 1,2 тыс/мм³±0,06 тыс/мм³) с последующей его нормализацией (28 %±4 %; 2,1 тыс/мм³±±0,09 тыс/мм³). Результаты морфологических исследований позволяют установить, что к 5-м суткам наблюдения лимфоидные фолликулы селезенки сужены, умеренно выраженное скопление лимфоцитов сосредоточено вокруг центральной артериолы. В лимфатических узлах нет четко выраженных границ коркового и мозгового слоев. В тимусе обнаружены дилатация сосудов, скопление вокруг них значительного числа лимфоцитов. Нормализация структур изучаемых органов происходит к 14-м суткам.



Трехкратное озвучивание позволяет достигнуть нормализации относительного и абсолютного содержания Т-лимфоцитов уже к 5-м суткам наблюдения с сохранением этой тенден-

Рис. 3. Лимфатический узел. Опустошение краевого синуса фолликула, нарушение структуры В-зависимой зоны узла. Окраска гематоксилин-эозином. Ок. 7, об. 16.

ции в последующие сроки и регистрации существенного их числа на 28-е сутки наблюдения. При этом констатируется нормализация структур всех исследуемых органов уже к 5-м суткам наблюдения.

Таким образом, анализируя полученные результаты, следует отметить, что УЗ-волны НЧ можно использовать для коррекции вторичного иммунодефицита. При воздействиях УЗ НЧ однократно и двукратно (интервал между озвучиваниями 12 сут) обнаруживается достаточно полная нормализация структурных особенностей лимфоидных органов. Уже в ранние сроки (5-е сутки) наблюдения относительное и абсолютное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови достоверно превышает таковое в периферической крови контрольной (VI) группы животных при сохранении значений показателей в последующие сроки.

Выводы

1. Представляется возможным использовать ультразвук низкой частоты с целью коррекции вторичного иммунодефицитного состояния.

2. Оптимальными для коррекции вторичных иммунодефицитных состояний являются режимы с двух- (интервал между озвучиваниями 12 сут) и трехкратным применением ультразвука. Именно при этих режимах обнаруживается достаточно полная нормализация структурных особенностей лимфоидных органов.

E. N. Sologub, L. P. Sizyakina

IMMUNOCORRECTING PROPERTIES OF LOW-FREQUENCY ULTRASOUND

The possibility to correct the secondary immunodeficient state by means of two-and three-fold low frequency ultrasound effect on the spleen has been demonstrated on mice of CBA strain. It makes it possible to use low-frequency ultrasound on a large scale in the clinical practice.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the USSR, Rostov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопухин Ю. М., Петров недостаточности // Вест. А
2. Мельников О. Ф. Иммуно Вopr. курортологии, фт С. 69—72.
3. Москаленко Е. П., Сизьякие и гуморальные факт 1983.— 95, № 5.— С. 75—7
4. Петров Р. В., Ковальчук М.: Медицина, 1977.— 115
5. Петров Р. В., Стенина М. фоцитов и других розеткс // Бюл. эксперим. биологии
6. А. с. 934534 СССР, М. Кл. дефицитного состояния Л. П. Сизьякина.— Опубл. 1

Ростов. мед. ин-т М-ва здра

УДК 616—056.3:612.215:014.462.8

Ю. К. Башмаков, Т. С. Брю

Липиды легкого и при анафилактическом

Зависимость функционизма липидов в легкомгуляции поверхностно- [7], но и их значениемгенных медиаторов [8]. продуцентов липидогени клетки, макрофаги, эоз па), вопрос о компартм липидогенных медиатор биосинтезе биологически фолипидов альвеолярно жанием ненасыщенных

Цель настоящего инения содержания основ лярном сурфактанте в свойствами и жирнокис тоидном шоке.

Методика

Опыты проведены на 30 кры моделировали однократным риного яйца. Исследование щие липиды, триглицериды, проводили через 60 мин пос [4] в хлороформ-метанолны лярного сурфактанта, выде Жирнокислотный состав фо на газово-жидкостном хром детектором [6]. Поверхностода Ребиндера [3]. Контро

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лопухин Ю. М., Петров Р. В. Новая классификация первичной иммунологической недостаточности // Вест. АМН СССР.— 1974.— № 3.— С. 35—42.
2. Мельников О. Ф. Иммуномодулирующее действие физических факторов: Обзор // Вопр. курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.— 1986.— № 3.— С. 69—72.
3. Москаленко Е. П., Сизякина Л. П., Сологуб Е. Н. Влияние ультразвука на клеточные и гуморальные факторы иммунитета // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— 95, № 5.— С. 75—78.
4. Петров Р. В., Ковальчук А. В., Соколова Е. В. Основные вопросы иммунологии.— М.: Медицина, 1977.— 115 с.
5. Петров Р. В., Стенина М. А., Лебедев В. А. Особенности оценки количества Т-лимфоцитов и других розеткообразующих клеток в крови здоровых и больных людей // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1976.— 81, № 2.— С. 197—199.
6. А. с. 934534 СССР, М. Кл. ³G 09 В 23/28. Способ моделирования вторичного иммунодефицитного состояния организма / В. В. Зотова, Б. А. Сааков, А. И. Поляк, Л. П. Сизякина.— Оpubл. 07.06.82, Бюл. № 21.

Ростов. мед. ин-т М-ва здравоохранения СССР

Материал поступил
в редакцию 06.03.89

УДК 616—056.3:612.215:014.462.8

Ю. К. Башмаков, Т. С. Брюзгина

Липиды легкого и альвеолярного сурфактанта при анафилактическом шоке

Зависимость функционирования системы внешнего дыхания от метаболизма липидов в легком определяется не только участием жиров в регуляции поверхностно-активных свойств альвеолярного сурфактанта [7], но и их значением как метаболических предшественников липидогенных медиаторов [8]. Несмотря на идентификацию основных клеток-продуцентов липидогенных медиаторов в органах дыхания (тучные клетки, макрофаги, эозинофилы, эндотелиоциты, альвеолоциты II типа), вопрос о компартментализации субстратных источников биосинтеза липидогенных медиаторов не решен [8]. Остается неизвестной роль в биосинтезе биологически активных веществ липидогенной природы фосфолипидов альвеолярного сурфактанта, отличающихся высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот [3].

Цель настоящего исследования — изучение закономерностей изменения содержания основных классов липидов в ткани легкого и альвеолярного сурфактанта во взаимосвязи с его поверхностно-активными свойствами и жирнокислотным спектром фосфолипидов при анафилактическом шоке.

Методика

Опыты проведены на 30 крысах-самцах массой 180—200 г. Анафилактическую реакцию моделировали однократным внутривенным введением 1,0 мл нативного белка куриного яйца. Исследование показателей содержания липидов основных классов (общие липиды, триглицериды, фосфолипиды, холестерин, свободные жирные кислоты) проводили через 60 мин после введения белка с помощью фотометрических методов [4] в хлороформ-метанольных экстрактах ткани легкого и солевых экстрактах альвеолярного сурфактанта, выделенных дифференциальным центрифугированием [12]. Жирнокислотный состав фосфолипидов солевых экстрактов сурфактанта определяли на газово-жидкостном хроматографе марки «Цвет-164» с пламенно-ионизационным детектором [6]. Поверхностное натяжение сурфактанта определяли с помощью метода Ребиндера [3]. Контролем являлись интактные крысы, содержащиеся в одинако-

вых условиях вивариального и пищевого режимов. Результаты обработаны на ЭВМ с помощью критерия *t* Стьюдента и выборочно — методом корреляционного анализа и непараметрическими методами статистики Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

Формирование анафилактического шока у крыс при введении яичного белка, обеспечиваемое высвобождением медиаторов из тучных клеток [5], сопряжено со снижением поверхностной активности солевых экстрактов альвеолярного сурфактанта (табл. 1). Выявляемая с помощью непараметрического метода статистики тенденция к увеличению содержания в сурфактанте белка ($P_w < 0,05$), коррелирующая (г составляет 0,38) с повышением его поверхностного натяжения, является вероятным следствием активации секреторной активности альвеолоцитов, но не усиления экссудации плазмы, о чем свидетельствует неизменность содержания в сурфактанте суммарной фракции сывороточных липопротеинов — липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Фактором метаболической инак-

Таблица 1. Физико-химические характеристики альвеолярного сурфактанта при анафилактическом шоке (средние данные $\bar{X} \pm m$ из 128 определений на 16 крысах)

Показатель	Животные	
	интактные	с анафилактическим шоком
Поверхностное натяжение, эрг/см ²	46,73 $\pm$ 1,14	52,27 $\pm$ 0,09 $P < 0,05$
Концентрация исследуемых веществ:		
белок, г/л	15,36 $\pm$ 0,96	18,60 $\pm$ 1,66 $P_w < 0,05$
общие липиды, ммоль/л	6,90 $\pm$ 0,34	6,18 $\pm$ 0,07 $P < 0,05$
фосфолипиды, ммоль/л	1,39 $\pm$ 0,01	1,54 $\pm$ 0,05 $P < 0,05$
триглицериды, ммоль/л	1,92 $\pm$ 0,12	1,44 $\pm$ 0,12 $P < 0,05$
холестерин, ммоль/л	1,14 $\pm$ 0,07	0,86 $\pm$ 0,08 $P < 0,05$
ЛПОНП и ЛПНП, ммоль/л	0,35 $\pm$ 0,08	0,38 $\pm$ 0,05 $P > 0,05$
свободные жирные кислоты, ммоль/л	0,28 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,007 $P < 0,05$

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 3 P — показатель достоверности различия по сравнению с контролем по критерию Стьюдента; P_w — по критерию Вилкоксона; (—) — жирные кислоты определяются в пробах в следовых количествах; число животных в каждой группе составляет 8.

вации сурфактанта при анафилактическом шоке следует рассматривать также снижение содержания в нем полярных липидов — триглицеридов и холестерина, обладающих поверхностно-активными свойствами [7].

Сопоставление содержания липидов в хлороформ-экстрагируемой фракции жиров легочной ткани и солевых экстрактах сурфактанта (табл. 1 и 2) показывает, что формирование анафилактической реакции сопряжено с противоположными тенденциями изменения липидного состава легких и сурфактанта — увеличение содержания общих липидов, триглицеридов, холестерина в легочной ткани сочеталось с уменьшением их содержания в сурфактанте. Взаимоисключающие тенденции изменения липидного состава ткани легкого и альвеолярного сурфактанта, наряду с количественно неоднозначным возрастанием содержания в них свободных жирных кислот, могут расцениваться как признак нарушения при анафилактическом шоке транспорта липидов между липогенными клетками легочной ткани и альвеолярным содержимым, который протекает в гомеостатических условиях в обоих направлениях

Таблица 2. Содержание (ммоль/г) ткани легкого лактоидном шоке (средние $\pm m$ из 80 определений на

Вещество	Жи
	интактные
Общие липиды	12,23 $\pm$ 0,34
Фосфолипиды	0,51 $\pm$ 0,00
Триглицериды	4,39 $\pm$ 0,11
Холестерин	0,80 $\pm$ 0,04
Свободные жирные кислоты	1,05 $\pm$ 0,01

Примечание. Число каждой группы составляет

[10]. Вероятной причиной содержания в леблизированных липидрассматриваться отменанафилактического шокаактивирующего системацил-КоА: холестеринэтим накопление эфирдисперсий, может расрушения транспортаазерогематического бар

Несмотря на сущаллергии, в частности[1], возрастание их сшоке нельзя рассматрлогически активных вткани легкого фосфо. фосфолипидного гидрлот, что согласуется ского при анафилактиком легком триглицеридовжирных кислот, подтв

Замещение пальмпри анафилактическом является убедительныводоэрастворимой фрактат ацилирует С₂-позсурфактанта [8]. Замфактанта, снижая ихк накоплению в сурфативных веществ, что ске факт падения поверастания содержаниядержания фосфолипидтакже нарушения мукводными арахидоновоилактоидном шоке в фсленное выделение аразируемой фракции ли

Таблица 2. Содержание липидов (мкмоль/г) ткани легкого при анафилактическом шоке (средние данные $\bar{X} \pm m$ из 80 определений на 16 крысах)

Вещество	Животные	
	интактные	с анафилактическим шоком
Общие липиды	$12,23 \pm 0,34$	$15,68 \pm 0,80$ $P < 0,05$
Фосфолипиды	$0,51 \pm 0,003$	$0,26 \pm 0,03$ $P < 0,05$
Триглицериды	$4,39 \pm 0,11$	$5,80 \pm 0,26$ $P < 0,05$
Холестерин	$0,80 \pm 0,04$	$1,25 \pm 0,06$ $P < 0,05$
Свободные жирные кислоты	$1,05 \pm 0,05$	$1,45 \pm 0,05$ $P < 0,05$

Примечание. Число животных в каждой группе составляет 8.

[10]. Вероятной причиной снижения содержания в легком солюбилизируемых липидов может рассматриваться отмеченное при анафилактическом шоке увеличение количества в нем холестерина, активирующего систему внутриклеточной эстерификации холестерина в ацил-КоА: холестерин-О-ацилтрансферазной реакции [2]. Связанное с этим накопление эфиров холестерина, снижающих растворимость липодисперсий, может рассматриваться как патогенетический механизм нарушения транспорта липидов в поверхностно-активный слой липидов аэрогематического барьера.

Несмотря на существование стимулирующих эффектов медиаторов аллергии, в частности серотонина, на процессы биосинтеза липидов [1], возрастание их содержания в ткани легкого при анафилактическом шоке нельзя рассматривать как однозначное проявление эффектов биологически активных веществ. В частности, уменьшение содержания в ткани легкого фосфолипидов может являться следствием активации фосфолипазного гидролиза с последующим выделением жирных кислот, что согласуется с отмеченным фактом их накопления в ткани легкого при анафилактическом шоке. Увеличенный уровень содержания в легком триглицеридов, являющихся не менее вероятным источником жирных кислот, подтверждает это предположение.

Замещение пальмитиновой кислоты в фосфолипидах сурфактанта при анафилактическом шоке на $C_{18:1}$ - и $C_{22:3}$ -жирные кислоты (табл. 3) является убедительным свидетельством активации фосфолипазы A_2 в водорастворимой фракции липидов легкого, поскольку именно пальмитат ацилирует C_2 -позицию глицерольных остатков фосфатидилхолина сурфактанта [8]. Замещение ацилов пальмитата в фосфолипидах сурфактанта, снижая их поверхностную активность [3], может приводить к накоплению в сурфактанте низкоэффективного пула поверхностно-активных веществ, что объясняет отмеченный при анафилактическом шоке факт падения поверхностной активности сурфактанта на фоне возрастания содержания в нем фосфолипидов. Причиной увеличения содержания фосфолипидов в альвеолярном сурфактанте могут являться также нарушения мукоцилиарного транспорта, индуцированные производными арахидоновой кислоты [9], содержание которой при анафилактическом шоке в фосфолипидах сурфактанта уменьшается. Установленное выделение арахидоновой кислоты из фосфолипидов солюбилизируемой фракции липидов легкого позволяет рассматривать липиды

Таблица 3. Относительное содержание жирных кислот (%) в фосфолипидах альвеолярного сурфактанта у крыс при анафилактическом шоке

Кислота	Животные	
	интактные	с анафилактическим шоком
$C_{14:0}$	$0,33 \pm 0,06$	—
$C_{15:0}$	—	—
$C_{16:0}$	$41,01 \pm 2,33$	$35,15 \pm 0,53$ $P < 0,05$
$C_{18:0}$	$23,91 \pm 1,76$	$23,65 \pm 0,70$ $P > 0,05$
$C_{18:1}$	$19,40 \pm 0,52$	$27,38 \pm 1,34$ $P < 0,05$
$C_{18:2}$	$3,21 \pm 0,42$	$2,40 \pm 0,17$ $P > 0,05$
$C_{20:3}$	$0,40 \pm 0,09$	—
$C_{20:4}$	$10,11 \pm 1,06$	$7,78 \pm 0,72$ $P < 0,05$
$C_{22:3}$	$1,55 \pm 0,16$	$3,61 \pm 0,20$ $P < 0,05$

Примечание. Число животных в каждой группе составляет 7.

сурфактанта в качестве возможных метаболических предшественников липидогенных медиаторов в органах дыхания. Биосинтез липидогенных медиаторов в поверхностно-активном слое липидов легкого может индуцироваться клетками альвеолярной гипофазы (тканевые базофилы и макрофаги), обладающими способностью не только секретировать водорастворимую форму фосфолипазы A_2 , но и принимать участие в метаболизме арахидоновой кислоты [11].

LIPIDS OF PULMONARY AND ALVEOLAR SURFACTANT AT ANAPHYLACTOID SHOCK

Yu. K. Bashmakov, T. S. Bryuzgina

The process of anaphylactoid response of rats to introduction of egg protein is associated with a decrease of the pulmonary surfactant surface activity. The factors of metabolic surfactant inactivation are as follows: protein accumulation, the disturbance of lipids transport between pulmonary cells and alveolar surface, change in fatty-acidic composition of surfactant phospholipids. The isolation of arachidonic acid from surfactant phospholipids in anaphylactoid shock is an evidence for the participation of the pulmonary surface-active phase in the process of biosynthesis of the lipid mediators in respiratory organs.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Lvov
A. A. Bogomoletz Medical Institute,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айнсон Э. И. Вызванные серотонином сдвиги в гомеостазе липидов крови и лимфы // Механизмы повреждения, адаптации и компенсации: Тез. докл. науч. конф. 22—23 окт. 1981. г.— Каунас, 1981.— С. 3—4.
2. Алимова Е. К., Аствацатурян А. Т., Жаров Л. В. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний.— М.: Медицина, 1975.— 279 с.
3. Березовский В. А., Горчаков В. Ю. Поверхностно-активные вещества легкого.— Киев: Наук. думка, 1982.— 166 с.
4. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— 311 с.
5. Митина Т. В. К вопросу о модели аллергии немедленного типа у крыс // Проблемы патологии в эксперименте и клинике.— 1980.— 4.— С. 11—13.
6. Процюк Р. Г., Брюзгина Т. С., Кравченко Э. Я. Газово-хроматографическое определение жирно-кислотного состава фосфолипидов сурфактанта легких // Лаб. дело.— 1986.— № 6.— С. 342—343.
7. Серебровская И. А., Бюль Э. В., Шишканов В. В. Опыт изучения сурфактантной системы легкого в норме и патологии // Сурфактанты легкого в норме и патологии.— Киев: Наук. думка, 1938.— С. 108—114.
8. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких.— Л.: Медицина, 1987.— 168 с.
9. Bisgaard H., Pedersen M. SRS-A leukotrienes decrease the activity of human respiratory cilia // Clin. Allergy.— 1987.— 17, N 2.— P. 95—103.
10. Hallman M., Spstein B. Z., Gluck L. Analysis of labeling and Clearance of lung surfactant phospholipids in rabbit // J. Clin. Invest.— 1981.— 68, N 3.— P. 748—751.
11. Kaliner M. Mast cell mediators and asthma // Chest.— 1987.— 91, N 6.— P. 171—176.
12. Robertson I., Enhornring G. Quantitative determination of pulmonary surfactant with pulsing bubble // Scand. J. Clin. and Lab. Invest.— 1972.— 29, N 1.— P. 45—49.

Львов. мед. ин-т М-ва здравоохранения УССР;
Киев. мед. ин-т им. акад. А. А. Богомольца
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 10.06.88

УДК 612.273.2

А. К. Загорюлько, А. А. Бигорюлько, Г. В. Кобозев, И. И. Горел

Поверхностно-активный сурфактанта легкого альвеолы время суток в эксп

В настоящее время с ное вещество легкого секретирется на поверхности в состав аэроге: изменения ультраструктуры при различных патологических состояниях или, наоборот, угнетением или, наоборот, [1, 2]. Единичные случаи, в том числе у альвеолы альвеолоцитное время. Работ, как практически нет. Методическую информацию функционирования альвеолы.

В этой связи цель исследования — изучить свойства сурфактанта II типа в различные в

Методика

Материалом для исследования послужили легкие от 180 до 450 г каждой группы. Животные умерли от наркоза в 3 ч после введения наркотика в 15 ч, 6-й — в 18 ч, 7-й — в 21 ч. Исследования выполнены в соответствии с ним от 27.01.78 г. № 701.

Для изучения поверхностно-активных веществ из извлеченных из них с помощью метода выделения поверхностно-активных веществ (ПН_{макс} и ПН_{мин}) определяли [3]. Кроме того, в исследовании изучали общие липиды и фосфолипиды тонкослойной хроматографией.

Для электронно-микроскопии кусочки ткани размерами 1×1 мм фиксировали в 2,5%-ном растворе пикриновой кислоты (pH 7,2—7,4). После фиксации кусочки обезжировали в спирте, а затем помещали в тонкие срезы готовили в микроскопе УЭМБ-100К.

Результаты и их обсуж

Результаты, полученные в эксперименте, представлены в таблице. В ней указаны средние значения и стандартные отклонения.

Поверхностно-активные свойства сурфактанта легких и функциональная активность альвеолоцитов II типа в различное время суток в эксперименте

В настоящее время считается установленным, что поверхностно-активное вещество легких — сурфактант легких (СЛ) — синтезируется и секретируется на поверхность альвеол альвеолоцитами II типа, входящими в состав аэрогематического барьера [4, 6, 7, 9, 10]. Известно, что изменения ультраструктуры альвеолоцитов II типа, наблюдающиеся при различных патологических состояниях легких, сопровождаются угнетением или, наоборот, усилением поверхностной активности СЛ [1, 2]. Единичные сообщения [8] свидетельствуют, что у млекопитающих, в том числе у человека, активная секреция СЛ на поверхность альвеолы альвеолоцитами II типа происходит преимущественно в ночное время. Работ, касающихся суточного ритма синтеза и секреции СЛ, практически нет. Между тем, такие данные могли бы дать дополнительную информацию о механизмах выработки СЛ и особенностях функционирования альвеолоцитов II типа.

В этой связи цель нашего исследования — изучение поверхностно-активных свойств СЛ и функциональной активности альвеолоцитов II типа в различное время суток у морских свинок.

Методика

Материалом для исследования явились легкие 24 здоровых морских свинок обоего пола массой от 180 до 450 г, которые были разделены на 8 групп по 3 животных в каждой группе. Животные I-й группы были умерщвлены декапитацией под тиопенталовым наркозом в 3 ч ночи, 2-й — в 6 ч утра, 3-й — в 9 ч, 4-й — в 12 ч дня, 5-й — в 15 ч, 6-й — в 18 ч, 7-й — в 21 ч и 8-й группы — в 24 ч. Все работы с животными выполнены в соответствии с приказом МЗ СССР от 12.08.77 г. № 755 и дополнением к нему от 27.01.78 г. № 701.

Для изучения поверхностно-активных свойств СЛ готовили 10 %-ные водно-солевые экстракты из измельченной легочной ткани декапитированных животных. Затем из них с помощью метода дифференциального центрифугирования, по Abrams [5], выделяли поверхностно-активную фракцию, поверхностное натяжение которой ($\Pi_{\text{макс}}$ и $\Pi_{\text{мин}}$) определяли на весах Вильгельми в модификации Нестерова и соавт. [3]. Кроме того, в составе поверхностно-активной фракции определяли содержание общих липидов и фосфолипидов, последние разделяли на фракции с помощью метода тонкослойной хроматографии на пластинах «Silufol-UV-254» (ЧССР).

Для электронно-микроскопического исследования из легких животных вырезали кусочки ткани размерами 1×1 мм, свободные от крупных сосудов и бронхов, и фиксировали в 2,5 %-ном растворе глутаральдегида, приготовленном на фосфатном буфере (рН 7,2—7,4). После дофиксации материала в 1,5 %-ном растворе четырехоксида осмия кусочки обезживали в спиртах восходящей концентрации и абсолютном ацетоне, а затем помещали в смесь эпоксидных смол эпон-812 — ДДСА — МНА. Ультратонкие срезы готовили на ультратоме ЛКБ и просматривали в электронном микроскопе УЭМВ-100К.

Результаты и их обсуждение

Результаты, полученные при изучении поверхностно-активных свойств фракции, выделенной из легких экспериментальных животных, представлены в таблице. Анализ этих результатов свидетельствует, что среднее суточное значение $\Pi_{\text{мин}}$ поверхностно-активной фракции легких

морских свинок составляет $(14,8 \pm 0,2)$ мН/м, индекс стабильности (ИС) Клементса — $1,12 \pm 0,03$. Содержание фосфолипидов — $(0,047 \pm 0,004)$ ммоль/л, причем в их составе находится $(30,7 \pm 2,1)$ % наиболее активного в поверхностно-активном отношении фосфатидилхолина, что соответствует $(0,012 \pm 0,0011)$ ммоль/л. Из таблицы видно, что наименьшие значения $\Pi N_{\text{мин}}$ отмечаются у животных в 3 ч ночи — $(13,6 \pm 0,5)$ мН/м.

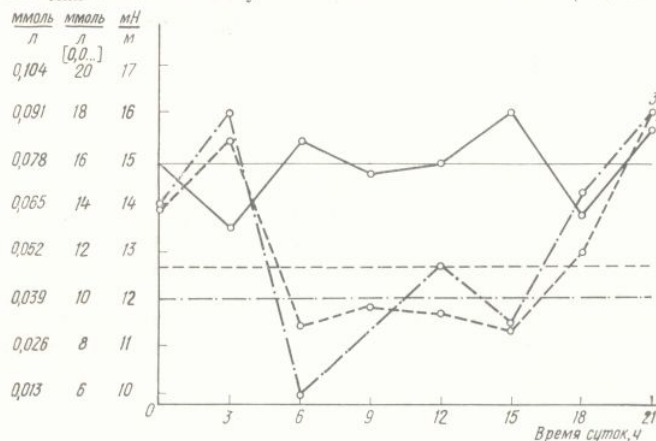


Рис. 1. Динамика минимального поверхностного натяжения (1), содержания общих фосфолипидов (2) и фосфатидилхолина (3) в поверхностно-активной фракции экстрактов ткани легких морских свинок в различное время суток.

Кроме того, в это время суток наблюдается наиболее высокое содержание фосфолипидов в составе СЛ — $(0,080 \pm 0,004)$ ммоль/л. При этом на долю фосфатидилхолина приходится $(22,6 \pm 0,7)$ % всех фосфолипидов, что составляет $(0,018 \pm 0,0015)$ ммоль/л. Последний показатель является одним из самых высоких показателей, характеризующих содержание фосфатидилхолина в составе фосфолипидов СЛ животных других групп. Наиболее высокие значения $\Pi N_{\text{мин}}$ поверхностно-активной фракции экстрактов легких морских свинок отмечаются в 15 ч — $(16,1 \pm 0,4)$ мН/м, что на 2,5 мН/м выше, чем в 3 ч ночи ($P < 0,001$). При этом в 15 ч ИС составляет $0,96 \pm 0,08$. Важно отметить, что в это время суток в составе СЛ содержится всего $(0,028 \pm 0,002)$ ммоль/л фосфолипидов. И хотя на долю фосфатидилхолина приходится $(34,4 \pm 3,4)$ % всех фосфолипидов, содержание этой наиболее активной в поверхностно-активном отношении фракции составляет лишь $(0,009 \pm 0,0015)$ ммоль/л.

Поверхностно-активные свойства фракции ткани легких морских свинок в различное время

Время суток	$\Pi N_{\text{мин}}$, мН/м	ИС	Содержание общих липидов, г/л	Содержание фосфолипидов, ммоль/л
3 ч	$13,6 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,05$	$0,080 \pm 0,004$
6 ч	$15,2 \pm 0,1$	$1,08 \pm 0,01$	$1,06 \pm 0,02$	$0,032 \pm 0,001$
9 ч	$14,6 \pm 0,8$	$1,07 \pm 0,03$	$1,08 \pm 0,02$	$0,033 \pm 0,001$
12 ч	$15,0 \pm 0,7$	$1,22 \pm 0,08$	$1,07 \pm 0,03$	$0,030 \pm 0,002$
15 ч	$16,1 \pm 0,4$	$0,96 \pm 0,08$	$0,96 \pm 0,03$	$0,028 \pm 0,002$
18 ч	$13,7 \pm 1,1$	$1,23 \pm 0,03$	$0,95 \pm 0,03$	$0,052 \pm 0,001$
21 ч	$15,7 \pm 0,1$	$1,09 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,01$	$0,057 \pm 0,013$
24 ч	$14,8 \pm 0,3$	$1,02 \pm 0,11$	$0,98 \pm 0,06$	$0,062 \pm 0,006$
Средние суточные значения	$14,8 \pm 0,2$	$1,12 \pm 0,03$	$1,04 \pm 0,02$	$0,047 \pm 0,004$

Примечания: показатели достоверности различий (P) приведены в тексте; в таблице опущены отношения фракций фосфолипидов, не всегда выявляемых при тонкослойной хроматографии.

На рис. 1 представлено содержание фосфолипидов в составе СЛ морских свинок в вечернее и дневное время суток. В вечернее время суток содержание фосфолипидов в составе СЛ морских свинок в вечернее и дневное время суток.

Рис. 2. Альвеолоцит II типа. В цитоплазме содержится большое число осmioфильных пластинчатых телец (ОПТ). Я — ядро клетки, М — митохондрии, ПА — просвет альвеолы. Электронная микрофотография $\times 18\,000$.

Важно отметить, что в вечернее и дневное время суток содержание фосфолипидов в составе СЛ морских свинок в вечернее и дневное время суток. В вечернее время суток содержание фосфолипидов в составе СЛ морских свинок в вечернее и дневное время суток.

содержание (M±m)

фосфатидилхолина	
%	ммоль
$22,6 \pm 0,7$	$0,018 \pm 0,001$
$20,0 \pm 2,7$	$0,006 \pm 0,001$
$23,2 \pm 1,9$	$0,008 \pm 0,001$
$35,6 \pm 10,7$	$0,011 \pm 0,001$
$34,4 \pm 3,4$	$0,009 \pm 0,001$
$26,5 \pm 1,1$	$0,014 \pm 0,001$
$31,8 \pm 1,5$	$0,018 \pm 0,001$
$21,0 \pm 2,9$	$0,014 \pm 0,001$
$30,7 \pm 2,1$	$0,012 \pm 0,001$

ны результаты, касающиеся содержания фосфолипидов в составе СЛ морских свинок в вечернее и дневное время суток.

1С)
04)
гив-
ют-
шие
/м.

На рис. 1 представлена динамика $ПН_{мин}$ содержания фосфолипидов и фосфатидилхолина в поверхностно-активной фракции экстрактов ткани легких морских свинок в разное время суток. Как видно, $ПН_{мин}$ у морских свинок в вечернее и ночное время (с 18 ч до 3 ч), как правило, ниже средних суточных значений, а содержание фосфолипидов и фосфатидилхолина, наоборот, выше. Этот факт может свидетельство-



Рис. 2. Альвеолоцит II типа. В цитоплазме содержится большое число осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ). Я — ядро клетки, М — митохондрии, ПА — просвет альвеолы. Электронная микрофотография. $\times 18\,000$.

щих
рак-

вать, что в вечернее и ночное время у морских свинок синтез и секреция СЛ происходят интенсивнее, чем в дневные часы.

Это предположение находит свое подтверждение при электронномикроскопическом исследовании ткани легких экспериментальных животных. В вечернее и ночное время альвеолоциты II типа находятся в более активном состоянии по выработке поверхностно-активного вещества, чем в дневные часы. На это, в частности, указывает то обстоятельство, что в вечернее и ночное время (21 и 3) альвеолоциты II типа содержат в своей цитоплазме 8—14 осмиофильных пластинчатых телец (ОПТ) из расчета на 1 срез, являющихся внутриклеточным эквивалентом поверхностно-активной выстилки альвеол (рис. 2), в то время как в дневные часы в альвеолоцитах II типа содержится лишь 5—6 ОПТ/срез. Важен, по нашему мнению, тот факт, что днем в легких животных практически не обнаруживается выход ОПТ в просвет альвеол из цитоплазмы альвеолоцитов II типа, а в ночное время секреция альвеолоцитами II типа ОПТ в просвет альвеол отмечается в каждой пятой клетке. Помимо этого, только в ночное время в просветах альвеол на-

жа-
том
апи-
яв-
дер-
дру-
ной
ч —
01).
что
ль/л
,4±
по-
09±

ичное время

суток ($M \pm m$)

анализ фосфо- в, ммоль/л	Доля в составе фосфолипидов			
	фосфатидилхолина		фосфатидилэтаноламина	
	%	ммоль/л	%	ммоль/л
$0 \pm 0,004$	$22,6 \pm 0,7$	$0,018 \pm 0,0015$	$32,2 \pm 2,0$	$0,026 \pm 0,0029$
$2 \pm 0,001$	$20,0 \pm 2,7$	$0,006 \pm 0,0009$	$26,4 \pm 4,8$	$0,008 \pm 0,0015$
$3 \pm 0,001$	$23,2 \pm 1,9$	$0,008 \pm 0,0006$	$36,6 \pm 0,6$	$0,010 \pm 0,0022$
$0 \pm 0,002$	$35,6 \pm 10,7$	$0,011 \pm 0,0037$	$26,0 \pm 12,7$	$0,007 \pm 0,0029$
$8 \pm 0,002$	$34,4 \pm 3,4$	$0,009 \pm 0,0015$	$23,6 \pm 0,1$	$0,006 \pm 0,0004$
$2 \pm 0,001$	$26,5 \pm 1,1$	$0,014 \pm 0,0004$	$32,6 \pm 4,1$	$0,017 \pm 0,0018$
$7 \pm 0,013$	$31,8 \pm 1,5$	$0,018 \pm 0,0026$	$24,3 \pm 3,2$	$0,014 \pm 0,0032$
$2 \pm 0,006$	$21,0 \pm 2,9$	$0,014 \pm 0,0019$	$22,5 \pm 4,4$	$0,013 \pm 0,0012$
$7 \pm 0,004$	$30,7 \pm 2,1$	$0,012 \pm 0,0011$	$27,4 \pm 1,9$	$0,013 \pm 0,0014$

лине опуще
хроматогр

ны результаты, касающиеся содержания ряда менее активных в поверхностно-активном аффи.

блюдаются многочисленные скопления неразвернутых и разворачивающихся ОПТ (рис. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о более высокой синтетической и секреторной активности альвеолоцитов II типа в ночное время, что отражается на состоянии поверхностно-активных свойств СЛ. Учитывая, что иннервация легких осуществляется помимо других нервов ветвями блуждающего нерва, а также то, что вагусные влияния возрастают в ночное время, можно предположить, что усиление синтеза

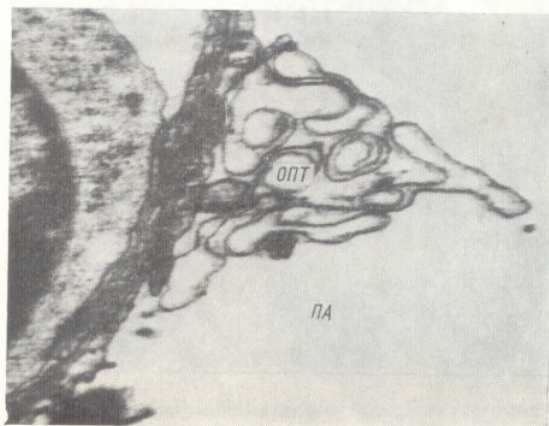


Рис. 3. Просвет альвеолы (ПА). Видны разворачивающиеся осmioфильные пластинчатые тельца (ОПТ). Электронная микрофотография. $\times 42\,000$.

и секреции СЛ альвеолоцитами II типа в это время суток — в определенной мере следствие увеличения воздействия со стороны блуждающего нерва. Такое предположение может явиться предпосылкой для проведения специальных исследований, направленных на выяснение возможности использования стимуляции блуждающего нерва для усиления синтеза и секреции СЛ с целью его коррекции в случаях, которые сопровождаются возникновением дефицита поверхностно-активного вещества легких, в том числе при различных заболеваниях органа дыхания.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что наиболее высокая поверхностная активность СЛ у морских свинок отмечается в вечернее и ночное время суток, что связано с наиболее высоким содержанием в составе фосфолипидов СЛ наиболее активной в поверхностно-активном отношении фракции фосфатидилхолина. Повышение содержания фосфолипидов СЛ в это время суток может быть следствием усиления синтеза и секреции в альвеолоцитах II типа, что, по-видимому, связано с усилением влияния блуждающего нерва.

A. K. Zagorulko, A. A. Birkun, L. G. Safronova,
G. V. Kobozev, I. I. Gorelik

SURFACE-ACTIVE PROPERTIES OF THE PULMONARY SURFACTANT AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE SECOND-TYPE ALVEOLOCYTES IN DIFFERENT PERIODS OF DAY IN THE EXPERIMENT

Complex examination of lungs in 24 healthy guinea pigs in different periods of day using physicochemical, biochemical and electron-microscopic methods has revealed that the highest surface activity of the pulmonary surfactant (PS) is observed in the evening and at night, as phospholipids contain the highest amount of a surfactant of the phosphatidylcholine fraction the most active in the surface-active respect. An increase in the content of PS phospholipids in this period of the day appears to be a consequence of synthesis and secretion intensification in the second-type alveolocyttes, that may be due to an increased effect of the vagus nerve.

Crimean Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Simferopol.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биркун А. А., Нестеров Е. 1981.— 127 с.
2. Ерохин В. В. Функциона.
3. Нестеров Е. Н., Кобозев Г. В. Натяжения экстрактов легких и медицины.— 1974.—
4. Шамирзаев Н. Ю. Амифразованне сурфактанта в
5. Abrams M., Taylor F. Is lipoprotein // Appl. Physiol
6. Bellet Bartheas M., Barthe 1982.— 35, N 7.— P. 371—
7. Crapo J. D., Barry B. E., normal human lung // Am
8. Johnson R. B. Release (1980.— 35, N 3.— P. 192—
9. Van Gold L. M. G. Sinth siol.— 1985.— 47, N 7.— P
10. Stratton C. J. Morpholog layer // Pulmonary Surfact

Крым. мед. ин-т М-ва здрав Симферополь

УДК [612.396.18:612.38]:616.45—001

Л. М. Тарасенко, В. К. Григ
Т. А. Девяткина

Влияние острого стресса на функциональную активность тонкой кишки

Вопрос о влиянии стресса на функциональную активность тонкой кишки недостаточное внимание. Повреждение мезентериального кровоснабжения, которое воспроизводится, по нашему мнению, влиянием укачивания, функциональная функция тонкой кишки авторы объясняют усилением перистальтики.

Цель нашего исследования — определить влияние острого стресса на скорость всасывания

Методика

Эксперименты выполнены на 10 крысах. Острый стресс моделировался путем введения в брюшную полость 1 мл 1% раствора уксусной кислоты. Контролем служили интактные крысы. Тонкую кишку исследовали на протяжении голода в течение 24 часов. Ограничивали участок проксимальной непосредственно из желудка. Площадь ограниченного участка — 20 мм после введения этого участка сливали в мерные цилиндры в те же пробирки. Для определения скорости перистальтики использовали метод. Определяли также количество переваренной пищи. Животных забивали к утру.

1. Биркун А. А., Нестеров Е. Н., Кобозев Г. В. Сурфактант легких.— Киев : Здоров'я.— 1981.— 127 с.
2. Ерохин В. В. Функциональная морфология легких.— М. : Медицина.— 1987.— 270 с.
3. Нестеров Е. Н., Кобозев Г. В., Заварзина Г. А. Прибор для изучения поверхностного натяжения экстрактов легких (к изучению сурфактанта) // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1974.— № 2.— С. 120—122.
4. Шамирзаев Н. Ю., Амиров Н. Ф., Шукуров А. А., Умаров Р. А. Выработка и образование сурфактанта в легком // Мед. журн. Узбекистана.— 1983.— 4.— С. 3—7.
5. Abrams M., Taylor F. Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface lipoprotein // Appl. Physiol.— 1966.— 21, N 6.— P. 718—720.
6. Bellet Bartheas M., Barthelemy L. Le systeme surfactant pulmonaire // L'ouest med.— 1982.— 35, N 7.— P. 371—381.
7. Crapo J. D., Barry B. E., Gehr P. et al. Cell number and cell characteristics of the normal human lung // Amer. Rev. Physiol.— 1982.— 126, N 2.— P. 332—334.
8. Johnson R. B. Release of lamellar bodies from alveolar type 2 cells // Thorax.— 1980.— 35, N 3.— P. 192—197.
9. Van Gold L. M. G. Synthesis of surfactant lipids in the adult lung // Ann. Rev. Physiol.— 1985.— 47, N 7.— P. 765—774.
10. Stratton C. J. Morphology of surfactant producing cells and of the alveolar lining layer // Pulmonary Surfactant.— Amsterdam: Elsevier, 1984.— P. 98—118.

Крым. мед. ин-т М-ва здравоохранения УССР,
Симферополь

Материал поступил
в редакцию 08.09.88

УДК [612.396.18:612.38]:616.45—001.1/3

Л. М. Тарасенко, В. К. Григоренко, В. М. Осауленко,
Т. А. Девяткина

Влияние острого стресса на резорбцию глюкозы изолированной петлей тонкой кишки

Вопрос о влиянии стрессорных факторов на резорбтивную функцию тонкой кишки недостаточно изучен. Имеются указания на преимущественное повреждение механизмов мембранного пищеварения при стрессе, который воспроизводили длительным введением преднизолона [3], что, по нашему мнению, не является его адекватной моделью. Под влиянием укачивания в условиях хронического эксперимента резорбтивная функция тонкой кишки значительно угнеталась; эти изменения авторы объясняют усилением импульсации по симпатическим путям [4].

Цель нашего исследования — изучить характер влияния острого стресса на скорость всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Методика

Эксперименты выполнены на 12 крысах-самцах линии Вистар массой 180—250 г. Острый стресс моделировали трехчасовой иммобилизацией с погружением в воду. Контролем служили интактные животные. Резорбцию глюкозы изолированной петлей тонкой кишки исследовали *in situ* на наркотизированных крысах, которые предварительно голодали в течение суток. После вскрытия брюшной полости лигатурами ограничивали участок проксимального отдела тощей кишки длиной 10—13 см, расположенной непосредственно за двенадцатиперстной кишкой. С помощью шприца в полость ограниченного участка вводили 1 мл изотонического раствора глюкозы. Через 20 мин после введения этого раствора участок тонкой кишки вырезали. Содержимое участков сливали в мерные пробирки, участки промывали 5,0 мл воды, которую собирали в те же пробирки. Для определения площади слизистой оболочки измеряли длину и ширину участков кишки [1]. Концентрацию глюкозы определяли ортотолуидиновым методом. Определяли также интенсивность всасывания глюкозы ($\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$).

Животных забивали кровопусканием под гексеналовым наркозом. Выраженность

стресс-синдрома учитывали на основании тяжести (баллы) и множественности язвенных поражений слизистой оболочки желудка [2], а также массы тимуса и надпочечников. Результаты обрабатывали статистически [5].

Результаты и их обсуждение

Острый стресс сопровождается язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и гипертрофией надпочечников, что указывает на тяжелый стресс-синдром (таблица). В этих условиях на 78 % возросла интенсивность всасывания глюкозы изолированной петлей тонкой кишки по сравнению с таковой у контрольных животных. В литературе приведены данные об ускорении транспорта сахаров из просвета кишки под влиянием адренокортикотропного гормона [6]. Выявлен параллелизм между скоростью всасывания моносахаридов и активностью адренокортикоидов [9]. Исследованиями Kluša [7], выполненными на аналогичной модели иммобилизационного стресса, установлено резкое повышение содержания кортикостерона в сыворотке крови, превышающее в 6 раз его содержание у контрольных животных. В связи с изложенным можно предположить, что определяющую роль в усилении всасывания глюкозы в тонкой кишке под влиянием стресса играет активация функции коры надпочечников, которая косвенно подтверждается существенным увеличением удельной массы надпочечников (см. таблицу).

Влияние острого стресса на некоторые процессы, происходящие в органах пищеварения крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Опыт
Интенсивность резорбции глюкозы петлей тонкой кишки, $\text{мкмоль} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{см}^{-2}$	$0,402 \pm 0,019$ (12)	$0,509 \pm 0,018^*$ (12)
Тяжесть язв желудка, баллы	0	$8,8 \pm 1,22^*$ (6)
Множественность язв в желудке, число язв на 1 крысу	0	$11,1 \pm 3,05^*$ (6)
Удельная масса надпочечников, мг/г	$0,122 \pm 0,0073$ (6)	$0,132 \pm 0,0083$ (6)

Примечания: звездочкой обозначены достоверные различия между контролем и опытом; в скобках — число животных.

Стрессорная реакция, выражающаяся усилением резорбции глюкозы в тонкой кишке, несомненно, носит адаптивный характер и, вероятно, играет немаловажную роль в развитии гипергликемии при ней.

Таким образом, широкий спектр вегетативных сдвигов при остром стрессе включает активацию резорбтивной функции кишечника.

L. M. Tarasenko, V. K. Grigorenko, V. M. Osaulenko, T. A. Devyatkina

THE INFLUENCE OF ACUTE STRESS ON GLUCOSE RESORPTION BY ISOLATED LOOP OF SMALL INTESTINE

In the experiments on rats acute stress is found to accelerate glucose resorption by isolated loop of small intestine in situ and it probably depends on increased level of corticosteroids. Glucose resorption changes in small intestine is of adaptable character during stress.

Medical Stomatological Institute, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Poltava

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бачинский П. П., Григоренко П. П. Влияние стресса на всасывание воды в энтероцитах проксимального отдела тонкого кишечника у крыс. — *Вестн. АМН Украины*. № 1. — С. 71—77.
2. Виноградов В. А., Полонский В. А. Влияние стресса на двенадцатиперстную язву у крыс. — *Вестн. АМН Украины*. № 1. — С. 3—7.
3. Дац М. С., Островский И. М. Влияние стресса на всасывание глюкозы в кишечнике у неполовозрелых крыс. — *Вестн. АМН Украины*. № 5. — С. 58—61.
4. Гладкий Г. В., Тараненко В. В. Влияние стресса на всасывание глюкозы в кишечнике. — *Вестн. АМН Украины*. № 1. — С. 41—47.
5. Гублер Е. В. Вычислительные процессы. — Л.: Медицина, 1978.
6. Файтельберг Р. О. Влияние стресса на всасывание глюкозы в тонкой кишке. Обзор // *Физиол. журн.*
7. Kluša V. Behavioural and physiological changes in the rat during immobilization stress. — *World J. Gastroenterol.* 1988. — Swansce, UK, 1988. — P. 1—6.
8. Kurijama K., Kanmori K., Voncken J. Alteration in content of protein in the rat liver during immobilization stress. — *1984. — 23, N 6. — P. 6—10.*
9. Lippa D., Müller F. Effect of immobilization stress on the capacity and $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activated ATPase of the rat liver. — *1984. — 23, N 6. — P. 11—15.*

Полтав. мед. стомат. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

УДК 616.155.34:616.5—002.828

С. Г. Свирид

Цитохимическое исследование резистентности органов пищеварения у крыс

Заболевания микотической природы — дерматомикозы, кандидозы, аспергиллез — являются серьезной проблемой современной дерматологии. Они вызываются грибами, которые могут быть патогенными для человека и животных.

Один из важнейших показателей резистентности организма — состояние иммунной системы. При микопатологии выявляется снижение иммунитета. Одним из первых признаков снижения иммунитета является увеличение содержания в крови лейкоцитов, а также изменение соотношения различных видов лейкоцитов. Известно, что НСТ-цитотоксичность, позволяющая диагностировать различные заболевания, а также судить о тяжести течения заболевания, является важным фактором, характеризующим функцию иммунной системы.

Методика

Обследованы 27 больных рубцовой болезнью желудка от 19 до 67 лет. Моноциты играют приоритетную роль в красном

1. Бачинський П. П., Григоренко В. К. Особливості трансмембранних потоків Na^+ , K^+ та води в ентероцитах проксимального відділу тонкої кишки щурів при навантаженні фторованими розчинами хлориду натрію та калію // Фізіол. журн.— 1977.— 23, № 1.— С. 71—77.
2. Виноградов В. А., Полонский В. М. Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1983.— № 1.— С. 3—7.
3. Дац М. С., Островский И. М., Кондратенко С. А. Состояние мембранного пищеварения у неполовозрелых крыс в условиях экспериментального стресса // Там же.— 1981.— № 5.— С. 58—61.
4. Гладкий Г. В., Тараненко В. Д. О роли вегетативной нервной системы в регуляции всасывания глюкозы в кишечнике при укачивании // Фізіол. журн.— 1981.— 1, 27, № 1.— С. 41—47.
5. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов.— Л.: Медицина, 1978.— 206 с.
6. Файтельберг Р. О. Влияние физиологически активных веществ на всасывание в кишечнике. Обзор // Фізіол. журн.— 1986.— 1, 32, № 5.— С. 618—624.
7. Kluša V. Behavioural and neurochemical effects of thymopentin: an immunoprotein fragment // Sth. World meeting of Int. Soc. for Research on appression. gubi 2—6, 1988.— Swansce, UK, 1988.— P. 63.
8. Kurijama K., Kanmori K., Voned V. Preventive effect of alcohole against stressinduced alteration in content of monoamines in brain and adrenal gland // Neuropharmacology.— 1984.— 23, N 6.— P. 649—654.
9. Lippa D., Müller F. Effect of diabetes and adrenocorticae state on intestinae transport capacity and $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -activity // Diabete et metabol.— 1986.— 12, N 4.— P. 191—196.

Полтав. мед. стомат. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 18.06.88

УДК 616.155.34:616.5—002.828

С. Г. Свирид

Цитохимическое исследование естественной резистентности организма при микозе, обусловленном красным трихофитом (руброфитии)

Заболевания микотического генеза составляют наиболее объемный раздел современной дерматологии. Рост заболеваемости, значительная контагиозность, неуточненность механизмов развития, длительное течение и нередкое рецидивирование определяют актуальность проблемы [4].

Один из важнейших аспектов грибковых заболеваний — угнетение естественной резистентности у таких больных. Первой линией защиты при микопатологии выступает фагоцитарная реакция, которая представляет собой самый ранний и эффективный механизм, модулирующий напряженность иммунного ответа. Однако при ее изучении, как правило, акцентировали внимание на экстенсивных параметрах фагоцитоза — определении индексов Райта, Гамбургера, общего интегрального показателя [6]. Целенаправленных же исследований по изучению цитоархитектоники фагоцитирующих клеток не проводили. Цель нашей работы — проведение НСТ-тестирования (нитросиний тетразолий-тест) нейтрофилов и моноцитов периферической крови у больных руброфитией. Известно, что НСТ-тест отражает интегральный потенциал фагоцитоза, позволяющий дифференцировать интактные и активированные лейкоциты, а также судить о глубине «метаболического взрыва», характеризующего функциональный статус клеток [2, 3, 5].

Методика

Обследованы 27 больных руброфитией, из них 14 мужчин и 13 женщин в возрасте от 19 до 67 лет. Моноэтиологичность микопатологии в настоящее время обусловлена приоритетной ролью красного трихофитона [1]. Продолжительность заболевания ва-

ривала от 2 до 16 лет. Контингент сравнения составили 10 больных с клинко-микологически исключенным поражением стоп фунгального генеза.

Спонтанный НСТ-тест (без предварительной антигенной нагрузки) определяли по методу Шубича и Медниковой [7]: 0,1 мл крови, взятой из пальца, смешивали с 0,1 мл раствора гепарина (2 ЕД гепарина, растворенного в 0,1 мл крови). Затем к гепаринизированной крови добавляли 0,1 мл 0,15%-ного раствора нитросинего тетразолия. Инкубацию смеси проводили на водяной бане в течение 10 мин при температуре 37 °С. В качестве фиксатора применяли 50%-ный раствор формалина, разведенный в изотоническом растворе NaCl. Для лизиса эритроцитов к смеси на 20 с добавляли 3 мл дистиллированной воды. После отстаивания в течение 10 мин проводили пятиминутное центрифугирование при 750 g. Затем пастеровской пипеткой осторожно удаляли надосадочную жидкость, а из осадка готовили мазки, которые фиксировали в течение 30 с в смеси спирта с формалином. Докраску ядер проводили 0,01%-ным раствором нейтрального красного, разведенного в 0,5%-ном растворе NaCl. Под микроскопом с иммерсионной системой подсчитывали 200 клеток (раздельно нейтрофилов и моноцитов) и определяли относительное содержание (%) НСТ-положительных гранулоцитов и мононуклеаров.

По интенсивности реакции все клетки разделяли на следующие группы:

0-я — клетки, не содержат гранул формазана; 1-я — гранулы занимают 1/4—1/3 часть цитоплазмы; 2-я — вся цитоплазма заполнена гранулами формазана, имеются лишь отдельные участки разреженности; 3-я — вся цитоплазма заполнена гранулами, которые нередко покрывают ядро, и клетки по внешнему виду напоминают кляксу.

В качестве показателя интенсивности реакции рассчитывали средний цитохимический коэффициент (К), выраженный в условных единицах (УЕ), по следующей формуле:

$$K = \frac{0a + 1b + 2c + 3l}{200},$$

где *a* — число клеток 0-й группы, *b* — число клеток 1-й группы, *c* — число клеток 2-й группы, *l* — число клеток 3-й группы.

Полученные результаты обрабатывали статистически, используя критерий *t* Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Результаты цитохимического исследования показали, что у людей группы сравнения относительное число позитивно реагирующих гранулоцитов составило 12,8 % (таблица). У больных руброфитией этот показатель снижался до 5,3 % клеток. Интенсивность реакции также была различной: $19,7 \pm 0,3$ и $10,2 \pm 0,5$ УЕ соответственно ($P < 0,001$).

Относительное число активированных моноцитов у людей группы сравнения составило 21,8 %. При микoinфекции массовая доля НСТ-положительных агранулоцитов повышалась до 25,8 %. Соответствующим образом изменялась и напряженность метаболизма: $47,8 \pm 0,3$ и $66,9 \pm 0,6$ УЕ ($P < 0,001$).

Показатели НСТ-тестирования фагоцитов периферической крови у больных руброфитией ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые люди (контроль, 10)	Больные руброфитией (опыт, 27)
Нейтрофилы		
Массовая доля активированных клеток, %	12,8	5,3
Средний цитохимический коэффициент, %	$19,7 \pm 0,3$	$10,2 \pm 0,5$
<i>P</i>	—	$< 0,001$
Моноциты		
Массовая доля активированных клеток, %	21,2	25,8
Средний цитохимический коэффициент, %	$47,8 \pm 0,3$	$66,9 \pm 0,6$
<i>P</i>	—	$< 0,001$

Примечание. В скобках — число обследованных.

Полученные результаты руброфитией угнетение фунги крови, частично компенсиров. Очевидно, что сниж потенцируется низкой ме

Характер установлен мость микро- и макрофа кающий интрацеллюлярн соответствующих хроническо

Полученные нами ре изложенное позволяет слагаемого успешной те с внутриклеточным меха вается схема совместного тора (диуцифона) и фит

S. G. Svirid

CYTOCHEMICAL EXAMINATION OF THE ORGANISM WITH TUBERCULOSIS-INDUCED MYCOSIS

Clinical-cytochemical examination of the immune status of patients with tuberculosis and active. Differences in the immune status of peripheral blood are revealed. The results of the examination of genetically substantiated therapy of patients with different pharmacological

Dermatovenerologic Dispensary Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бормотов В. Ю. Амбулаторный трихофитом: Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 1983. — 254 с.
2. Маянский А. Н., Маянский А. Н. Наука, 1983. — 254 с.
3. Нагоев Б. С. Очерки о микозах. — 144 с.
4. Скрыпкин Ю. К., Мордовцев В. П. Дерматовенерология на бл. 1986. — № 1. — С. 4—10.
5. Цынкаловский Р. Б., Сепин В. П. Становление нитросинего тетразолия // Восьмая Сев. конференция по цитохимии и иммуноцитохимии. — М., 1986. — С. 10—11.
6. Шведице К. Д. Иммуноцитохимия // Восьмой Всесоюзный съезд цитологов. — М., 1986. — С. 10—11.
7. Шубич М. Г., Медникова Т. В. НСТ-тестирование фагоцитов периферической крови у больных руброфитией // Лаб. дел.

Кож.-венерол. диспансер № 1 горисполкома нар. депутатов

Полученные результаты позволяют констатировать у больных руброфитией угнетение фунгицидных свойств нейтрофилов периферической крови, частично компенсируемое повышением активности мононуклеаров. Очевидно, что снижение естественной резистентности организма потенцируется низкой метаболической активностью гранулоцитов.

Характер установленных изменений подчеркивает взаимозависимость микро- и макрофагального звеньев фагоцитоза. Вероятно, возникающий интрацеллюлярный дисбаланс служит одним из факторов, способствующих хроническому течению инфекции.

Полученные нами результаты имеют прикладное значение. Вышеизложенное позволяет рекомендовать, в качестве неперменного слагаемого успешной терапии, использование модуляторов фагоцитоза с внутриклеточным механизмом коррекции. С этой целью разрабатывается схема совместного применения неспецифического иммуномодулятора (диуцифона) и фитонцидного полимера (хлорофиллипта).

S. G. Svirid

CYTOCHEMICAL EXAMINATION OF NATURAL RESISTANCE
OF THE ORGANISM WITH TRICHOPHYTON
RUBRUM-INDUCED MYCOSIS (TINEA)

Clinical-cytochemical examination of 27 patients with tinea has permitted estimating nonspecific immune status of an organism. The NBT-test is shown to be highly informative and active. Differences in metabolic activity of phagocytizing subpopulations of peripheral blood are revealed. The results obtained underlie the development of the pathogenetically substantiated therapy method using diucyphon and chlorophyllipt, immunomodulators of different pharmacological groups.

Dermatovenerologic Dispensary No. 1,
Ministry of Public Health of the
Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бормотов В. Ю. Амбулаторное лечение больных онихомикозом, обусловленным красным трихофитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1983.— 19 с.
2. Маянский А. Н., Маянский Д. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге.— Новосибирск: Наука, 1983.— 254 с.
3. Нагоев Б. С. Очерки о нейтрофильном гранулоците.— Нальчик: Эльбрус, 1986.— 144 с.
4. Скрипкин Ю. К., Мордовцев В. Н. Основные направления научных исследований по дерматовенерологии на ближайшие годы // Вестн. дерматологии и венерологии.— 1986.— № 1.— С. 4—10.
5. Цыкаловский Р. Б., Сепиашвили Р. И., Байдаков П. А. Взаимосвязь реакции восстановления нитросинего тетразолия и фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов // Восьмая Сев.-Кавказ. конф.— Краснодар, 1983.— С. 163—165.
6. Швелидзе К. Д. Иммунологические аспекты патогенеза при грибковой смешанной инфекции // Восьмой Всесоюз. съезд дерматовенерологов.— М., 1985.— С. 312—315.
7. Шубич М. Г., Медникова В. Г. NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях // Лаб. дело.— 1978.— № 9.— С. 515—518.

Кож.-венерол. диспансер № 1 Упр. здравоохранения Киев.
горисполкома нар. депутатов М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

Характеристика физико-химических свойств циркулирующих эритроцитов в постгипоксический период

Известно, что одной из адаптивных реакций организма теплокровных является изменение морфофункциональных свойств форменных элементов крови [1, 2, 5, 10]. Однако имеющиеся в литературе данные преимущественно относятся к длительной гипербарической гипоксической гипоксии, тогда как сведения о состоянии физико-химических свойств эритроцитов (ФХСЭ) после однократного воздействия нормобарической гипоксической гипоксией (НГГ) весьма скудны. Нуждается в дальнейшем изучении и вопрос об изменении функциональных свойств эритроцитов циркулирующей крови в ранние и отдаленные сроки постгипоксического периода. Изучению этих вопросов посвящено настоящее исследование.

Методика

Опыты проведены на 24 крысах-самцах линии Вистар массой 160—200 г. По сроку исследования животные были разделены на две подгруппы.

Воздействие на крыс НГГ осуществляли в проточной камере, продуваемой азотно-кислородной газовой смесью, содержащей 8 % кислорода. Время пребывания животных в камере составляло 15 и 25 мин. По истечении указанного времени проводили забор крови (0,02 мл) из хвостовой вены сразу после гипоксического воздействия, через 12, 24 ч и 3, 6, 8—9 сут. Кровь исследовали по описанной ранее методике [3, 4, 7, 9] на спектрофотометре СФ-26 с применением круглой диафрагмы [3, 9]. При этом определяли диаметр и объем эритроцитов, показатель их преломления, относительное (рассчитанное на 100 мл) содержание сухого вещества и воды в эритро-

ците, содержание гемоглобина
троцитов и гемоглобина в крови

Результаты обрабатывали
параметрических и непараметри-

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования крови (ЭПК) весьма чувствительны, причем выраженные показатели характерны для гипоксического состояния эритроцитов. Деятельные и статистически значимые изменения наблюдались лишь в период, непосредственно после воздействия, и умеренные изменения в отдаленные сроки эритроцитов, их число и содержание гемоглобина на 6—8-е сутки постгипоксического периода.

При этом анализ показал, что первоначальное генезис было, по-видимому, обусловлено кровяного депо в крови. Однако полученные в настоящее время констатации самого охарактеризовать функции эритроцитов. Показано (см. таблицу) кратковременной НГГ, что с увеличением среднего объема эритроцитов при достаточном гемоглобине. В отличие от кратковременной НГГ характерно с увеличением эритроцитов, содержащих

Характеристика физико-химических показателей периферической крови крыс в постгипоксический период ($M \pm m$)

Срок исследования	Диаметр эритроцитов, мкм ³	Объем эритроцитов, мкм ³	Показатель преломления эритроцитов	Содержание		в эритроците		Плотность эритроцитов, ·10 ³ кг/м ³
				сухого вещества (массовая доля), %	воды (объемная доля), %			
15-минутная								
До воздействия	4,13±0,03	36,65±0,68	1,074±0,0005	44,48±0,32	гипоксия	66,23±0,22	1,111±0,0007	
После воздействия сразу	4,19±0,03	38,38±0,81	1,071±0,0003*	42,67±0,35*				
через 12 ч	4,13±0,04	36,82±0,97	1,074±0,0012	44,62±0,64		68,00±0,44*	1,1067±0,0021*	
через 24 ч	4,12±0,03	36,65±0,79	1,074±0,0012	44,84±0,70		66,53±0,57	1,1116±0,0020	
через 3 сут	4,15±0,03	37,37±0,85	1,073±0,0008	43,33±0,47		66,36±0,55	1,1122±0,0018	
через 6 сут	4,09±0,03	35,83±0,83	1,073±0,0008	44,48±0,47		67,06±0,35	1,1099±0,0012	
через 8 сут	4,03±0,03	34,27±0,90*	1,074±0,0008	44,73±0,46		66,63±0,34	1,1112±0,0012	
						66,42±0,34	1,1118±0,0011	
25-минутная								
До воздействия	4,13±0,03	36,65±0,62	1,074±0,0005	44,48±0,52	гипоксия	66,23±0,22	1,111±0,0007	
После воздействия сразу	4,19±0,04	38,32±0,99	1,073±0,0006	44,09±0,56				
через 12 ч	4,09±0,03	36,31±1,00	1,075±0,0009	44,37±0,58		66,67±0,80	1,110±0,0010	
через 24 ч	4,09±0,03	36,07±1,03	1,074±0,0008	44,28±0,68		66,20±0,43	1,113±0,0016	
через 3 сут	4,05±0,03*	34,65±0,77*	1,074±0,0008	44,78±0,62		65,97±0,46	1,113±0,0016	
через 6 сут	4,02±0,03*	34,19±0,65*	1,075±0,0008	45,21±0,55		66,31±0,45	1,112±0,0016	
через 8 сут	4,02±0,03*	34,26±0,81*	1,076±0,0007*	45,95±0,51*		66,28±0,40	1,114±0,0016	
через 10 сут	4,02±0,03*	33,11±0,71*	1,076±0,0006*	46,29±0,51*		65,52±0,36*	1,115±0,0012*	
						64,72±0,31*	1,117±0,0011*	

* $P < 0,05$ (по отношению к фоновым значениям).

ците, содержание гемоглобина в одном эритроците, его плотность, концентрацию эритроцитов и гемоглобина в крови.

Результаты обрабатывали методом вариационной статистики с использованием параметрических и непараметрических критериев [6].

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что эритроциты периферической крови (ЭПК) весьма чувствительны к изменениям оксигенации организма, причем выраженная направленность и продолжительность сдвига показателей характеризующих ФХСЭ, а следовательно, и функциональное состояние эритроцитов [2, 5, 8, 10], зависят от интенсивности гипоксического удара. Действительно, 15-минутная НГГ вызывала значительные и статистически достоверные сдвиги изучаемых показателей лишь в период, непосредственно следующий за гипоксическим воздействием, и умеренные изменения лишь таких показателей, как размер эритроцитов, их число и содержание эндоэритроцитарного гемоглобина на 6—8-е сутки постгипоксического периода (таблица).

При этом анализ полученных результатов свидетельствует о том, что первоначальное генерализованное изменение показателей ФХСЭ было, по-видимому, обусловлено экстренным переходом эритроцитов из кровяного депо в кровеносное русло. Такое предположение вполне согласуется с многочисленными литературными данными [1, 2, 5, 10]. Однако полученные в наших исследованиях результаты позволяют, кроме констатации самого факта выброса депонированных эритроцитов, охарактеризовать функциональные свойства таких форменных элементов. Показано (см. таблицу), что эритроциты, перешедшие в кровь при кратковременной НГГ, отличаются рядом особенностей: относительным увеличением среднего объема, связанным с набуханием, уменьшением плотности при достаточно стабильном содержании эндоэритроцитарного гемоглобина. В отличие от этого, следовая реакция после однократной кратковременной НГГ характеризуется относительной стимуляцией эритропоэза с увеличением в периферической крови числа более мелких эритроцитов, содержащих пониженное количество эндоэритроцитарного

покси вание	ческий период ($M \pm m$)				
	в эритроците	Плотность эритроци- та, $\cdot 10^3$ кг/м ³	Содержание гемогло- бина в эритроците, пг	Концентрация в крови	
ства н), %	воды (объемная доля), %			эритроцитов, 10^9 /мл	гемоглобина, г/л
гипоксия					
32	66,23 $\pm$ 0,22	1,111 $\pm$ 0,0007	16,54 $\pm$ 0,27	6,00 $\pm$ 0,15	100,6 $\pm$ 2,4
35*	68,00 $\pm$ 0,44*	1,1067 $\pm$ 0,0021*	16,37 $\pm$ 0,25*	6,80 $\pm$ 0,22*	111,1 $\pm$ 3,5
34	66,53 $\pm$ 0,57	1,1116 $\pm$ 0,0020	16,42 $\pm$ 0,32	6,22 $\pm$ 0,23	101,9 $\pm$ 2,9
70	66,36 $\pm$ 0,55	1,1122 $\pm$ 0,0018	16,41 $\pm$ 0,26	6,30 $\pm$ 0,22	103,3 $\pm$ 3,0
17	67,06 $\pm$ 0,35	1,1099 $\pm$ 0,0012	16,40 $\pm$ 0,32	6,18 $\pm$ 0,24	101,2 $\pm$ 3,5
17	66,63 $\pm$ 0,34	1,1112 $\pm$ 0,0012	15,91 $\pm$ 0,34	6,53 $\pm$ 0,28	104,7 $\pm$ 3,4
16	66,42 $\pm$ 0,34	1,1118 $\pm$ 0,0011	15,30 $\pm$ 0,36*	6,71 $\pm$ 0,31*	104,8 $\pm$ 2,0
гипоксия					
32	66,23 $\pm$ 0,22	1,111 $\pm$ 0,0007	16,51 $\pm$ 0,27	6,20 $\pm$ 0,15	105,6 $\pm$ 2,4
16	66,67 $\pm$ 0,80	1,110 $\pm$ 0,0010	16,86 $\pm$ 0,42	6,78 $\pm$ 0,20*	115,1 $\pm$ 4,5*
8	66,20 $\pm$ 0,43	1,113 $\pm$ 0,0016	16,33 $\pm$ 0,35	6,43 $\pm$ 0,22	104,3 $\pm$ 3,6
8	65,97 $\pm$ 0,46	1,113 $\pm$ 0,0016	16,33 $\pm$ 0,38	6,33 $\pm$ 0,28	101,7 $\pm$ 4,1
2	66,31 $\pm$ 0,45	1,112 $\pm$ 0,0016	15,48 $\pm$ 0,24*	6,91 $\pm$ 0,22*	106,9 $\pm$ 3,7
5	66,28 $\pm$ 0,40	1,114 $\pm$ 0,0016	15,45 $\pm$ 0,22*	7,15 $\pm$ 0,22*	110,2 $\pm$ 3,1
1*	65,52 $\pm$ 0,36*	1,115 $\pm$ 0,0012*	15,70 $\pm$ 0,26*	7,11 $\pm$ 0,27*	110,8 $\pm$ 3,7
1*	64,72 $\pm$ 0,31*	1,117 $\pm$ 0,0011*	15,77 $\pm$ 0,22*	7,32 $\pm$ 0,30*	114,4 $\pm$ 4,4*

гемоглобина, что, однако, на фоне достоверного повышения концентрации эритроцитов не сказывается на содержании общего гемоглобина. Иная ситуация возникает при увеличении продолжительности НГГ (см. таблицу). В условиях возрастающей интенсивности гипоксического воздействия сразу после перевода животных на дыхание атмосферным воздухом регистрируют лишь некоторое компенсаторное повышение концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови, т. е. увеличение кислородной емкости крови, тогда как остальные показатели ФХСЭ достоверно не отличаются от таковых в контроле. Последний факт, по-видимому, может быть обусловлен своеобразным ингибированием способности организма к дальнейшему переходу депонированных эритроцитов в кровь при усугубляющейся гипоксии. Не исключена и возможность определенной модификации некоторой части циркулирующих эритроцитов непосредственно в крови под влиянием гипоксемии, ацидоза и существенных метаболических расстройств. Во всяком случае, и абсолютный, и относительный прирост концентрации эритроцитов и гемоглобина у животных, находящихся в гипоксической среде 25 мин, оказался в 1,26 раза меньше, чем при 15-минутной экспозиции. Косвенным подтверждением внутрисосудистого повреждения эритроцитов при увеличении продолжительности гипоксии является и достоверно более ранняя и более существенная активация эритропоэза в постгипоксический период. Действительно, уже с 3-х суток постгипоксического периода в периферической крови у данной группы животных достоверно увеличивается число эритроцитов уменьшенного диаметра, содержащих сниженное количество эндоэритроцитарного гемоглобина, а с 6-х — достоверное повышение плотности эритроцитов, что к концу первой недели закономерно приводит к увеличению показателя преломления эритроцитов. При этом, если повышение концентрации эритроцитов у животных, подверженных относительно длительной НГГ, составляло на 8-е сутки 19 %, то у первой группы животных оно было в 1,58 раза меньше.

Таким образом, полученные результаты позволяют считать, что более выраженная по продолжительности нормобарическая гипоксическая гипоксия первоначально оказывает несущественное действие, вызывая менее генерализованные изменения основных показателей физико-химических свойств эритроцитов периферической крови, но может оказывать более существенный стимулирующий эффект на систему эритропоэза в постгипоксический период.

T. G. Sviridova, V. A. Vorontsov, A. B. Khairullina, L. V. Stepovik

A CHARACTERISTIC OF PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES OF THE CIRCULATING ERYTHROCYTES IN POSTHYPOXIA PERIOD

The normobarometric hypoxic hypoxia stimulates different alterations in the fundamental parameters of physicochemical properties of the peripheral blood erythrocytes and has a stimulating effect on the system of the erythropoiesis in posthypoxia period.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the USSR, Orenburg.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горожанин Л. С. Экспериментальные материалы по изучению механизмов стимуляции при гипоксии // Состав и регуляция вегетативных функций в здоровом организме человека и животных. — Владимир, 1975. — Ч. 1. — С. 16—18.
2. Иржак Л. И. Эритроциты как объект воздействия измененной газовой среды // Действие изменений газовой среды на живой организм. — Пермский госуниверситет, 1981. — С. 3—10.
3. Кленин В. И., Степовик Л. В., Хайруллина А. Б., Чемолосов Ю. Б. Определение относительного показателя преломления, размеров и концентрации эритроцитов по спектру мутности // Биофизика, 1978. — № 4. — С. 658—668.
4. Методические указания по изучению физико-химических свойств эритроцитов периферической крови с помощью метода спектра мутности / Сост. Воронцовым В. А., Хайруллиной А. Б., Степовик Л. В., Ткаченко Г. Б. — Оренбург, 1985. — 45 с.

5. Ненашев А. А., Тищенко И. Эритроцитов при различных С. 134—136.
6. Поляков Л. Е. Статистический анализ. — Л.: Медицина, 1971.
7. Свиридова Т. Г., Воронцов В. А. Свойства эритроцитов при гипоксии и эксперим. терапия, 1978.
8. Одинокое В. А., Квитко И. Эритроцитарных мембран и их свойства, 1985. — № 10. — С. 10.
9. Хайруллина А. Б., Степовик Л. В. Метод спектра мутности для определения физических свойств эритроцитов. — С. 127—128.
10. Scaro J. L., Miranda C., Ca. in the mouse // Experientia, 1978.

Оренбург. мед. ин-т
М-ва здравоохранения СССР

5. Ненашев А. А., Тищенко И. М. Определение функциональной активности популяции эритроцитов при различных гипоксических состояниях // Лаб. дело, 1986.— № 3.— С. 134—136.
6. Поляков Л. Е. Статистические методы исследования в медицине и здравоохранении.— Л.: Медицина, 1971.— 199 с.
7. Свиридова Т. Г., Воронцов В. А., Рябов В. Д. и др. Изменения физико-химических свойств эритроцитов при некоторых опухолевых заболеваниях // Патол. физиология и эксперим. терапия, 1983.— № 6.— С. 3—5.
8. Одиноква В. А., Квитко И. И., Ольшанский А. Я. Морфофункциональные изменения эритроцитарных мембран при некоторых экстремальных состояниях // Совет. медицина, 1985.— № 10.— С. 20—23.
9. Хайруллина А. Б., Степовик Л. В., Воронцов В. А. Опыт клинического применения метода спектра мутности для получения дополнительной информации о физико-химических свойствах эритроцитов периферической крови // Лаб. дело, 1981.— № 2.— С. 127—128.
10. Scaro J. L., Miranda C., Carrera M. A. Systemic oxygen transport and erythropoiesis in the mouse // Experientia, 1984.— 40, N 4.— P. 348—350.

Оренбург. мед. ин-т
М-ва здравоохранения СССР

Материал поступил
в редакцию 17.02.89

УДК 612.13:615.47:616.12—008.64

И. И. Лановенко, Н. П. Адаменко

Аппарат искусственного кровообращения для лабораторных животных

Выпускаемые отечественной медицинской промышленностью аппараты искусственного кровообращения (типа АИК РП-64, АИК-5, Биопульс и др.) предназначены для полной или регионарной перфузии организма взрослого человека при проведении сердечно-сосудистых хирургических операций с исключением сердца и при некоторых заболеваниях. Они сложны в эксплуатации, имеют большой объем первичного заполнения (более 1 л) и большой ударный объем, что делает затруднительным или совсем исключает их применение для проведения перфузий экспериментальных животных (например, собак) массой менее 8 кг. Кроме того, эти аппараты работают от электрического привода, что делает опасным использование в искусственных легких системы АИК кислорода под повышенным давлением (гипербарической оксигенации) [4].

Для проведения экспериментальных исследований с перфузией собак массой 3—6 кг (остановка сердца и последующее оживление) нами был создан аппарат искусственного кровообращения, состоящий из двух мембранных пневматических адаптивных насосов диафрагмального типа и искусственных легких пленочного типа [1, 3]. Схема аппарата представлена на рисунке.

Адаптивный насос работает от пневмопривода (сжатый газ от 1 до 5 атм); в зависимости от вместимости рабочей камеры имеет производительность до 800 мл/мин. Регулируя скорость подачи газа в насос, объем крови в камере и другие управляемые параметры, можно получить заданный режим пульсирующего кровотока с ударным объемом от нуля до максимального, который определяется вместимостью рабочей камеры (до 30 мл) и широким диапазоном частоты пульсаций (30—600 мин⁻¹). Адаптация насоса к изменениям состояния перфузируемого объекта происходит за счет автоматической связи между режимом его работы и сопротивлением венозного и артериального русла. Например, если по каким-то причинам уменьшается поступление крови в магистральную вену, из которой ее берут, то благодаря очередному всасыванию крови в насос, резко снижается давление в венозном депо и происходит присасывание стенок вены к отверстиям канюли. Сопротивление отсосу в венозной магистрали возрастает, что автоматически изменяет соотношение в камере насоса всасывания и нагнетания: нагнетательная фаза начинается раньше и с уменьшенным ударным объемом. Таким образом, в этой ситуации частота пульсаций возрастает, а ударный объем уменьшается. Снижение ударного объема препятствует спаданию вены и присасыванию ее стенок к отверстиям канюли, т. е. позволяет осуществлять перфузию в соответствии с объемом циркулирующей крови. Аналогичная ситуация может быть прослежена при повышении сопротивления в артериальной магистрали. Если правильно выбрать соотношение между основными управляемыми параметрами, то насос автоматически обеспечит в условиях переменного притока

крови максимально перепадах давления

Оксигенатор (1) — каленый стеклянный, который в верхней В дне цилиндра им циальных трубок в отводящей трубке нозная кровь откач в оксигенатор. При по внутренним стен тепенному увеличен щим в оксигенатор служащим для нагн стему перфузируем также образованию шает оксигенацию. изводительность ис генации крови, при зиции пленки кров порций на стенке о может происходи ние кислородом. Дл ка используется шу мощностью насоса 2) ч но кровообращеник Это способствует и нию крови, что ув ность оксигенации ной пленки крови на поверхности сам (эритроцитов, плаз

Схема аппарата искусст
Обозначения: Н₁, Н₂ — 1-й магистраль («вена») и насо насос АИК; 3 — оксигенатор альная магистраль («артер» клапаном для выведения га дачи кислорода в оксигенат

ному насыщению ее ры (скорость пода тельность экспозици необходимую скорос

Порядок работы

1. Установить п 6, на давление 100—

2. Открыть кисл в оксигенаторе повы риальная и венозна ностью закрыты вин

3. Включить на ввар искусственных.

4. Открыть «арт ганизма. В дальней но осуществлять, ко

В соответствии с та система АИК ос аппаратурой: расход ментами для контро

крови максимально возможную производительность при минимальных перепадах давления.

Оксигенатор (искусственные легкие) представляет собой вертикальный стеклянный цилиндр высотой 50—60 см и диаметром 8—10 см, который в верхней части плавно суживается и переходит в конус. В дне цилиндра имеется отверстие для выхода крови; с помощью специальных трубок в резервуар подается кислород и отводится газ, на отводящей трубке устанавливается предохранительный клапан. Венозная кровь откачивается из организма насосом 1 и подается сверху в оксигенатор. При этом она равномерной тонкой пленкой растекается по внутренним стенкам цилиндра (благодаря их смачиваемости и постепенному увеличению диаметра) и насыщается кислородом, поступающим в оксигенатор под избыточным давлением (120—160 мм рт. ст.), служащим для нагнетания оксигенированной крови в артериальную систему перфузируемого организма. Избыточное давление способствует также образованию тонкой пленки на поверхности цилиндра, что улучшает оксигенацию. Увеличение режима перфузии, превышающее производительность искусственных легких по оксигенации крови, приводит к уменьшению экспозиции пленки крови с более частой сменой ее порций на стенке оксигенатора, вследствие чего может происходить недостаточное ее насыщение кислородом. Для устранения этого недостатка используется шунтирование кровотока (с помощью насоса 2) через оксигенатор параллельно кровообращению перфузируемого организма. Это способствует и более полному перемешиванию крови, что увеличивает минутную поверхность оксигенации не только за счет смены одной пленки крови другой, но и за счет смены на поверхности самих пленок компонентов крови (эритроцитов, плазмы), что способствует пол-

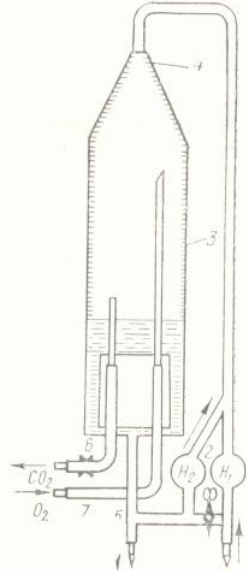


Схема аппарата искусственного кровообращения.

Обозначения: Н₁, Н₂ — 1-й и 2-й адаптивные насосы; 1 — венозная магистраль («вена») и насос АИК; 2 — шунтирующая магистраль и насос АИК; 3 — оксигенатор; 4 — лейка оксигенатора; 5 — артериальная магистраль («артерия»); 6 — трубка с предохранительным клапаном для выведения газа из оксигенатора; 7 — трубка для подачи кислорода в оксигенатор.

ному насыщению ее кислородом. Регулируя контролируемые параметры (скорость подачи кислорода в оксигенатор, давление, продолжительность экспозиции пленки крови), экспериментатор устанавливает необходимую скорость оксигенации.

Порядок работы предложенного аппарата (см. рисунок).

1. Установить предохранительный клапан, соединенный с трубкой 6, на давление 100—160 мм рт. ст.

2. Открыть кислородный баллон и редуктор — давление кислорода в оксигенаторе повышается до 100—140 мм рт. ст. В этот период артериальная и венозная магистрали («артерия» и «вена») аппарата полностью закрыты винтовыми зажимами.

3. Включить насос 1. Открыть «вену» и заполнить кровью резервуар искусственных легких до необходимого уровня.

4. Открыть «артерию» и начать искусственное кровообращение организма. В дальнейшем, при установившемся режиме, перфузию можно осуществлять, контролируя только уровень крови в оксигенаторе.

В соответствии с требованиями современного научного эксперимента система АИК оснащается необходимой контрольно-измерительной аппаратурой: расходомерами объемов крови, манометрами, фотоэлементами для контроля уровня крови в оксигенаторе, окситензометром

и др. Описанная конструкция вызывает лишь незначительный гемолиз, менее выраженный, чем другие АИК.

С помощью созданного аппарата искусственного кровообращения удается поддерживать объемный кровоток до 800 мин⁻¹ в сочетании с эффективным экстракорпоральным газообменом в модельных экспериментах, в опытах с параллельной перфузией и в опытах с полной перфузией при оживлении организма после перенесенной клинической смерти, в том числе и длительной.

В качестве примера приводим некоторые данные одного из опытов по оживлению, проведенного на беспородной собаке среднего возраста массой 3,77 кг (самка). Модель клинической смерти: асфиксия (пережатие интубационной трубки); методика оживления: искусственное кровообращение по Брюхоненко [2]; продолжительность клинической смерти — 13 мин 30 с. Режимы реанимационной перфузии: объемная скорость кровотока — от 120 до 200 мл/(кг·мин); давление в артериальной магистрали — до 160 мм рт. ст.; давление в венозной магистрали — 30 — 40 мм рт. ст.; длительность — 26 мин 23 с. Динамика восстановления основных жизненно важных функций: эффективная сердечная деятельность — через 4 мин 00 с от начала оживления; самостоятельное дыхание — через 13 мин 57 с; роговичный рефлекс — через 31 мин. Через несколько часов после оживления собака реагирует на окружающее, пытается встать. На следующий и в последующие дни состояние собаки удовлетворительное; достигнута длительная выживаемость.

ARTIFICIAL CIRCULATION APPARATUS FOR LABORATORY ANIMALS

I. I. Lanovenko, N. P. Adamenko

An artificial circulation apparatus consisting of two membrane pneumatic adaptive diaphragmatic-type pumps and artificial film-type lungs and principle of its operation are described. The apparatus permits maintaining volume blood flow to 800 ml/min during organism resuscitation after endured clinical death including prolonged one as well.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаменко М. П., Дашевський О. Б., Дімант Д. Р. и др. Адаптивний насос для штучного кровообігу // Фізіол. журн. — 1974. — 20, № 2. — С. 257—260.
2. Брюхоненко С. С. Искусственное кровообращение. — М.: Наука, 1964. — 283 с.
3. Морозов О. П. Новий засіб збільшення швидкості насичення крові киснем у перфузійних апаратах // Фізіол. журн. — 1958. — 4, № 6. — С. 827—829.
4. Осипов В. П. Основы искусственного кровообращения. — М.: Медицина, 1976. — 320 с.

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

Материал поступил
в редакцию 25.01.89

Обзоры

УДК 612.67—017.1

А. И. Харази, И. Н. Пишел

Роль производных а в системе иммунитета при старении

Как известно, функции изменяются при старении на экзогенные антигены аутоиммунных феноменов, роль в развитии этих функций, природа которого долгое время обсуждалась в иммуносупрессии, к тому же и гуморальной, так и клеточной, уделяется производным а (адреналин, норадреналин, дофамин) как возможным факторам. Несмотря на наличие большого количества работ по этой теме, до сих пор нет единого мнения о роли этих веществ в развитии иммунной системы.

В связи с этим обобщить некоторые факты о влиянии адреналина и дофамина на иммунную систему (эйкозаноиды, эйкозаноиды, также оценить роль этих веществ в развитии иммунной системы).

Изучение физиологических функций иммунной системы по двум направлениям: эйкозаноиды являются стимулирующим фактором, установлено, что эйкозаноиды являются модуляторами многих функций.

В связи с первым направлением исследований арахидоновой кислоты и тканей. Инициаторы, активирующие спонтанные факторы роста, митогенные комплексы, кальций. Наряду с хорошо изученными сигналами внутриклеточными — связанными с мембранами вторичными при дальнейшей активации процессами, как в фосфолипидов арахидоновой кислоты эйкозаноидов [13, 14, 15] и их значение в развитии иммунной системы малоизвестными.

Изучению роли адреналина посвящено много работ.

УДК 612.67—017.1

А. И. Харази, И. Н. Пишель

**Роль производных арахидоновой кислоты
в системе иммунитета и ее изменениях
при старении**

Как известно, функции системы иммунитета претерпевают выраженные изменения при старении, что проявляется снижением иммунного ответа на экзогенные антигены, а также увеличением частоты и выраженности аутоиммунных феноменов [32, 60]. Установлено, что немаловажную роль в развитии этих нарушений играет активное угнетение иммунных функций, природа которого остается до конца не выясненной [1]. В настоящее время обсуждаются самые различные пути развития старческой иммуносупрессии, которые реализуются как непосредственно клетками, так и гуморальными факторами. В частности, большое внимание уделяется производным арахидоновой кислоты (особенно простагландинам) как возможным индукторам неспецифических Т-клеток-супрессоров. Несмотря на накопленный в этой области значительный фактический материал [2, 16, 55, 58], вопрос остается открытым из-за большого количества противоречивых сведений.

В связи с этим в настоящем обзоре предпринята попытка обобщить некоторые факты, касающиеся значения производных арахидоновой кислоты (эйкозаноидов) для функций системы иммунитета, а также оценить роль этого класса веществ в генезе старческой иммуносупрессии.

Изучение физиологических свойств эйкозаноидов актуально для иммунологов по двум причинам. Во-первых, есть основания полагать, что эйкозаноиды являются передаточным звеном в системе связи между стимулирующим сигналом и ответом клетки [7, 23, 25, 26]. Во-вторых, установлено, что эйкозаноиды могут выступать в роли медиаторов и модуляторов многих иммунологических процессов.

В связи с первым вопросом уместно напомнить, что производные арахидоновой кислоты синтезируются клетками практически всех органов и тканей. Инициаторами этого синтеза могут быть любые факторы, активирующие специфические функции клетки: гормоны, различные факторы роста, митогены, ферменты системы комплемента, иммунные комплексы, кальцийпереносящие ионофоры [54, 10, 46, 21, 15, 35]. Наряду с хорошо изученным аденилатциклазным механизмом передачи этих сигналов внутрь клетки в последние годы обращает на себя внимание другой — связанный с освобождением из фосфолипидного слоя мембраны вторичных посредников дилицерола и инозитолтрифосфата при дальнейшей активации протеинкиназы С [3, 20, 22, 40, 52]. С этими процессами, как выяснилось, сопряжено отщепление от мембранных фосфолипидов арахидоновой кислоты с последующим биосинтезом эйкозаноидов [13, 14, 33, 39]. Однако непосредственная роль этого класса веществ и их значение для активации функций клетки пока остаются малопонятными.

Изучению роли эйкозаноидов как медиаторов иммунных реакций посвящено много работ, результаты которых предполагают разнона-

правленность действия различных классов эйкозаноидов (простагландинов и лейкотриенов) на функции иммунокомпетентных клеток. В частности, в исследованиях, выполненных на моделях *in vitro* с использованием ингибиторов ферментов синтеза этих классов эйкозаноидов, было установлено, что добавление в культуры перитонеальных макрофагов ингибиторов циклооксигеназы (ключевой фермент синтеза простагландинов) приводит к усилению их активности, т. е. к повышению экспрессии Ia-белков на мембране [27], бактерицидной активности и секреции интерлейкина 1 (Ил-1) [4], секреции активатора плазминогена [47] и туморцидной активности [5]. Противоположный эффект оказывают ингибиторы липоксигеназы (ключевой фермент синтеза лейкотриенов). Их добавление в культуральную среду снижает Ia-экспрессию и макрофагоопосредованное образование гранулемы [27], хемилюминесценцию [31, 37], освобождение Ил-1 [12], эндотоксининдуцированную продукцию тромбопластина [11]. Все приведенные данные позволяют прийти к выводу, что направленность функций клеток макрофагального ряда (усиление/ослабление) во многом зависит от того, концентрация какого из эйкозаноидов в культуральной среде является преобладающей. Преобладание лейкотриенов усиливает пролиферацию клеток, экспрессию рецепторов и освобождение медиаторов, а преобладание простагландинов приводит к противоположному (т. е. ингибирующему) эффекту.

Эти закономерности характерны и для других клеточных субпопуляций иммунной системы. Так, например, при исследовании функциональной активности натуральных киллеров и Т-клеток использование специфических ингибиторов циклооксигеназы или липоксигеназы приводило соответственно либо к усилению, либо к подавлению цитотоксического ответа [29, 56], а также синтеза Ил-2 [24, 19]. Такие же результаты получены и при изучении непосредственного влияния отдельных производных арахидоновой кислоты (лейкотриена B_4 и простагландина E_2) на некоторые функции клеток: синтез Ил-2 и γ -интерферона Т-клетками [44, 61, 9], синтез фактора некроза опухолей моноцитами периферической крови [17, 28], цитотоксический ответ [45, 59] (при этом лейкотриен B_4 усиливал перечисленные функции, а простагландин E_2 подавлял). Таким образом, на сегодняшний день есть основания полагать, что медиаторные эффекты эйкозаноидов на функции клеток системы иммунитета могут зависеть от соотношения концентраций простагландинов и лейкотриенов в клеточном микроокружении.

Рассмотрим с позиций этой концепции некоторые иммунорегуляторные свойства эйкозаноидов. Исторически, изучение этого вопроса началось с изучения регуляции поликлональной продукции иммуноглобулинов и аутоантител. Было установлено, что простагландин E_2 (ПГЕ₂), продуцируемый моноцитами (10^{-8} — 10^{-9} моль/л), способен ингибировать активность супрессорных клеток [6]. Добавление в систему индометацина (карпрофена, пироксикама) приводило в этих опытах к усилению супрессорной активности Т-клеток, что доказывало простагландинзависимый механизм блокады Т-клеток-супрессоров. Кроме того, исследование простагландинзависимой регуляции Т-клеточных популяций *in vivo* показало, что введение индометацина (0,2 мг/мышь) приводило к увеличению общего числа Т-лимфоцитов в селезенке. Особенно увеличивалось число Т-клеток с маркерами $Lyt-1+2+$ и $Lyt-1-2+$ (маркер Т-супрессоров/киллеров). При этом синтез антител угнетался. Введение же простагландина E_2 в дозе 0,2 мг/мышь приводило к увеличению числа Т-клеток с маркером $Lyt-1+2-$ (маркер Т-хелперов) и усилению антителообразования, что говорит о возможном угнетении функций Т-супрессоров под действием ПГЕ₂ *in vivo* [53].

Однако при изучении антигенспецифической продукции антител на различных моделях было показано ее усиление под действием ингибиторов синтеза простагландинов [6], что, разумеется, не могло быть объяснено ингибирующим эффектом ПГЕ₂ на клетки-супрессоры. Более

того, в ряде работ были индуктора неспецифической пролиферации, например, Fischer с соавторами ингибировать пролиферацию чувствительных «коротких» Т-клеток с использованием Конканаваллина А в качестве первого Т-супрессора. Более поздние исследования связывают освобождение активные супрессорные клетки индуцировать Т-клетки в концентрациях в культуре.

Прямой механизм предлагается и для большинства случаев после Wasmuth с соавторами [57], хидоновой кислоты не синтез ПГЕ₂ в 2—3 раз ПГЕ₂ анти-ПГЕ₂ антициркулирующую переливание.

Таким образом, для Т-супрессорных клеток по-видимому, лежат, простагландинов на Т-клетки. С другой стороны концентрации ПГЕ₂ в Т-супрессорах в этом классу эйкозаноидов.

Данные об участии иммунитета еще более триен B_4 (ЛтВ₄) описывают клетки, чем другие эндо, Т-клетки периферически подавлять пролиферацию [38, 42]. Причем эти клетки ОКТ8⁺ (маркер Т-супрессоров) имеют фенотип, позволяющий возмозможность ЛтВ₄-заимствование [18].

Однако Rola-Ples: рации ФГА-стимулируется может быть достаточным Т-лимфоцитов дели было установлено фитоцитов или их супердометацин, наблюдает ток [41, 43]. Иными происходит только в клетках циклооксигеназы.

Таким образом, в культуре лейкоцитов ЛтВ₄-индуцированной обратный эффект предположить, что рации медиаторные, в значении в микроокружении.

Рассмотрим теперь относительно роли старения. Как уже было отмечено, что с возрастом с

того, в ряде работ было установлено, что ПГЕ₂ может выступать в роли индуктора неспецифических Т-супрессорных клеток [16, 58]. Так, например, Fischer с сотр. [16] показали, что эндогенный ПГЕ₂ может ингибировать пролиферацию лимфоцитов только при наличии радиочувствительных «короткоживущих» Т-лимфоцитов. Именно на моделях с использованием Кон А было установлено, что митогены могут выступать в качестве первого сигнала, который делает предшественники Т-супрессоров более чувствительными к действию ПГЕ₂, после чего последние связываются с небольшими количествами простагландина, освобожденного активированными моноцитами, и превращаются в зрелые супрессорные клетки. Без митогенного сигнала ПГЕ₂ также способен индуцировать Т-клетки-супрессоры, но при значительно больших концентрациях в культуре ($\geq 10^{-7}$ моль/л).

Прямой механизм ПГЕ₂-зависимой индукции Т-клеток-супрессоров предлагается и для трактовки иммуносупрессии, наблюдаемой в большинстве случаев после переливания крови [51, 48]. Как было показано Wauhsack с сотр. [57], переливание крови влияет на метаболизм арахидоновой кислоты перитонеальными макрофагами крыс, увеличивая синтез ПГЕ₂ в 2—3 раза. В то же время нейтрализация эндогенного ПГЕ₂ анти-ПГЕ₂ антителами, а также индометацином, блокирует индуцированную переливанием крови иммуносупрессию [50, 49].

Таким образом, данные, касающиеся участия ПГЕ₂ в индукции Т-супрессорных клеток, противоречивы. В основе этого противоречия, по-видимому, лежат, с одной стороны, зависимость эффекта влияния простагландинов на Т-супрессоры от их концентрации в микроокружении клетки. С другой стороны, нельзя исключить возможность, что разные концентрации ПГЕ₂ оказывают влияние на различные субпопуляции Т-супрессоров в зависимости от чувствительности последних к этому классу эйкозаноидов.

Данные об участии лейкотриенов в регуляции функций системы иммунитета еще более противоречивы. В обзоре Goodwin [18] лейкотриен В₄ (ЛтВ₄) описан как более сильный индуктор Т-супрессорных клеток, чем другие эндогенные гормональные субстанции. Действительно, Т-клетки периферической крови человека, обработанные ЛтВ₄, способны подавлять пролиферацию лимфоцитов во вторичной культуре [38, 42]. Причем эти клетки, как было показано, приобретают фенотип ОКТ8⁺ (маркер Т-супрессоров/киллеров), тогда как их предшественники имеют фенотип ОКТ8⁻. Этот факт непосредственно доказывает возможность ЛтВ₄-зависимой индукции Т-клеток-супрессоров в культуре [18].

Однако Rola-Pleszczynski показал [43], что подавление пролиферации ФГА-стимулированных полиморфноядерных лейкоцитов в культуре может быть достигнуто и с помощью внесения в нее супернатанта культур Т-лимфоцитов после их инкубации с ЛтВ₄. Далее, на этой модели было установлено, что при добавлении ЛтВ₄-обработанных Т-лимфоцитов или их супернатанта во вторичную культуру, содержащую индометацин, наблюдается не подавление, а усиление пролиферации клеток [41, 43]. Иными словами, подавление пролиферации лейкоцитов происходит только при условии нормального функционирования в этих клетках циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты.

Таким образом, эндогенный синтез простагландинов во вторичной культуре лейкоцитов является, по-видимому, обязательным звеном в ЛтВ₄-индуцированной иммуносупрессии, а так как без него наблюдается обратный эффект (усиление пролиферации лейкоцитов), то можно предположить, что регуляторные эффекты эйкозаноидов, так же как и медиаторные, в значительной мере зависят от баланса их концентраций в микроокружении клетки.

Рассмотрим теперь некоторые факты, накопленные к сегодняшнему дню относительно роли простагландинов в изменении иммунитета при старении. Как уже было сказано, они очень противоречивы. Установлено, что с возрастом спектр простагландинсинтезирующих ферментов в

тканях изменяется. Именно на клетках печени крыс было показано нарастание при старении активности ферментов эндогенного синтеза ПГЕ₂ [36]. Однако при изучении биосинтеза ПГЕ₂ и тромбоксана А₂ моноцитами периферической крови молодых и старых людей различий не обнаружено [8].

Определение уровня ПГЕ₂ в гомогенатах селезенки крыс разного возраста показало увеличение этого показателя у 24-месячных крыс по сравнению с 3-месячными [34]. При этом пролиферативный ответ спленцитов на митогены у старых крыс был сильно снижен. Вполне возможно, что это снижение является простагландинзависимым, так как увеличение количества витамина Е в рационе старых крыс (которое снижает синтез ПГЕ₂) приводит к увеличению пролиферативного ответа на ЛПС и Кон А клетками старых животных в 2—3 раза. Этому предположению в какой-то мере противоречит работа Licastro с соотр. [30], где при добавлении в культуру ФГА-стимулированных клеток ПГЕ₂ (10⁻⁸—10⁻⁶ моль/л) наблюдалось не ожидаемое подавление, а усиление пролиферации спленцитов старых мышей. Однако добавление в эти культуры индометацина все-таки приводило к усилению пролиферативного ответа клеток. А так как введенный в культуру индометацин блокирует эндогенный синтез простагландинов, особенно ПГЕ₂, и, соответственно, индукцию простагландинзависимых Т-клеток-супрессоров, авторы сделали вывод об увеличении активности этой субпопуляции при старении.

Таким образом, накопившиеся в настоящее время факты позволяют предполагать простагландинзависимую иммуносупрессию в качестве одного из факторов активного угнетения иммунитета в старом организме. Весьма интригующей в связи с этим представляется гипотеза о хроническом накоплении в онтогенезе простагландинзависимых антиген-неспецифических Т-клеток-супрессоров. Действительно, хроническая аутоиммунизация с последующим образованием иммунных комплексов может приводить к раздражению макрофагального звена и к увеличению синтеза простагландинов с последующей индукцией Т-супрессоров. Отнюдь не исключено до настоящего времени участие в регуляции скорости такой индукции лейкотриенов. Возможно даже, что именно от соотношения продукции этих медиаторов, которое, как мы обсудили выше, имеет огромное значение для регуляторных и для эффекторных функций лимфоцитов, и зависит темп активного угнетения иммунных реакций организма с возрастом. Вопрос приобретает еще большее звучание, если учесть, что нарастание аутоиммунизации с возрастом прямо обусловлено процессом саморазрушения организма (т. е. процесса, который лежит в основе старения).

Однако на этом пути еще много проблем. Главное, конечно, заключается в том, чтобы понять место простагландинзависимой иммуносупрессии в огромном комплексе механизмов старческих изменений иммунитета. Цель вполне конкретная — ответить на вопрос: так можно ли, используя весь имеющийся в настоящее время арсенал воздействий на простагландинсинтезирующее звено, хотя бы в перспективе добиться удовлетворительной коррекции иммунитета у старых людей.

A. I. Kharazi, I. N. Pishel

ROLE OF ARACHIDONIC ACID METABOLITES IN IMMUNOGERONTOLOGY

The most eminent accessible results of few last decades concerning the significance of the arachidonic acid metabolites (AAM) for the cell function are summarized in the review. The importance of such substances for the immune system is also emphasized. The AAM (especially PGE₂) implication in the process of non-specific T cell induction is discussed in detail.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бутенко Г. М., Губрий И. Возраст // Бюл. эксперим.
2. Громыкина Н. Ю., Пове стагландин Е в процесс старых мышей // Онтоген
3. Abdellatif A. A. Introduction // Mechanisms of sig Liss, Inc., 1987. — P. 115—
4. Cahill J., Hopper K. E. In presses lymphocyte activation enteritis infection // Int.
5. Cameron D. J., O'Brian P. tumor cytotoxicity in con phages of breast cancer pa
6. Ceuppens J. L., Goodwin prostaglandin E // Prosta lish. 1985. — P. 99—121.
7. Chang J., Gilman S. C., L chondrocytes: possible sig 136, N 4. — P. 1283—1289.
8. Chiricolo M., Bartolini G., thesis in resting and acti tology. — 1986. — 32, N 2.—
9. Chonaib S., Wette K., Mer tinct pathways of T lymph down-regulation of trans P. 1172—1179.
10. Conti P., Cifone M. G., Al polymorphonuclear leukocy nant interleukin 1 // Prosta
11. Crutchley D. J. Effects of i activity in human monocy P. 179—184.
12. Dinarello C. A., Bishai J., I inhibitors on the in vitro activating factor (IL-1) // I
13. Emilsson A., Sundler R. E diester- and zymosan-indi macrophages // Biochim. et
14. Emilsson A., Wijkander J., tidylinositol and mobilizati with induction by phorb 690.
15. Ferreri N. R., Howland W. and prostaglandin E₂ from and Ig E // J. Immunol. —
16. Fischer A., Durandy A., G nonspecific T lymphocyte 1455.
17. Gagnon L., Fillon L., Rola factor production by hum 6258.
18. Goodwin J. S. Regulation 1986. — 5, N 1. — P. 233—24
19. Goodwin J. S., Atluru D., cocorticoids. Inhibition of 1 cortisone is reversed by leu 1250.
20. Hokin L. E., Dixon J. F., Re sitide signalling system wi arachidonate // Mechanisms tors. — A'an. R. Liss, Inc, 19
21. Imagawa D. K., Osifchin A formation of oxygenated di of channel formation // J. In
22. Imboden J. B. The regulati Immunol. Today. — 1988. —
23. Johnson H. M., Russell J. I and its metabolites in int P. 3053—3057.
24. Kato K., Koshihara Y., Mu leukin 2 production in the Med. — 1986. — 22, N 3. — P.
25. Kleiberger S. R., Kolbe J.,

1. Бутенко Г. М., Губрий И. Б. Первичный иммунный ответ у парабionтов разного возраста // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 89, № 4.— С. 435—437.
2. Громыкина Н. Ю., Повещенко А. Ф., Колесникова С. М., Козлов В. А. Роль простагландина Е в процессе формирования неспецифических клеток супрессоров у старых мышей // Онтогенез.— 1987.— № 1.— С. 88—91.
3. Abdellatif A. A. Introduction—cyclic nucleotides and inositol phospholipids metabolism // Mechanisms of signal transduction by growth factors.— New York: Alan R. Liss, Inc., 1987.— P. 115—119.
4. Cahill J., Hopper K. E. Immunoregulation by macrophages. III. Prostaglandin E suppresses lymphocyte activation but not macrophage effector function during *Salmonella enteritidis* infection // Int. J. Immunopharmacol.— 1984.— 6, N 1.— P. 9—17.
5. Cameron D. J., O'Brian P. Relationship of the suppression of macrophage mediated tumor cytotoxicity in conjunction with secretion of prostaglandin from the macrophages of breast cancer patients // Ibid.— 1982.— 4, N 2.— P. 445—450.
6. Ceuppens J. L., Goodwin J. S. Control of antibody and autoantibody production by prostaglandin E // Prostaglandins and immunity.— Boston: Martinus Nijhoff Publishing, 1985.— P. 99—121.
7. Chang J., Gilhan S. C., Lewis A. J. Interleukin 1 activates phospholipase A₂ in rabbit chondrocytes: possible signal for interleukin 1 action // J. Immunology.— 1986.— 136, N 4.— P. 1283—1289.
8. Chiricolo M., Bartolini G., Orlandi M. et al. Prostaglandin and thromboxane biosynthesis in resting and activated platelet-free monocytes from aged subjects // Gerontology.— 1986.— 32, N 2.— P. 69—74.
9. Chonaib S., Welte K., Mertelsmann R., Dupont Bo. Prostaglandin E₂ acts at two distinct pathways of T lymphocyte activation: inhibition of interleukin 2 production and down-regulation of transferrin receptor expression // J. Immunol.— 1985.— 135, N 2.— P. 1172—1179.
10. Conti P., Cifone M. G., Alesse E. et al. In vitro enhanced thromboxane B₂ release by polymorphonuclear leukocytes and macrophages after treatment with human recombinant interleukin 1 // Prostaglandins.— 1986.— 32, N 1.— P. 111—116.
11. Crutchley D. J. Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism on thromboxan activity in human monocytes // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1984.— 119, N 1.— P. 179—184.
12. Dinarello C. A., Bishai I., Rosenwasser L. J., Coceani F. The influence of lipoxygenase inhibitors on the in vitro production of human leukocytic pyrogen and lymphocyte activating factor (IL-1) // Int. J. Immunopharmacol.— 1984.— 6, N 1.— P. 43—50.
13. Emilsson A., Sundler R. Evidence for a catalytic role of phospholipase A in phorbol diester- and zymosan-induced mobilization of arachidonic acid in mouse peritoneal macrophages // Biochim. et Biophys. Acta.— 1986.— 876, N 2.— P. 533—542.
14. Emilsson A., Wijkander J., Sundler R. Diacylglycerol induces deacylation of phosphatidylinositol and mobilization of arachidonic acid in mouse macrophages. Comparison with induction by phorbol diester // Biochem. J.— 1986.— 239, N 3.— P. 685—690.
15. Ferreri N. R., Howland W. C., Spiegelberg H. L. Release of leukotrienes C₄ and B₄ and prostaglandin E₂ from human monocytes stimulated with aggregated Ig G, Ig A and Ig E // J. Immunol.— 1986.— 136, N 11.— P. 4188—4194.
16. Fischer A., Durandy A., Griscelli C. Role of prostaglandin E₂ in the induction of nonspecific T lymphocyte suppressor activity // Ibid.— 1981.— 126, N 4.— P. 1452—1455.
17. Gagnon L., Fillon L., Rola-Pleszczynski M. Leukotriene B₄ augments tumor necrosis factor production by human monocytes // Fed. Proc.— 1987.— 46, N 11.— P. 6253—6258.
18. Goodwin J. S. Regulation of T cell activation by leukotriene B₄ // Immunol. Res.— 1986.— 5, N 1.— P. 233—248.
19. Goodwin J. S., Atluru D., Sierakowski S., Lianos E. A. Mechanism of action of glucocorticoids. Inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B₄ // J. Clin. Invest.— 1986.— 77, N 3.— P. 1244—1250.
20. Hokin L. E., Dixon J. F., Reichman M., Secar M. C. Biochemical aspects of phosphoinositide signalling system with special emphasis on the inositol cyclic phosphates and arachidonate // Mechanisms of Signal Transduction by Hormones and Growth Factors.— Alan R. Liss, Inc., 1987.— P. 149—159.
21. Imagawa D. K., Osifchin N. E., Ramm L. F. et al. Release of arachidonic acid and formation of oxygenated derivatives after complement attack on macrophages: role of channel formation // J. Immunol.— 1986.— 136, N 12.— P. 4637—4642.
22. Imboden J. B. The regulation of intracellular signals during lymphocyte activation // Immunol. Today.— 1988.— 9, N 1.— P. 17—18.
23. Johnson H. M., Russell J. K., Torres B. A. Second messenger role of arachidonic acid and its metabolites in interferon- γ production // J. Immunol.— 1986.— 137, N 10.— P. 3053—3057.
24. Kato K., Koshihara Y., Murota S. Contribution of lipoxygenase metabolites to interleukin 2 production in the early phase of lymphocyte activation // Prostagland. Leuk. Med.— 1986.— 22, N 3.— P. 301—313.
25. Kleeberger S. R., Kolbe J., Adkinson N. F. et al. Central role of cyclooxygenase in

- the response of canine peripheral airways to antigen // *J. Appl. Physiol.*—1986.—61, N 4.—P. 1309—1316.
26. Kozumbo W. J., Harris D. T., Gromkowski S. et al. Molecular mechanisms involved in T cell activation. II. The phosphatidylinositol signal-transducing mechanism mediates antigen-induced lymphokine production but not interleukin 2 induced proliferation in cloned cytotoxic T lymphocytes // *J. Immunol.*—1987.—138, N 2.—P. 606—612.
 27. Kunkel S. L., Chensue S. W., Plewa M., Higashi G. I. Macrophage function in the *Schistosoma mansoni* egg-induced pulmonary granuloma. Role of arachidonic acid metabolites in macrophage Ia antigen expression // *Amer. J. Pathol.*—1984.—114, N 1.—P. 240—249.
 28. Kunkel S. L., Wiggins R. C., Chensue S. W., Larrick J. Regulation of macrophage tumor necrosis factor production by prostaglandin E₂ // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—137, N 1.—P. 404—411.
 29. Leung K. H., Margot M. Ip. Regulation of rat natural killing. II. Inhibition of cytotoxicity and activation by inhibitors of lipoxygenase: possible role of leukotrienes // *Cell Immunol.*—1986.—100, N 2.—P. 474—485.
 30. Licastro F., Walford R. L. Effects exerted by prostaglandins and indomethacin on the immune response during aging // *Gerontology.*—1986.—32, N 1.—P. 1—10.
 31. Lim L. K., Hunt N. H., Weidemann M. J. Reactive oxygen production, arachidonate metabolism and cyclic AMP in macrophages // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1983.—114, N 2.—P. 549—555.
 32. Makinodan T., Heidrick M. L., Nordin A. A. Immunodeficiency and autoimmunity in aging // *Immunodeficiency in man and animals.*—Sunderland: Sinauer Associates Inc., 1975.—P. 193—198.
 33. Meade C. J., Turner G. A., Bateman P. E. The role of polyphosphoinositides and their breakdown products in A23187-induced release of arachidonic acid from rabbit polymorphonuclear leucocytes // *Biochem. J.*—1986.—238, N 2.—P. 425—436.
 34. Meydani S. N., Meydani M., Verdon C. P. et al. Vitamin E supplementation suppresses prostaglandin E₂ synthesis and enhances the immune response of aged mice // *Mech. Age Dev.*—1986.—34, N 2.—P. 191—203.
 35. Musch M. W., Siegel M. I. Antigenic stimulated release of arachidonic acid, lipoxygenase activity and histamine release in a cloned murine mast cell MC9 // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1985.—126, N 1.—P. 517—525.
 36. Park S. W., Ueno R., Hayaishi O. Prostaglandin synthesizing enzyme activities of hepatocytes and nonhepatocytes in rat liver as a function of age // *Biochem. Int.*—1986.—13, N 5.—P. 827—834.
 37. Parnham M. J., Bittner C., Winkelmann J. Chemiluminescence from mouse resident macrophages: characterization and modulation by arachidonate metabolites // *Immunopharmacology.*—1983.—5, N 1.—P. 277—291.
 38. Payan D. G., Missirlian-Bastian A., Goetzl E. J. Human T lymphocyte subset specificity of the regulatory effects of leukotriene B₄ // *Proc. Natl. Acad. Sci.*—1984.—81, N 3.—P. 3501—3506.
 39. Pfannkuche H.-J., Kaefer V., Resch K. A possible role of protein kinase C in regulating prostaglandins synthesis of mouse peritoneal macrophages // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—139, N 2.—P. 604—612.
 40. Proust J. J. Signal transduction, lymphokine production, receptor expression and the immunology of aging // *Review Biol. Res. Aging.*—1987.—3.—P. 139—147.
 41. Rola-Pleszczynski M. Differential effects of leukotriene B₄ on T4⁺ and T8⁺ lymphocyte phenotype and immunoregulatory functions // *J. Immunol.*—1985.—135, N 3.—P. 1357—1363.
 42. Rola-Pleszczynski M., Borgeat P., Sirois P. Leukotriene B₄ induces human suppressor lymphocytes // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1982.—108, N 3.—P. 1531—1537.
 43. Rola-Pleszczynski M., Bouvrette L., Gingras D., Girard M. Identification of γ -interferon as the lymphokine, that mediates leukotrien B₄-induced immunoregulation // *J. Immunol.*—1987.—139, N 2.—P. 513—517.
 44. Rola-Pleszczynski M., Chavaille P.-A., Lemaire I. Stimulation of interleukin 2 and interferon gamma production by leukotriene B₄ in human lymphocyte cultures // *Prostagland. Leuk. Med.*—1986.—23, N 2/3.—P. 207—211.
 45. Rola-Pleszczynski M., Cagnon L., Sirois P. Leukotriene B₄ augments human natural cytotoxic cell activity // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1983.—113, N 2.—P. 531—537.
 46. Schenkein H. A. LPS-stimulated release of prostaglandin E and thromboxane B₂ from the U937 cell line // *Cell Immunol.*—1986.—102, N 2.—P. 307—315.
 47. Schnyder J., Dewald B., Baggiolini M. Effects of cyclooxygenase inhibitors and prostaglandin E₂ on macrophage activation in vitro // *Prostaglandins.*—1981.—22, N 2.—P. 411—421.
 48. Shelby J. The role of eicosanoids in the transfusion effect // *Transplant. Proc.*—1988.—20, N 6.—P. 1217—1221.
 49. Shelby J., Ives M. M., Freeman T. R. Effect of restricting prostaglandin E availability on the host-v-graft response in mice // *Transplant. Proc.*—1988.—20, N 1, Suppl. 1.—P. 316—317.
 50. Shelby J., Marushack M. M., Nelson E. W. Prostaglandin production and suppressor cell induction in transfusion-induced immune suppression // *Transplantation.*—1987.—43, N 1.—P. 113—117.

51. Shelby J., Wakely E., Cori fused mouse heart recipient
52. Sicard R. E. Hormones, for intercellular communication P. 269—272.
53. Taniguchi K., Koga Y., Ka population by the prostaglandin 14, N 4.—P. 195—203.
54. Uglesity A., Kreisberg J., rat kidney mesangial cell Prostagland. Leuk. Med.—
55. Vercammen C., Ceuppens after crosslinking of the step of the activation process
56. Villa M. L., Valenti F., A lipo-oxygenase inhibitors //
57. Waymack J. P., MD, Gall immune function: III. Altered Surg.—1987.—122, N 1.—
58. Webb D. R., Nowowiejski prostaglandin synthesis: 1986.—63, N 2.—P. 321—
59. Wolf M., Droege W. Inhibition of interleukin 2 //
60. Yunis E. J., Greenberg L. N 4.—P. 2017—2019.
61. Zlotnik A., Shimonkevitz I. gamma-interferon induction of interleukin 2 production // P. 154—166.

Ин-т геронтологии АМН СССР

УДК 612.4.018

П. М. Павлюк

Современные представления о механизме действия на углеводный обмен

Глюкагон играет важную роль в организме человека в большинстве случаев влияя на течение наиболее важных процессов в печени, этих тканей усиливает глюконеогенез и распад глюкагона на клетки специфическим мембранным пострецепторным механизмом, цАМФ-зависимых регуляторных белков [1].

Рецепторы для глюкагона у многих органов и тканей плазматических мембран. Их химическая характеристика — 6,3 нм электрофорезе в полиакриламидном геле. Рецептор глюкагона и инсулина — 63 000 Д [28, 34], рецептора. Связывание

51. *Shelby J., Wakely E., Corry R. J.* Suppressor cell induction in donor specific trans-fused mouse heart recipients // *Surgery*.— 1984.— 96, N 1.— P. 296—299.
52. *Sicard R. E.* Hormones, neurosecretions, and growth factors as signal molecules for intercellular communication // *Develop. Comparative. Immunol.*— 1986.— 10, N 1.— P. 269—272.
53. *Taniguchi K., Koga Y., Kato M., Nomoto K.* The in vivo regulation of splenic T cell population by the prostaglandin-mediated system // *J. Clin. Lab. Immunol.*— 1984.— 14, N 4.— P. 195—203.
54. *Uglesity A., Kreisberg J. I., Levin L.* Stimulation of arachidonic acid metabolism in rat kidney mesangial cells by bradykinin, antidiuretic hormone and their analogues // *Prostagland. Leuk. Med.*— 1983.— 10, N 1.— P. 83—93.
55. *Vercammen C., Ceuppens J. L.* Prostaglandin E₂ inhibits human T cell proliferation after crosslinking of the CD3-Ti complex by directly affecting T cells at an early step of the activation process // *Cell Immunol.*— 1987.— 104, N 1.— P. 24—36.
56. *Villa M. L., Valenti F., Mantovani M.* Modulation of natural killing by cyclo- and lipo-oxygenase inhibitors // *Immunology*.— 1988.— 63, N 1.— P. 93—97.
57. *Waymack J. P., MD, Gallon L., Barcelli U. MD et al.* Effect of blood transfusions on immune function: III. Alterations in macrophage arachidonic acid metabolism // *Arch. Surg.*— 1987.— 122, N 1.— P. 56—62.
58. *Webb D. R., Nowowiejski I.* Control of suppressor cell activation via endogenous prostaglandin synthesis: the role of T cells and macrophages // *Cell Immunol.*— 1986.— 63, N 2.— P. 321—326.
59. *Wolf M., Droege W.* Inhibition of cytotoxic responses by prostaglandin E₂ in the presence of interleukin 2 // *Cell Immunol.*— 1982.— 72, N 2.— P. 286—293.
60. *Yunis E. J., Greenberg L. J.* Immunopathology of aging // *Fed. Proc.*— 1974.— 33, N 4.— P. 2017—2019.
61. *Zlotnik A., Shimonkevitz R., Kappler J., Marrack P.* Effect of prostaglandin E₂ on the gamma-interferon induction of antigen-presenting ability in P388D1 cells and on interleukin 2 production by T cell hybridomas // *Cell Immunol.*— 1985.— 90, N 1.— P. 154—166.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

УДК 612.4.018

П. М. Павлюк

Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен

Глюкагон играет важную роль в регуляции различных сторон обмена веществ в организме человека и многих животных, оказывая в большинстве случаев влияние, противоположное влиянию инсулина. В настоящее время наиболее детально изучено действие глюкагона на обменные процессы в печени, мышцах и жировой ткани. Глюкагон в клетках этих тканей усиливает протеолиз и липолиз, а в печени индуцирует глюконеогенез и распад гликогена. В общих чертах механизм действия глюкагона на клетки подобен таковому инсулина: взаимодействие со специфическим мембранным рецептором и реализация эффектов по нескольким пострецепторным путям, важнейшим из которых является, по-видимому, цАМФ-зависимое фосфорилирование ферментативных и регуляторных белков [17, 34, 39, 44, 58].

Рецепторы для глюкагона выявлены в плазматических мембранах клеток у многих организмов [27, 34, 39, 58]. Солюбилизованные из плазматических мембран рецепторы глюкагона имеют следующие физико-химические характеристики: коэффициент седиментации — 4,3 S, радиус Стокса — 6,3 нм и молекулярную массу — 119 000 Д, хотя при электрофорезе в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях рецептор глюкагона имеет значительно меньшую молекулярную массу — 63 000 Д [28, 34], что указывает на субъединичное строение этого рецептора. Связывание глюкагона с мембранными рецепторами может

существенно изменяться под влиянием ряда гормонов и низкомолекулярных веществ, а также при некоторых экстремальных воздействиях. Так, связывание глюкагона со специфическими рецепторами плазматических мембран заметно увеличивается при регенерации печени: через 4 ч после частичной гепатэктомии — в два раза, а через 24 ч — в четыре раза, причем эффективность связывания глюкагона со специфическими рецепторами снижалась при этом на 25 % под влиянием инсулина и не изменялась при воздействии соматостатина [66]. Обнаружено также, что на связывание глюкагона с рецептором оказывают влияние двухвалентные катионы и гуанозинтрифосфат [33, 37].

Взаимодействие глюкагона со специфическим рецептором плазматических мембран ведет к активации аденилатциклазы и существенно — повышению в клетках содержания цАМФ, а это приводит к увеличению активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и более интенсивному фосфорилированию ферментативных и регуляторных белков [34, 58]. Фосфорилирование белков таким путем может приводить не только к повышению, но и к снижению активности ферментативных белков, регулирующих различные стороны обмена углеводов и липидов.

Некоторые эффекты глюкагона, вероятно, опосредуются другой сигнальной системой — фосфатидилинозитидной, медиаторами гормональных сигналов в которой являются инозитолтрифосфат и диацилглицерин, индуцирующие как цАМФ, так и фосфорилирование различных белков (в большинстве случаев, по-видимому, отличных от тех белков, фосфорилирование которых осуществляется цАМФ-зависимыми протеинкиназами), регулируя таким образом ряд метаболических процессов в клетках [13]. Обнаружено, что глюкагон не только повышает содержание диацилглицерина, но и значительно усиливает влияние адреналина и ангиотензина на концентрацию диацилглицерина в клетках.

Многочисленными исследованиями установлено, что в действии глюкагона на обмен углеводов и липидов важным моментом является его влияние на синтез многих ферментных белков и избирательную деградацию ряда ферментов [44, 48, 57, 60, 64]. Индуцирующее действие глюкагона на синтез белков опосредовано в большинстве случаев увеличением содержания цАМФ и цАМФ-зависимого фосфорилирования, так как цАМФ-зависимые протеинкиназы способны проникать в клеточные ядра и изменять интенсивность транскрипции генов, причем в некоторых генах может наблюдаться как усиление, так и подавление последней [18, 26, 31, 59, 61]. Индуцируемая глюкагоном избирательная деградация белков также, по-видимому, опосредована увеличением содержания цАМФ в клетках [64].

Стимулирующее влияние глюкагона на активность ряда ферментов обусловлено усилением синтеза этих белков на уровне транскрипции и посттранскрипционных уровнях (повышении стабильности мРНК и усилении работы самого аппарата трансляции, что обеспечивается усилением фосфорилирования одного из белков рибосом — белка S6) [62]. Оказалось, что инсулин усиливает функционирование белок-синтезирующего аппарата также путем усиления фосфорилирования рибосомного белка, хотя характер фосфорилирования белка S6 рибосом под влиянием глюкагона и инсулина существенно различается [62]. Обусловлено это, вероятно, особенностями протеинкиназ, активность которых индуцируется этими двумя гормонами.

Определенное значение в механизме действия глюкагона имеет его влияние на активность фермента, разрушающего цАМФ, т. е. фосфодиэстеразы цАМФ, причем не всех ее форм, а только тех, которые ассоциированы с плазматическими мембранами клеток [25]. Кроме того, было обнаружено, что глюкагон способен блокировать эффект инсулина на фосфодиэстеразу цАМФ. Эти эффекты глюкагона опосредованы, вероятно, фосфорилированием ГТФ-связывающих белков протеинкиназой С, активность которой, в свою очередь, увеличивается вследствие повышения содержания диацилглицерина глюкагоном [25]. Это подтверждается тем, что форболовые эфиры, являющиеся активаторами протеин-

киназы С, снижают эффективность блокирующее действие активности фосфодиэстеразы.

Все приведенные в действии глюкагона на влияния глюкагона на уровня глюкозы в крови, продукции гепатоцитами, пада гликогена и части и липолиза при обновлении рой ткани и печени установлено, что введение людям ведет к пятикратному увеличению содержания глюкозы в крови и двукратному увеличению содержания инсулина. Но этот эффект глюкагона этого гормона и оставшейся адаптации клеток таты были получены в глюкагона, соматостатина и связи между из глюкагона на образование глюкозы, можно, что при этом и инсулина на уровне рических мембран гепатоцитами является решающим фактором образования глюкозы [64].

Рассматривая влияние глюкагона на липиды, учитывают и действие : как липиды являются о козы. В жировой ткани липидов, а с другой — свободных жирных кислот активацией ферментов, в том числе угнетением синтеза в печени глюкагона на липидном усилении ли жирных кислот, регистра, и более длительным после введения глюкагона, а также в действии глюкагона вводят больным с инсулиновой недостаточностью, одновременно первой фазы, вероятно, повышением инсулина, который и о

В гепатоцитах глюкагон усиливает синтез жирных кислот, но не холестерина. быстро (уже через 5—10 мин) усиливает синтез ферментов, катализирующих синтез КрА-карбоксилазы и в результате увеличения активности ферментов цАМФ-зависимого липолиза в гепатоцитах триацилглицерин, жирных кислот, хотя с ным их окислением [38] содержание кетоновых тел выражено [38].

Повышенное образование глюкозы в значительной мере за

киназы С, снижают эффект глюкагона на аденилатциклазу и снимают блокирующее действие этого гормона на индуцируемую инсулином активность фосфодиэстеразы цАМФ [22, 25].

Все приведенные выше данные свидетельствуют о многостороннем действии глюкагона на клетки, на обмен углеводов в них. Результатом влияния глюкагона на обмен углеводов и липидов является увеличение уровня глюкозы в крови преимущественно за счет повышенной ее продукции гепатоцитами, причем у сытых людей и животных за счет распада гликогена и частичного липолиза, а у голодных — глюконеогенеза и липолиза при одновременном ингибировании синтеза липидов в жировой ткани и печени [3, 5, 12, 49]. При обследовании людей было установлено, что введение глюкагона с большой скоростью здоровым людям ведет к пятикратному увеличению содержания этого гормона в крови и двукратному повышению интенсивности образования глюкозы, причем содержание инсулина при этом существенно не изменялось [20]. Но этот эффект глюкагона не был продолжительным, хотя содержание этого гормона и оставалось повышенным, что свидетельствует о быстрой адаптации клеток печени к действию глюкагона. Близкие результаты были получены в экспериментах с комплексным введением глюкагона, соматостатина и инсулина, что показало отсутствие выраженной связи между изменением содержания инсулина и влиянием глюкагона на образование глюкозы в гепатоцитах [20]. Вполне возможно, что при этом изменяется эффективность действия глюкагона и инсулина на уровне рецепции этих гормонов рецепторами плазматических мембран гепатоцитов, в связи с чем количество гормона не является решающим фактором во влиянии гормонов на интенсивность образования глюкозы [29].

Рассматривая влияние глюкагона на обмен углеводов, необходимо учитывать и действие этого гормона на синтез и распад липидов, так как липиды являются одним из источников субстратов для синтеза глюкозы. В жировой ткани глюкагон, с одной стороны, подавляет синтез липидов, а с другой — активирует липолиз и увеличивает содержание свободных жирных кислот в клетках. Этот эффект глюкагона обусловлен активацией ферментов, катализирующих распад липидов, при общем угнетении синтеза белка в адипоцитах [49]. Обнаружено, что действие глюкагона на липолиз осуществляется двумя фазами: кратковременным усилением липолиза и повышением содержания свободных жирных кислот, регистрируемых уже на пятой минуте действия гормона, и более длительным усилением липолиза, отмечающемся через 2 ч после введения глюкагона. Длительность второй фазы около 6 ч. Вторая фаза в действии глюкагона на липолиз отсутствует, если глюкагон вводили больным с инсулинзависимым сахарным диабетом [3]. Кратковременность первой фазы действия глюкагона на липолиз обусловлена, вероятно, повышением содержания глюкозы в организме, а также инсулина, который и оказывает антилиполитический эффект.

В гепатоцитах глюкагон также усиливает липолиз и ингибирует синтез жирных кислот, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, но не холестерина. Эти эффекты глюкагона проявляются очень быстро (уже через 5—15 мин) и обусловлены резким торможением синтеза ферментов, катализирующих образование липидов (ацетил-КоА-карбоксилазы и синтетазы жирных кислот), в основном, в результате увеличения активности аденилатциклазы, содержания цАМФ и активности цАМФ-зависимых протеинкиназ [15]. Активация глюкагоном липолиза в гепатоцитах обеспечивается быстрым усилением активности триацилглицеринлипазы и увеличением количества свободных жирных кислот, хотя это увеличение сопровождается более интенсивным их окислением [38]. В результате этого значительно повышается содержание кетоновых тел, причем у молодых организмов это более выражено [38].

Повышенное образование глюкозы в гепатоцитах обеспечивается в значительной мере за счет интенсификации распада гликогена под

влиянием глюкагона. Этот эффект глюкагона изучен достаточно хорошо. Активация распада гликогена обусловлена повышением активности фосфорилазы, активизирующейся, в свою очередь, цАМФ-зависимой протеинкиназой [44]. Установлено также, что цАМФ-зависимая протеинкиназа фосфорилирует и гликогенсинтетазу, инактивируя таким образом этот фермент и подавляя синтез гликогена [2]. За счет этого механизма осуществляется синхронная регуляция синтеза и распада гликогена глюкагоном. Действие глюкагона на синтез и распад гликогена выявляется уже в первые минуты действия гормона, что обусловлено быстрым протеканием синтеза цАМФ и цАМФ-зависимого фосфорилирования ферментов обмена гликогена, но в более поздние периоды действия глюкагона изменяется и количество этих ферментов за счет влияния глюкагона на их синтез [44]. Изучение зависимости эффектов глюкагона на синтез и распад гликогена от содержания инсулина показало, что хотя инсулин и блокирует влияние глюкагона на обмен гликогена, но механизмы этого воздействия инсулином довольно своеобразны, так как инсулин влияет не на цАМФ-зависимое фосфорилирование киназы фосфорилазы и гликогенсинтетазы, а активирует дефосфорилирующие фосфатазы и гликогенсинтетазу [2].

Стимулирующее действие глюкагона на образование глюкозы гепатоцитами в значительной мере определяется влиянием этого гормона на гликолиз и глюконеогенез. Влияние глюкагона на данные метаболические процессы реализуется через изменение синтеза и активности ферментов, катализирующих течение ключевых реакций гликолиза и глюконеогенеза. Под действием глюкагона значительно увеличиваются активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы и синтез этого фермента преимущественно на уровне транскрипции соответствующего гена, а активность и синтез некоторых типов пируваткиназы резко понижаются [8, 48, 51]. Эффект глюкагона на активность ферментов глюконеогенеза и гликолиза проявляется уже в первые минуты действия гормона и в значительной мере обусловлен цАМФ-зависимым фосфорилированием белков.

Существенным моментом в активации глюкагоном глюконеогенеза является интенсификация этим гормоном систем транспорта аминокислот в гепатоцитах [14]. Расчеты показывают, что стимуляция глюкагоном глюконеогенеза почти на 90 % обусловлена торможением активности ключевого фермента гликолиза — пируваткиназы [57]. Глюкагон полностью подавляет активность пируваткиназы, индуцированную углеводами, причем этот эффект глюкагона также модулировался цАМФ и не зависел от инсулина [41, 60]. Вместе с тем добавление инсулина к преинкубированным с глюкагоном гепатоцитам приводит к реактивации пируваткиназы в течение 1 ч, что обусловлено активацией фосфатазы пируваткиназы [35].

Многочисленными исследованиями установлено, что в действии глюкагона на образование глюкозы важное значение имеет активация митохондриальных функций путем усиления транспорта субстратов в митохондрии, интенсификации реакций окислительного фосфорилирования и активация многих ферментных комплексов в этих органеллах [16, 21, 24, 32, 46, 53, 54, 63]. Обусловлено это тем, что все субстраты, включающие глюкозу, при действии глюкагона и цАМФ, обязательно должны пройти через митохондрии. Хотя действие глюкагона на митохондрии многоплановое, часть его эффектов опосредована, вероятно, изменением уровня ионов кальция в этих органеллах [32]. Глюкагон снижает запасы кальция в митохондриях. При высоких концентрациях кальция в органеллах транспорт субстратов в митохондрии усиливается, но при этом эффект глюкагона и цАМФ на транспорт субстратов не проявляется [32]. Глюкагон существенно усиливает окислительное фосфорилирование в митохондриях печени, но механизм этого воздействия глюкагоном отличается от такового тиреоидных гормонов, хотя показано их аддитивное действие на окислительное фосфорилирование [16]. Обнаружено, что длительная инфузия глюкагона может определенным

образом модифицировать митохондрии: снижать рецепторами в ядрах, ных ферментных белков

Установлено, что с кагона на углеводный секрция и содержание при голодании, физиче т. е. в тех случаях, ког же незначительный изб реции глюкагона [30, ется чувствительность жается в более интенс по сравнению с молоды

Выраженное влияни фузируемой поджелудо катионы: калий (от 15 усиливают, а магний гона, причем эффект ис кальция в перфузионис

Установлено, что аргинином и толбутам дочной железе не изм торможение зависимо Поскольку α -клетки ра димо рассмотреть, ка рецию глюкагона и ре ми. Оказалось, что регу не зависит от активн лина все-таки необходи ствие глюкозы уменьш ется тем, что при саха стимуляция секреции в значительно меньшей на (у здоровых людей гона при сахарном ди болизма глюкозы секр шинстве случаев сниж и у здоровых людей, ется в результате нед больных сахарным ди ции α -клеток на измен наружено, что при де на глюкозу непосредс козная регуляция секр ется путем изменения здоровым мужчинам с снижению содержания активности α -клеток, гликемией (за счет ин существенно не измен считают, что секреция ствует подобно рилиз ханизмы действия ин расшифрованными, те тическими мембранах α

В регуляции секр холамины и, в частнос толамин на 70 % сниж [58]. Выделяется нор контактирующими с с

образом модифицировать действие тиреоидных гормонов на функции митохондрий: снижать эффективность связывания трийодтиронина с рецепторами в ядрах, таким образом изменяя синтез митохондриальных ферментных белков, кодируемых ядерным геномом [19].

Установлено, что синтез, секреция и эффективность действия глюкагона на углеводный обмен зависят от целого ряда факторов. Так, секреция и содержание глюкагона в крови значительно увеличиваются при голодании, физической нагрузке, ожирении и сахарном диабете, т. е. в тех случаях, когда активируются реакции глюконеогенеза, а даже незначительный избыток глюкозы в крови ведет к подавлению секреции глюкагона [30, 65]. При старении организма заметно повышается чувствительность клеток печени к действию глюкагона, что выражается в более интенсивном образовании глюкозы у пожилых людей по сравнению с молодыми под влиянием глюкагона [56].

Выраженное влияние на секрецию глюкагона изолированной перфузируемой поджелудочной железой оказывают одно- и двухвалентные катионы: калий (от 15 до 40 ммоль/л) и кальций (0,25 ммоль/л) — усиливают, а магний (2,5—7,5 ммоль/л) — тормозит секрецию глюкагона, причем эффект ионов магния предотвращается увеличением ионов кальция в перфузионной жидкости [40].

Установлено, что секреция глюкагона и ее регуляция глюкозой, аргинином и толбутамидом в изолированной перфузируемой поджелудочной железе не изменяется цистамином, хотя при этом наблюдали торможение зависимостей от глюкозы секреции соматостатина [55]. Поскольку α -клетки расположены в островках Лангерганса, то необходимо рассмотреть, какое влияние оказывают β -клетки на синтез и секрецию глюкагона и регуляцию этого процесса глюкозой, аминокислотами. Оказалось, что регуляция глюкозой секреции глюкагона существенно не зависит от активности β -клеток, но определенное количество инсулина все-таки необходимо для того, чтобы α -клетки отвечали на воздействие глюкозы уменьшением синтеза глюкагона [6, 7]. Это подтверждается тем, что при сахарном диабете, когда имеется дефицит инсулина, стимуляция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию выражена в значительно меньшей мере, чем при нормальном содержании инсулина (у здоровых людей) [30, 47]. Детальное изучение секреции глюкагона при сахарном диабете показало, что вследствие нарушения метаболизма глюкозы секреция глюкагона на воздействие глюкозы в большинстве случаев снижается, но иногда может оставаться такой же, как и у здоровых людей, хотя динамика секреции этого гормона искажается в результате недостатка инсулина в организме [30, 45]. Лечение больных сахарным диабетом инсулином ведет к восстановлению реакции α -клеток на изменение содержания глюкозы в крови [30, 45]. Обнаружено, что при дефиците инсулина α -клетки способны реагировать на глюкозу непосредственно, а при нормальной функции β -клеток глюкозная регуляция секреции глюкагона в значительной мере осуществляется путем изменения функции β -клеток [6]. Так, введение инсулина здоровым мужчинам в условиях поддержания эугликемии приводит к снижению содержания С-пептида в крови и двукратному повышению активности α -клеток, а если введение инсулина сопровождается гипергликемией (за счет инфузии глюкозы), то секреция глюкагона при этом существенно не изменяется [7]. Ряд исследователей [1, 4, 36, 47, 58] считают, что секреция глюкагона подавляется инсулином, который действует подобно рилизинг-ингибирующему фактору. Однако тонкие механизмы действия инсулина на секрецию глюкагона остаются еще не расшифрованными, тем более, что рецепторы для инсулина в плазматических мембранах α -клеток до сих пор не выявлены [50].

В регуляции секреции глюкагона определенную роль играют катехоламины и, в частности, норадреналин, так как α -адреноблокатор фентоламин на 70 % снижает секрецию глюкагона в ответ на гипогликемию [58]. Выделяется норадреналин, по-видимому, нервными окончаниями, контактирующими с α -клетками. Показано также влияние и ряда дру-

гих гормонов на секрецию глюкагона. Так, при перфузии изолированной поджелудочной железы секреция глюкагона снижалась под влиянием кортизона и в меньшей мере гидрокортизона, но этот эффект глюкокортикоидов наблюдали только при отсутствии глюкозы в среде перфузии [10]. Специфическим ингибитором секреции глюкагона является соматостатин, который оказывает прямое действие на α -клетки поджелудочной железы [23].

Существенным моментом в действии глюкагона на углеводный обмен является влияние глюкагона на синтез, секрецию и эффективность действия других гормонов, оказывающих прямое влияние на различные стороны обмена углеводов. Существенным в этом плане является влияние глюкагона на содержание инсулина и глюкокортикоидов, на эффективность действия тиреоидных гормонов. Так, у здоровых людей под влиянием глюкагона уменьшается содержание гидрокортизона уже через 1 ч, а через 2,5 ч изменения выражены еще в большей мере, причем к этому времени наблюдается максимальное увеличение содержания соматотропина в крови людей [43, 52].

Доказано прямое действие глюкагона на β -клетки поджелудочной железы [50]. Глюкагон взаимодействует со специфическими рецепторами на плазматической мембране β -клеток, что ведет к активации аденилатциклазы и повышению содержания цАМФ в клетках, которое играет важную роль в повышении секреции инсулина этими клетками поджелудочной железы [50]. Изучение регуляции секреции инсулина изолированными островками Лангерганса и изолированными β -клетками показало, что секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы крыс в два раза меньше, чем изолированными островками Лангерганса [42]. Вместе с тем, если инкубировать изолированные островки Лангерганса и β -клетки с глюкозой и аминокислотами, то более выраженная стимуляция секреции инсулина наблюдается в островках, а не в изолированных β -клетках: изолированные островки Лангерганса после стимуляции глюкозой и аминокислотами синтезируют в пять раз больше инсулина, чем изолированные β -клетки [42]. Эти данные убедительно свидетельствуют о важной роли других клеток островков в регуляции глюкозой и аминокислотами секреции инсулина. Подтверждается это также экспериментами, в которых к изолированным β -клеткам добавляли изолированные α -клетки поджелудочной железы или дибутирил-цАМФ и смотрели изменение секреции инсулина при стимуляции этого процесса глюкозой и аминокислотами. Оказалось, что наличие α -клеток или дибутирил-цАМФ в среде инкубации β -клеток резко усиливает секрецию инсулина β -клетками в ответ на глюкозу и аминокислоты [42].

Кроме того, было обнаружено, что ингибирующее действие соматостатина и адrenaлина на секрецию инсулина не выявляется в системе с изолированными β -клетками, но четко обнаруживается в экспериментах с изолированными островками Лангерганса [50]. Предполагается, что и в данном случае действие соматостатина и адrenaлина на β -клетки опосредовано изменением секреции глюкагона α -клетками.

Показано также влияние глюкагона на эффективность действия тиреоидных гормонов: глюкагон снимает эффект трийодтиронина на активность митохондриальной малатдегидрогеназы [19].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что глюкагон оказывает существенное влияние на углеводный обмен, принимая участие в сложной полигормональной регуляции синтеза и метаболизма глюкозы. Этот гормон оказывает непосредственное влияние на синтез и активность ферментов, регулирующих обмен углеводов и липидов, но не менее важным моментом в механизме его действия на углеводный обмен является изменение содержания и эффективности действия инсулина, глюкокортикоидов и некоторых других гормонов, регулирующих непосредственно различные стороны обмена углеводов.

P. M. Pavlyuk

RECENT VIEWS ON THE MECHANISM OF ACTION ON THE CARBOHYDRATE

Glucagon is considered for mechanism in the complex polyhormonal being studied. Glucagon exerts its effect on the plasma membrane, while its effect is by cAMP-dependent phosphodiesterase on carbohydrate synthesis and metabolism of many genes. The glucagon effect on some other hormones is an important part of metabolism.

Research Institute of Endocrinology
Ministry of Public Health of the USSR

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И., Абрикосов В. А. Глюкагон поджелудочной железы // *Вопросы эндокринологии*.— 1984.— № 5.— С. 16—18.
2. Кендыш И. Н. Значение глюкагона в регуляции углеводного обмена // *Вопросы эндокринологии*.— 1979.— № 7.
3. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена // *Вопросы эндокринологии*.
4. Левченко Т. П. Изучение механизма действия глюкагона на β -клетку // *Пробл. эндокринологии*.
5. Николов Н. А., Абуд Ф. А., Кендыш И. Н. Действие глюкагона на β -клетку // *Успехи физиол. журн.*
6. Asplin C. M., Hollander P. Regulation of insulin release by pancreatic A cell in vivo? // *Endocrinology*.
7. Asplin C. M., Raghu P., Doherty D. Regulation independent of B-cell release of insulin by pancreatic A cell in vivo? // *Endocrinology*.
8. Ayuso-Parrilla M. S., Parilla A. in the rat // *Glucagon: Its Physiology and Pharmacology*.— Springer-Verlag, 1977.— P. 4.
9. Bandisone M. S. Effect of glucagon on the release of insulin from the rat. *Chem. and Biophys. Res. Commun.*
10. Barseghian G., Levine R., and glucagon secretion // *Endocrinology*.
11. Beard J. C., Weinberg C., Insulin release by epinephrine in the rat // *Endocrinology*.
12. Beynen A. C., Ceelen M. J. Insulin release in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
13. Bocckino S. B., Blackmore P. Regulation in hepatocytes by glucagon // *Chem.*— 1985.— 260, N 26.
14. Bracy D. S., Schenkerman J. Hepatic system A-mediated release of glucagon-stimulated insulin // *Endocrinology*.
15. Brass E. P., Alford C. E. Glucagon stimulation and fatty acid oxidation in hepatocytes // *Ibid.*— 930, N 1.
16. Breton L., Clot J.-P., Baudouin J. Oxidative phosphorylation and Metab. Res.— 1983.— 1.
17. Calle C., Sanchez-Casas P. in isolated hepatocytes // *Commun.*— 1987.— 145, N 1.
18. Chrapkiewicz N. B., Beale R. Acid coding for phosphoenolpyruvate nuclear effect of cyclic AMP // *Endocrinology*.
19. Dillman W. H., Oppenheim J. Hormone action. Discrepancies in the responses // *Endocrinology*.
20. Fradette J., Shamoon H. Changes in rather than at // *Clin. Endocrinol.*— 1980.—

RECENT VIEWS ON THE MECHANISM OF GLUCAGON ACTION ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM

Glucagon is considered for mechanisms of its action on the carbon metabolism, its significance in the complex polyhormonal regulation of the glucose synthesis and metabolism being studied. Glucagon exerts its effect on cells through specific receptors arranged on the plasma membrane, while its effect on the carbohydrate metabolism is mediated, mainly, by cAMP-dependent phosphorylation of some proteins participating in regulation of carbohydrate synthesis and metabolism including the proteins controlling expression of many genes. The glucagon effect on the level and efficiency of the action of insulin and some other hormones is an important link in the glucagon action on the carbohydrate metabolism.

Research Institute of Endocrinology and Metabolism,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабокин М. И., Абрикосова С. Ю. Гормональная функция островкового аппарата поджелудочной железы при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 5.— С. 16—18.
2. Кендыш И. Н. Значение глюкагона в регуляции метаболизма // Успехи соврем. биологии.— 1979.— 87, № 7.— С. 359—369.
3. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена.— М.: Медицина, 1985.— 272 с.
4. Левченко Т. П. Изучение чувствительности к инсулину у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 5.— С. 13—16.
5. Николов Н. А., Абуд Ф. А., Сиракова И. А. Глюкагон, его общее и локальное действие // Успехи физиол. журн.— 1979.— 10, № 4.— С. 23—51.
6. Asplin C. M., Hollander P. M., Palmer J. P. How does glucose regulate the human pancreatic A cell in vivo? // Diabetologia.— 1984.— 24, N 3.— P. 203—207.
7. Asplin C. M., Raghu P., Dornan T., Palmer J. P. Glucose regulation of glucagon secretion independent of B-cell activity // Metabolism.— 1983.— 32, N 3.— P. 292—295.
8. Ayuso-Parrilla M. S., Parilla R. Regulation of hepatic gluconeogenesis by glucagon in the rat // Glucagon: Its role in physiology and clinical medicine.— New York etc.: Springer-Verlag, 1977.— P. 437—458.
9. Bandison M. S. Effect of arginine and glucagone on perfused purified B-cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1988.— 151, N 2.— P. 948—953.
10. Barseghian G., Levine R., Epps P. Direct effect of cortisol and cortisone on insulin and glucagon secretion // Endocrinology.— 1982.— 111, N 5.— P. 1648—1651.
11. Beard J. C., Weinberg C., Pfeifer M. A. et al. Modulation of arginine-induced glucagon release by epinephrine and glucose levels in man // J. Clin. Endocrinol.— 1983.— 56, N 6.— P. 1271—1277.
12. Beynen A. C., Ceelen M. J. H. Short-term control of carbohydrate and lipid metabolism in isolated hepatocytes by insulin and glucagon // Endocrinol. exp.— 1982.— 16, N 1.— P. 43—68.
13. Bocchino S. B., Blackmorer P. F., Exton J. H. Stimulation of 1,2-diacylglycerol accumulation in hepatocytes by vasopressin, epinephrine and angiotensin II // J. Biol. Chem.— 1985.— 260, N 26.— P. 14201—14207.
14. Bracy D. S., Schenerman M. A., Killerg M. S. Solubilization and reconstitution of hepatic system A-mediated amino acid transport. Preparation of proteoliposomes containing glucagon-stimulated transport activity // Biochim. et biophys. acta.— 1987.— 899, N 1.— P. 51—58.
15. Brass E. P., Alford C. E., Garrity M. J. Inhibition of glucagon stimulated cAMP accumulation and fatty acid oxidation by E-series prostoglandins in isolated rat hepatocytes // Ibid.— 1990, N 1.— P. 122—135.
16. Breton L., Clot J.-P., Baudry M. Effect of glucagon and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on oxydative phosphorylation of thyroidectomized rat liver mitochondria // Hormone and Metab. Res.— 1983.— 15, N 11.— P. 543—546.
17. Calle C., Sanchez-Casas P., Simon M. A., Mayor P. Binding and action of glucagon in isolated hepatocytes from cortisol-treated rats // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1987.— 145, N 1.— P. 90—95.
18. Chrapkiewicz N. B., Beale E. G., Graner D. K. Induction of the messenger ribonucleic acid coding for phosphoenolpyruvate carboxykinase in H4-II-E cells. Evidence for a nuclear effect of cyclic AMP // J. Biol. Chem.— 1982.— 257, N 23.— P. 14428—14432.
19. Dillman W. H., Oppenheimer J. H. Glucagon influence the expression of thyroid hormone action. Discrepances between nuclear triiodothyronine receptor number and enzyme responses // Endocrinology.— 1979.— 105, N 1.— P. 74—79.
20. Fradcin J., Shamoon H., Felig P., Sherwin R. S. Evidence for an important role of changes in rather than absolute concentration of glucose production in humans // J. Clin. Endocrinol.— 1980.— 50.— N 4.— P. 598—603.

21. Fukushima M., Aihara Y., Ichiyama A. Immunochemical studies on induction of rat liver mitochondrial serine: pyruvate aminotransferase by glucagon // *J. Biol. Chem.*—1978.—253, N 4.—P. 1187—1194.
22. Garcia-Sainz J. A., Hernandez-Sotomayor S. M. T., Tussie-Luna M. T. Homologous and heterologous desensitization of one of the pathways of the α_1 -adrenergic action // *Biochim. et biophys. acta.*—1986.—887, N 1.—P. 73—79.
23. Gyr K., Beglinger C., Kohler E. et al. Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function? // *J. Clin. Invest.*—1987.—79, N 6.—P. 1589—1594.
24. Hart A., Balinsky J. B. Hormonal regulation of four urea cycle enzymes in postnatal rat liver in organ culture // *Enzyme.*—1985.—34, N 4.—P. 186—195.
25. Heyworth C. M., Wilson S. P., Gawler D. J., Houslay M. D. The phorbol ester TPA prevents the expression of both glucagon desensitization and the glucagon-mediated block of insulin stimulation of the peripheral plasma membrane cyclic AMP phosphodiesterase in rat hepatocytes // *FEBS Lett.*—1985.—187, N 2.—P. 196—200.
26. Hod Y., Morris S. M., Hanson R. W. Induction by cAMP of the mRNA encoding the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (CTP) from the chicken. Identification and characterization of a cDNA clone for the enzyme // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 24.—P. 15603—15608.
27. Horuk R., Wright D. E. Partial purification and characterization of the glucagon receptor // *FEBS Lett.*—1983.—155, N 2.—P. 213—217.
28. Iyenger R., Herberg J. T., Rich K. A. Characterization of the hepatic glucagon receptor // *J. Receptor Res.*—1984.—4, N 1/6.—P. 247—265.
29. Kashiwagi A., Harano Y., Konugi K. et al. Reciprocal changes of insulin and glucagon receptors in primary cultured hepatocytes // *J. Biochem.*—1985.—97, N 2.—P. 679—684.
30. Katsura M., Goriya Y., Imura N. et al. Glucagon secretory dynamics. Significance of metabolic normalization and intact autonomic nerve function on glucagon secretion to insulin-induced hypoglycemia in diabetic patients // *J. Jap. Diabet. Soc.*—1985.—28, N 2.—P. 108—109.
31. Kodrashin A. A. Cyclic AMP and regulation of gene expression // *Trends Biochem. Soc.*—1985.—10, N 3.—P. 845.
32. Kuska J., Szczechowska E. Padania nad mechanizmem stymulujacego dzialania glucagonu na secrecje hormonu wzrostu (IR-HH) // *Pol. Arch. Med. Wewn.*—1977.—57, N 3.—P. 183—188.
33. Lipson K. E., Kolhatkar A. A., Maki R. G., Donner D. B. Divalent cations regulate glucagon binding. Evidence for action on receptors-Ns complexes and on receptors uncoupled from Ns // *Biochemistry.*—1988.—27, N 4.—P. 1111—1116.
34. Livingston J. N., Einsrggon K., Backman L. et al. Glucagon receptor of human liver. Studies of its molecular weight and binding properties, and its ability to activate hepatic adenyl cyclase of non-obese and obese subjects // *J. Clin. Invest.*—1985.—75, N 2.—P. 397—403.
35. Lopez-Alarcon L., Mojena M., Monge L., Feliu J. E. Stimulation of pyruvate kinase phosphatase activity by insulin in isolated rat hepatocytes // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—134, N 1.—P. 292—298.
36. Madsbad S., Hilsted J., Krarup T. et al. The importance of plasma free insulin and counterregulatory hormone for the recovery of blood glucose following hypoglycemia in type I diabetics // *Acta endocrinol.*—1985.—108, N 2.—P. 224—230.
37. Morand C., Romesy C., Demigne C. Modulation of glucagon effects by changes in extracellular pH and calcium // *Biochem. et biophys. acta.*—1988.—968, N 2.—P. 192—202.
38. Okuda Y., Kawai K., Yamashita K. Age-related change in ketone body metabolism: diminished glucagon effect on ketogenesis in adult rats // *Endocrinology.*—1987.—120, N 5.—P. 2152—2157.
39. Padrell E., Herberg J. T., Monastirsky B. et al. The hepatic glucagon receptor: a comparative study of the regulatory and structural properties // *Ibid.*—N 6.—P. 2316—2325.
40. Panzig E., Besch W., Rosenbaum K.-D. et al. The effect of potassium, calcium and magnesium concentration on insulin and glucagon secretion of the perfused dog pancreas // *Exp. and Clin. Endocrinol.*—1985.—86, N 1.—P. 61—68.
41. Pichard A.-L., Munnich A., Meienhofer M.-C. et al. Characterization and metabolic regulation of a liver specific 5.4-kilobase mRNA whose synthesis is transcriptionally induced by carbohydrates and repressed by glucagon and cyclic AMP // *Biochem. J.*—1985.—226, N 3.—P. 637—644.
42. Pipeleers D. G., Schit F. C., In't Veld P. A. et al. Interplay of nutrients and hormones on the regulation of insulin release // *Endocrinology.*—1985.—117, N 3.—P. 824—833.
43. Reiss D., Schlienger J. L., De Yaharpe F., Reville P. Exploration des reserves hypophysaire on hormone somatotrope et corticotrope. Comparaison entre hypoglycemic insulinique et test an glucagon // *Rev. franc. Endocr. Clin.*—1980.—21, N 2.—P. 151—158.
44. Roesler W. J., Khandelwal R. L. Regulation of rat liver glycogen phosphorylase concentration by in vivo relative levels of glucagon and insulin // *Endocrinology.*—1987.—121, N 1.—P. 227—232.
45. Rovira A., Garrote F. J., Pescual J. M. et al. Plasma glucagon and glucagon-like immunoreactive components in type I (insulin-dependent) diabetic patients and normal subjects before and after an oral glucose load // *Diabetologia.*—1985.—28, N 2.—P. 80—86.
46. Rosen R., Noel C., Shore enzyme, carbamoyl-phosphoma 5123D // *Biochim et*
47. Santiago J. V., Clarke W. cagon and growth horm the plasma glucose conce 1980, 51, N 4.—P. 877—
48. Sasaki K., Cripe T. P., 1 pyruvate carboxykinase 1 Chem.—1984.—259, N 24
49. Schneider S. H., Foneber cagon and its interaction 20, N 6.—P. 616—624.
50. Schravendijk C. F. H., For tors on islet cells // *Endo*
51. Schubart U. K. Regulatio by insulin quantitation (transferase, tryptophan 0. 1986.—119, N 4.—P. 17
52. Schwartz S. S., Horwitz unfusion system (artifici logia.—1979.—16, N 3.—
53. Siess E. A., Fahimi F. 1 than activates mitochond Chem.—1981.—362, N 1
54. Siess E. A., Kientsch-Eng ply in mitochondrial ac P. 543—548.
55. Silvestre R. A., Miralles secretion by the perfused Biophys. Res. Commun.—
56. Simonson D. C., DeFronz ced hepatic sensitivity //
57. Sistare F. D., Haynes R. (tion of oxalacetate and i gluconeogenesis in rat hu sin II, and dexamethiso Chem.—1985.—260, N 2
58. Unger R. H. Glucagon p // *Diabetologia.*—1985.—
59. Vaulont S., Munnich A., upper eucariotic gene tra 125, N 1.—P. 135—141.
60. Vaulont S., Munnich A., nal regulation of L-type 1 1986.—261, N17.—P. 762
61. Waterman M., Murdoch of eukariotic gene trans 1985.—229, N 4710.—P.
62. Wettenhall R. E. H., Col of ribosomal protein S6 glucagon // *FEBS Lett.*—
63. Wojtczak A. B., Thienen glucagon treatment, sta glucogen-bound enzymes
64. Wong S. S. C., Woo P. nophosphate of protein P. 443—448.
65. Yagi T. The dynamic pr Analysis with the aid of Folia Endocrinol. Jap.—1
66. Zolman J. C., Reynolds 1 crinol.—1983.—103, Supr

Киев ин-т эндокринологии
М-ва здравоохранения УССР

46. Rosen R., Noel C., Shore G. Effect of glucagon on biosynthesis of the mitochondrial enzyme, carbamoyl-phosphate synthase I, in primary hepatocytes and Morris hepatoma 5123D // *Biochim et biophys. acta.*—1983.—741, N 1.—P. 47—54.
47. Santiago J. V., Clarke W. J., Shah S. D., Cryer P. E. Epinephrine, norepinephrine, glucagon and growth hormone release in association with physiological decrements in the plasma glucose concentration in normal and diabetic man // *J. Clin. Endocrinol.*—1980, 51, N 4.—P. 877—883.
48. Sasaki K., Cripe T. P., Koch S. R. et al. Multihormonal regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. The dominant role of insulin // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 24.—P. 15242—15251.
49. Schneider S. H., Foneberg S. E., Blackburn G. L. The acute metabolic effects of glucagon and its interactions with insulin in forearm tissue // *Diabetologia.*—1981.—20, N 6.—P. 616—624.
50. Schravendijk C. F. H., Foriers A., Hooghe-Peters E. L. et al. Pancreatic hormone receptors on islet cells // *Endocrinology.*—1985.—117, N 3.—P. 841—848.
51. Schubart U. K. Regulation of gene expression in rat hepatocytes and hepatoma cells by insulin quantitation of messenger ribonucleic acid's coding for tyrosine aminotransferase, tryptophan oxygenase, and phosphoenolpyruvate carboxykinase // *Ibid.*—1986.—119, N 4.—P. 1741—1749.
52. Schwartz S. S., Horwitz D. L., Zehfus B. et al. Use of a glucose controlled insulin unfusion system (artificial beta cell) to control diabetes during surgery // *Diabetologia.*—1979.—16, N 3.—P. 157—164.
53. Stess E. A., Fahimi F. M., Wieland O. H. Evidence that glucagon stabilizes rather than activates mitochondrial functions in rat liver // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*—1981.—362, N 12.—P. 1643—1651.
54. Stess E. A., Kientsch-Engel R., Fahimi F. M., Wieland O. H. Possible role of P_i supply in mitochondrial actions of glucagon // *Eur. J. Biochem.*—1984.—141, N 3.—P. 543—548.
55. Silvestre R. A., Miralles P., Moreno P. et al. Somatostatin, insulin and glucagon secretion by the perfused pancreas from the cysteamine-treated rats // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—134, N 3.—P. 1291—1297.
56. Simonson D. C., DeFronzo R. A. Glucagon physiology and aging: evidence for enhanced hepatic sensitivity // *Diabetologia.*—1983.—25, N 1.—P. 1—7.
57. Sistare F. D., Haynes R. C. Estimation of the relative contributions of enhanced production of oxalacetate and inhibition of pyruvate-kinase to acute hormonal stimulation of gluconeogenesis in rat hepatocytes. An analysis of the effects of glucagon, angiotensin II, and dexamethisone on gluconeogenic flux from lactate/pyruvate // *J. Biol. Chem.*—1985.—260, N 23.—P. 12761—12768.
58. Unger R. H. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances // *Diabetologia.*—1985.—28, N 8.—P. 574—578.
59. Vaulont S., Munnich A., Maril J. et al. Cyclic AMP as a transcriptional inhibitor of upper eucariotic gene transcription // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1984.—125, N 1.—P. 135—141.
60. Vaulont S., Munnich A., Decaux J.-F., Kahn A. Transcriptional and post-transcriptional regulation of L-type pyruvate kinase gene expression in rat liver // *J. Biol. Chem.*—1986.—261, N17.—P. 7621—7625.
61. Waterman M., Murdoch G. H., Evans R. M., Rosenfeld M. G. Cyclic AMP regulation of eukariotic gene transcription by two discrete molecular mechanisms // *Science.*—1985.—229, N 4710.—P. 267—269.
62. Wettenhall R. E. H., Cohen P., Caudwell B., Holland R. Differential phosphorylation of ribosomal protein S6 in isolated rat hepatocytes after incubation with insulin and glucagon // *FEBS Lett.*—1982.—148, N 2.—P. 207—213.
63. Wojtczak A. B., Thienen W. I. A. D., van. Stimulation of mitochondrial function by glucagon treatment, starvation and by treatment of isolated mitochondria with glucogen-bound enzymes // *Int. J. Biochem.*—1987.—19, N 5.—P. 479—483.
64. Wong S. S. C., Woo P. T. L. Stimulation by glucagon and adenosine-3',5'-cyclic monophosphate of protein degradation in Reuber H 35 hepatoma monolayers // *Ibid.*—P. 443—448.
65. Yagi T. The dynamic property of glucagon secretion in response to blood glucose. Analysis with the aid of theory of control using an artificial endocrine pancreas // *Folia Endocrinol. Jap.*—1985.—61, N 2.—P. 69—70.
66. Zolman J. C., Reynolds E. S. Glucagon receptors and liver regeneration // *Acta endocrinol.*—1983.—103, Suppl. N 256.—P. 222.

Киев ин-т эндокринологии и обмена веществ
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 15.06.88

Articles

- MAKULKIN R. F., NOVITSKY S. A. Influence of Destruction and Activation of the Caudate Nuclei on Seizure Effects of the Corazol Kindling . . . 3
- KHASABOV G. A., TANANAKINA T. P., PANASYUK G. P. Single Realizations of Acoustic Evoked Responses of Temporal and Associative Cortical Areas in Awake Cats . . . 8
- KUZMIN A. I., SELIVANOV V. N., SYSOEV A. B., MEDVEDEV O. S. Examination of Catecholamine Secretion in the Rat Adrenal Gland by Microdialysis in vivo . . . 14
- ROZOVA E. V., DUBOVAYA M. G. The Antihypoxant Ionol Influence on the Morphofunctional State of Air-Blood Lung Barrier in Hypoxic Hypoxia . . . 20
- KOZLOV A. G., RADCHENKO N. F., MARCHENKO S. N. Catecholamine-Induced Changes in the Kinetic Properties of Cardiac Muscle Adrenoreceptors . . . 25
- BOZHKO A. P., SOLODKOV A. P. Prevention of Stress-Induced Upset of Coronary Autoregulation, Coronary Reserve Vasodilatation and Contractive Function of the Isolated Heart by Small Doses of Thyroid Hormones . . . 30
- SKRIPKA E. V. Changes in the Granulocytopoiesis Activity with Strengthening and Weakening of the Reaction of the Lysosomal Apparatus of Circulating Neutrophils under Conditions of Hypovolemic Hypotension . . . 35
- ESIPENKO B. E., MARSAKOVA N. V. Metabolism of Iodine, Carbohydrates and Proteins in Rats with Iodine Deficiency in the Ration . . . 42
- MARSAKOVA N. V., ESIPENKO B. E. Metabolism of Iodine, Carbohydrates and Proteins in Rats with Deficiency of Iodine, Copper and Cobalt in the Body . . . 51
- BABENKO N. A., NIKITIN V. N. Age Peculiarities of the Periodical Calory-Insufficient Nutrition Influence on the Lipid Composition of Liver, Small Intestine, Adipose Tissue Cells and Blood Serum in White Rats . . . 60
- ROZANOV A. Ya., PETROV S. A., SIDIKI POGBA. Studies of the Thiamine Renewal and Balance in Tissues of White Mice under the Action of Ethanol Narcosis . . . 66
- VARGA S. V., CHAIKOVSKAYA L. V. Peculiarities of the Long-Term Niphtolid Effect on the Functional State of Testicles in Animals . . . 71

Brief Notes

- GLUKHOV V. P. The Influence of Adrenoreactive Structures of the Anterior Hypothalamus on the Processes of Blood Coagulability . . . 75
- LIPKAN G. N., KOGUT G. I., MKHITARYAN L. S., GLUKHENKAYA G. T., KUBRACHENKO S. Ya. Studies of Tissue Coagulation Factors of the Native and Cryopreserved Bone Marrow . . . 79
- NAZARCHUK L. V. Natural Antistaphylococcic Immunity of Donorable Population . . . 82
- SOLOGUB E. N., SIZYAKINA L. P. Immunocorrecting Properties of Low-Frequency Ultrasound . . . 84
- BASHMAKOV Yu. K., BRYUZGINA T. S. The Role of Peritoneal Population of Mast Cells in the Development of Anaphylactoid Shock . . . 91
- ZAGORULKO A. K., BIRKUN A. A., SAFRONOVA L. G., KOBOZEV G. V., GORELIK I. I. Surface-Active Properties of the Pulmonary Surfactant and Functional Activity of the Second-Type Alveolocytes in Different Periods of Day in the Experiment . . . 95
- TARASENKO L. M., GRIGORENKO V. K., OSAULENKO V. M., DEVYATKINA T. A. The Influence of Acute Stress on Glucose Resorption by Isolated Loop of Small Intestine . . . 97
- SVIRID S. G. Cytochemical Examination of Natural Resistance of the Organism with Trichophyton Rubrum-Induced Mycosis (Tinea) . . . 100
- SVIRIDOVA T. G., VORONTSOV V. A., KHAIRULLINA A. B., STEPONIC L. V. A Characteristic of Physicochemical Properties of the Circulating Erythrocytes in Posthypoxia Period . . . 100

Procedures

- LANOVENKO I. I., ADAMENKO N. P. Artificial Circulation Apparatus for Laboratory Animals . . . 104

Surveys

- KHARAZI A. I., PISHEL I. N. Role of Arachidonic Acid Metabolites in Immunogerontology . . . 107
- PAVLYUK P. M. Recent Views on the Mechanism of Glucagon Action on the Carbohydrate Metabolism . . . 113

УДК 616.831.321.853-

Влияние разрушения коразолового журн.— 1990.— 36

В условиях хронического разобщения возбудимости Разрушение гипоталамического анализ этих мозга и таковые являются различия торможение кинд графических показатели о том тизипилептической Г. Н. Крыжанов патологических с Ил. 3. Библиогр.

УДК 612.822.3

Одиночные слухотей коры головного кина Т. П., Панас

В височной, темновущих кошек щелчок, которые проекционной сунентный состав (ва проявления) при суперпозиции исключает возможные следованных обкомплеса после, рентных механизмов: ВО сенсорно-спе указывают на зиствующих талам

УДК 547.984+591.14

Исследование сепмикродиализа in Медведев О. С./

Разработан метод у наркотизирования через вживление рованием конеч работоспособности (1 ммоль) или вации секреторн гипотензией. Ил.

УДК 616.831.321.853—007

Влияние разрушения и активации хвостатых ядер на судорожные эффекты коразолового киндинга / Макулькин Р. Ф., Новицкий С. А. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 3—8.

В условиях хронического эксперимента на крысах показано, что фармакологическое разрушение хвостатых ядер вызывает отчетливое повышение общей возбудимости мозга и ускоряет развитие коразолового киндинга. Разрушение гиппокампа оказывает противоположный эффект. Регрессионный анализ этих процессов показал, что механизмы общей возбудимости мозга и таковые при эпилептогенезе в процессе формирования киндинга являются различными. Активация хвостатого ядра вызывает выраженное торможение киндинговых поведенческих судорожных реакций и электрографических показателей эпилептической активности. Эти данные свидетельствуют о том, что хвостатые ядра являются важной структурой антиэпилептической системы мозга и подтверждают также концепцию Г. Н. Крыжановского о системно-антисистемных отношениях при нейропатологических синдромах, характеризующихся гиперактивностью систем. Ил. 3. Библиогр. 14.

УДК 612.822.3

Одиночные слуховые вызванные ответы височной и ассоциативной областей коры головного мозга бодрствующих кошек / Хасабов Г. А., Тананаккина Т. П., Панасюк Г. П. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 8—14.

В височной, теменной и лобной областях коры головного мозга бодрствующих кошек регистрировали одиночные вызванные ответы (ВО) на щелчок, которые сопоставляли с усредненными ответами, полученными проекционной суперпозицией этих же реализаций. Показано, что компонентный состав одиночных ВО значительно варьирует из-за непостоянства проявления каждого из компонентов, стабильно обнаруживающихся при суперпозиции ответов. Выпадение предшествующего компонента не исключает возможность формирования последующего. Слуховые ВО исследованных областей рассматривают как биоэлектрическое отражение комплекса последовательных реакций функционально независимых афферентных механизмов. Результаты одновременной регистрации слуховых ВО сенсорно-специфической и одной из ассоциативных областей коры указывают на значительную функциональную самостоятельность соответствующих таламокортикальных систем. Ил. 3. Библиогр. 17.

УДК 547.984+591.147.6+612.382.1/3

Исследование секреции катехоламинов в надпочечнике крысы с помощью микродиализа in vivo / Кузьмин А. И., Селиванов В. Н., Сысоев А. Б., Медведев О. С. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 14—20.

Разработан метод для исследования секреторной функции надпочечника у наркотизированных крыс, основанный на перфузии раствора Рингера через вживленный в него микродиализатор с одновременным мониторингом концентраций адреналина и норадреналина в диализате. Его работоспособность тестирована при введении в перфузат карбахола (1 ммоль) или избытка K^+ (100 ммоль), а также при центральной активации секреторной функции надпочечников, вызванной гиповолемической гипотензией. Ил. 4. Табл. 1. Библиогр. 16.

Влияние антигипоксанта ионола на морфофункциональное состояние аэрогематического барьера легких при гипоксической гипоксии / Розова Е. В., Дубовая М. Г. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 20—25.

Представлены результаты изучения морфофункционального состояния аэрогематического барьера (АГБ) легких при гипоксической гипоксии, создаваемой путем ингаляции животным газовой смеси, содержащей 7 % O_2 в азоте, под влиянием введения антигипоксанта ионола. Показано, что ионол способствует нормализации ультраструктуры АГБ при острогипоксическом воздействии, активации сурфактантной системы легких в этих условиях, а также перераспределению толщины отдельных слоев, входящих в состав АГБ, в пользу интерстициального слоя. При этом, однако, уменьшения общей толщины барьера, т. е. снижения его оводненности, не происходит. Предполагается, что мембранное действие ионола реализуется через усиление синтеза фосфолипидов, что способствует коррекции наблюдаемых при гипоксической гипоксии нарушений в АГБ легких. Ил. 2. Табл. 1. Библиогр. 13.

УДК 612.17+517.15/17

Изменение кинетических свойств адренорецепторов сердечной мышцы при действии катехоламинов / Козлов А. Г., Радченко Н. Ф., Марченко С. Н. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 25—29.

В опытах на папиллярных мышцах сердца крысы, судя по изометрическому напряжению, оценивали характер изменения кинетических свойств бета-адренорецептора (K_d , k_+ и k_-) относительно адреноблокатора анаприлина в условиях перфузии мышц катехоламинами. Установлено преимущественное увеличение сродства рецепторов к блокатору, что может быть связано с изменением микровязкости липидного бислоя сарколеммы. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 11.

УДК 615.132.2—001/3—092

Предупреждение стрессорных изменений коронарной ауторегуляции, расширительного резерва коронарных сосудов и сократительной функции изолированного сердца малыми дозами тиреоидных гормонов / Божко А. П., Солодков А. П. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 30—35.

Изучали возможность ограничения малыми дозами тиреоидина изменений коронарного кровотока и сократительной функции изолированного сердца крыс, подвергавшихся стрессу. Установлено, что стресс на 28—44 % снижает индекс ауторегуляции и на 14 % — коронарный расширительный резерв, увеличивая на 59 % коронарный поток, а также вызывает депрессию сократительной функции миокарда левого желудочка. Введение малых доз тиреоидина повышало на 16,6 % коронарный поток, на 10 % — коронарный резерв и на 11 % внутрижелудочковое давление. Стресс, вызванный после введения препарата, не оказал влияния на индекс ауторегуляции, расширительный резерв и сократительную функцию миокарда. Делается вывод, что малые дозы тиреоидина предупреждают стрессорное снижение базального тонуса коронарных сосудов, индекса ауторегуляции, коронарного резерва и одновременно обеспечивают сохранение при стрессе повышенной сократительной функции миокарда, тем самым предотвращая относительную суперперфузию сердца, характерную для стресса. Табл. 2. Библиогр. 15.

УДК 616—005.1:616.155.394.5:612.112.91

Изменения активности гранулоцитопоза при усилении и ослаблении реакции лизосомального аппарата циркулирующих нейтрофилов в условиях гиповолемической гипотензии / Скрипка Е. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 35—42.

В экспериментах на кроликах установлено, что в условиях гиповолемической гипотензии активируется гранулоцитопоз, развивается абсолютный нейтрофильный лейкоцитоз и снижается содержание лизосом в нейтрофилах крови, что влечет за собой повышение активности лизосомального катепсина Д в плазме. При усилении выделения содержимого лизосом нейтрофилов в кровь (под воздействием аскорбиновой кислоты) активация гранулоцитопоза и нейтрофилия усиливаются, а выраженность гипотензии снижается. При ограничении высвобождения лизосомальных факторов из нейтрофилов крови (под влиянием салицилата натрия) активация гранулоцитопоза и нейтрофилия резко ослабляются, а выраженность гипотензии увеличивается. Делается вывод, что лизосомальные факторы, поступающие в кровь из нейтрофилов, могут участвовать в активации гранулоцитопоза и адаптационной перестройке гемодинамики, включаясь в гуморальную регуляцию функций организма. Ил. 1. Табл. 3. Библиогр. 13.

Обмен йода, углерода, меди, кобальта / Есипенко Б. Е., С. 42—50.

При длительном йода наблюдается йода ткани щитовидной железы. При этом происходят изменения в обмене йода и кобальта. При этом происходят изменения в обмене йода и кобальта.

УДК 616.011.04

Обмен йода, углерода, меди, кобальта / Есипенко Б. Е., С. 42—50.

В длительных (до 100 дней) исследованиях изучен характер обмена йода и кобальта в крови и тканях. Установлено, что при длительном дефиците йода и кобальта в крови и тканях происходят изменения в обмене йода и кобальта.

УДК 591.1.15:577.614

Возрастные особенности обмена йода, углерода, меди, кобальта / Есипенко Б. Е., С. 42—50.

Впервые в широком диапазоне изучен характер обмена йода и кобальта в крови и тканях. Установлено, что при длительном дефиците йода и кобальта в крови и тканях происходят изменения в обмене йода и кобальта.

УДК 577.164:612.015

Изучение обмена йода, углерода, меди, кобальта / Есипенко Б. Е., С. 42—50.

Установлено, что при длительном дефиците йода и кобальта в крови и тканях происходят изменения в обмене йода и кобальта.

УДК 612.432/434.82

Особенности обмена йода, углерода, меди, кобальта / Есипенко Б. Е., С. 42—50.

В опытах на крысах изучен характер обмена йода и кобальта в крови и тканях. Установлено, что при длительном дефиците йода и кобальта в крови и тканях происходят изменения в обмене йода и кобальта.

УДК 616.011.04

Обмен йода, углеводов и белков у крыс при недостатке йода в рационе / Есипенко Б. Е., Марсакова Н. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 42—50.

При длительном (75 сут) содержании крыс на рационе с недостатком йода наблюдается прогрессирующее уменьшение концентрации общего йода ткани щитовидной железы, его неорганической и связанной с белком фракций в крови, тканях и их экскреции почками и кишечником. При этом происходят существенные изменения показателей углеводного и белкового обмена. Установлены причинно-следственные отношения обнаруженных изменений основных звеньев обмена йода, а также между изменениями концентрации в крови связанного с белком йода и показателями обмена углеводов и белков. Ил. 4. Табл. 3. Библиогр. 22.

УДК 616.011.04

Обмен йода, углеводов и белков у крыс при дефиците в организме йода, меди, кобальта / Марсакова Н. В., Есипенко Б. Е. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 51—59.

В длительных (2,5 мес) опытах на модели общей микроэлементной недостаточности у белых крыс (дефицит в организме йода, меди и кобальта) изучен характер нарушений обмена йода, углеводов и белков. Установлено основное значение в этих нарушениях недостатка в рационе животных йода. Нарушения более значительны при дефиците в организме меди и кобальта. Корреляционно-регрессионный анализ результатов исследования позволил представить более полную схему механизма обмена йода и конкретизировать связь обмена йода с состоянием обмена углеводов и белков, определив основную роль в этой связи концентрации СБП в крови и тканях животных. Ил. 4. Табл. 3. Библиогр. 28.

УДК 591.1.15:577.612.39:612.6

Возрастные особенности влияния периодического низкокалорийного питания на липидный состав клеток печени, тонкой кишки, жировой ткани и сыворотки крови белых крыс / Бабенко Н. А., Никитин В. Н. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 60—65.

Впервые в широком возрастном диапазоне изучен состав липидов печени, эпидидимальной жировой ткани, тонкой кишки и клеток ее слизистого слоя. Выявлена четкая органная специфичность возрастных изменений в клетках липидов отдельных классов. Установлена возможность модификации содержания липидов изученных тканей с помощью питания, сдерживающего рост животных. Обнаружены возрастные особенности влияния применяемого диетического воздействия на содержание липидов в тканях организма, занимающих центральное место в липидном метаболизме. Табл. 5. Библиогр. 11.

УДК 577.164:612.015.6

Изучение обновляемости и баланса тиамина в тканях белых мышей при действии этанолового наркоза / Розанов А. Я., Петров С. А., Сидики Погоба // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 66—70.

Установлено, что в условиях острой ингаляционной алкогольной интоксикации усиливается накопление введенного ^{35}S -тиамина в тканях мышей. Наряду с этим происходит усиленный выход тиамина в кровь. Эти явления лежат в основе усиления обновления тиамина в тканях животных при действии этанола. Табл. 4. Библиогр. 20.

УДК 612.432/434.826.4+612.616.31 1:615.256.2

Особенности продолжительного воздействия нифтолидом на функциональное состояние семенников у животных / Варга С. В., Чайковская Л. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 71—74.

В опытах на половозрелых самцах крыс, собак и морских свинок изучено функциональное состояние семенников, предстательной железы и аденогипофиза при введении нестероидного антиандрогена нифтолида в дозах 10 и 25 мг/кг в течение 8—9 мес. Показано, что семенники крыс более чувствительны к стимулирующему действию антиандрогена, чем семенники собак и морских свинок. Об этом свидетельствуют значительное повышение у крыс содержания тестостерона в плазме крови, а также увеличение массы аденогипофиза. У всех животных введение нифтолида вызывало уменьшение массы предстательной железы. Видовые особенности чувствительности животных к нифтолиду следует учитывать при проведении экспериментальных исследований и оценке их результатов. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 8.

Влияние адренореактивных структур передней области гипоталамуса на свертывание крови / Глухов В. П. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 75—78.

В опытах, проведенных на 30 кошках (самцах) в условиях хронического эксперимента, через живленную в переднюю область гипоталамуса канюлю вводили растворы адреналина и норадреналина до и после введения адreno-блокаторов (обидан, аминазин). Показано, что адreno-реактивные структуры передней области гипоталамуса, принимая участие в регуляции свертывания крови, оказывают специфическое влияние на отдельные фазы, в частности альфа-адreno-реактивные структуры гипоталамуса регулируют в основном I и II фазы свертывания крови, бета-адreno-реактивные структуры гипоталамуса влияют на III фазу, конкурируя при этом с альфа-структурами, находясь с ними в сопряженных отношениях. Ил. 2. Библиогр. 13.

Изучение тканевых факторов свертывания нативного и криоконсервированного костного мозга / Липкан Г. Н., Когут Г. И., Мхитарян Л. С., Глухенькая Г. Т., Кубраченко С. Я. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 79—81.

В экспериментах на 12 кроликах изучали состояние тромбопластиновых, антигепариновых и антитромбиновых свойств нативного и криоконсервированного костного мозга. Установлено, что нативный и консервированный костный мозг обладают выраженной и стойкой к разведению тромбопластиновой активностью на фоне статистически недостаточной антиромбиновой и антигепариновой активности, в связи с чем введение его в кровеносное русло может оказывать различное действие в зависимости от исходного состояния свертывания крови реципиента, что следует учитывать в клинике. Табл. 1. Библиогр. 7.

Естественный противостафилококковый иммунитет донороспособного населения / Назарчук Л. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 82—84.

При исследовании сыворотки крови 1842 донороспособных намеренно не иммунизированных людей г. Киева показано, что естественные антистафилококковые антитела (антигальстафилолизины) содержатся в сыворотке крови людей с различной групповой принадлежностью (по системе ABO) на протяжении всего года. Антигальстафилолизины в высоких титрах ($3,0 \cdot 10^3$ — $5,0 \cdot 10^3$ МЕ/л) чаще всего выявляются в сыворотке крови людей донороспособного возраста с групповой принадлежностью А (II) летом и весной. Табл. 2. Библиогр. 5.

Иммунокорригирующие свойства низкочастотного ультразвука / Сологуб Е. Н., Сизякина Л. П. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 84—87.

Широкое распространение заболеваний, существенным компонентом которых является нарушение иммунной системы, определило целью исследования поиск методов иммунной коррекции с использованием физических факторов, которые доступны практическому здравоохранению. Выявленные ранее иммуностимулирующие эффекты ультразвука низкой частоты, опосредуемые через Т-систему иммунитета, позволили разработать схему коррекции вторичного иммунодефицита (в эксперименте) с использованием ультразвуковых волн низкой частоты (29 кГц; 0,3 мкм; 60 с). Перспективным оказалось применение двух- и трехкратного озвучивания, при котором регистрировали иммуностимулирующий эффект у животных в ранние сроки наблюдения и быстрое восстановление структуры тимуса, лимфатических узлов, селезенки. Ил. 3. Библиогр. 6.

Липиды легко
ке / Башмаков
С. 87—90.

На модели яв
изменения сод
веоялярном ст
свойствами и
формирование
ностно-активн
нию в нем бе
состава легки
триглицеридов
держания в с
дов между л
Тенденция к
пидах сурфак
казательство
синтезе липид
огр. 12.

Поверхностно
активность ал
те / Загорулы
Горелик Н. И

В результате свинки в ра биохимически наиболее выс мечается в е ском содер тивной в по Повышение с му, является II типа, что ва. Ил. 3. Та

Влияние ост-
тонкой кишк
вяткина Т. А

В опытах на
глюкозы изо-
зависит от п
вания глюко.
Табл. 1. Биб.

Цитохимичес
микозе, об
рид С. Г. //

Проведено и
тестирование
ние функцио
моноцитов
статус естес
коррекции у
применения

Липиды легкого и альвеолярного сурфактанта при анафилактическом шоке / Башмаков Ю. К., Брюзгина Т. С. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 87—90.

На модели яично-белковой аллергии крыс исследованы закономерности изменения содержания основных классов липидов в ткани легкого и альвеолярном сурфактанте во взаимосвязи с его поверхностно-активными свойствами и жирнокислотным спектром фосфолипидов. Установлено, что формирование анафилактической реакции сопряжено со снижением поверхностно-активных свойств легочного сурфактанта, тенденцией к накоплению в нем белка. Существование противоположных изменений липидного состава легких и сурфактанта — увеличение содержания общих липидов, триглицеридов, холестерина в легочной ткани на фоне уменьшения их содержания в сурфактанте свидетельствует о нарушении транспорта липидов между липогенными клетками легкого и альвеолярным содержимым. Тенденция к уменьшению содержания арахидоновой кислоты в фосфолипидах сурфактанта при анафилактическом шоке рассматривается как доказательство участия поверхностно-активного слоя липидов легкого в биосинтезе липидогенных медиаторов в органах дыхания. Табл. 3. Библиогр. 12.

УДК 612.273.2

Поверхностно-активные свойства сурфактанта легких и функциональная активность альвеолоцитов II типа в различное время суток в эксперименте / Загорулько А. К., Биркун А. А., Сафронова Л. Г., Кобозев Г. В., Горелик Н. И. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 91—95.

В результате комплексного исследования легких 24 здоровых морских свинок в различное время суток с использованием физико-химических, биохимических и электронно-микроскопических методов установлено, что наиболее высокая поверхностная активность сурфактанта легких (СЛ) отмечается в вечернее и ночное время суток, что связано с наиболее высоким содержанием в составе фосфолипидов сурфактанта наиболее активной в поверхностно-активном отношении фракции фосфатидилхолина. Повышение содержания фосфолипидов СЛ в это время суток, по-видимому, является следствием усиления синтеза и секреции в альвеолоцитах II типа, что может быть связано с усилением влияния блуждающего нерва. Ил. 3. Табл. 1. Библиогр. 10.

УДК [612.396.18:612.38]:616.45—001.1/.3

Влияние острого стресса на резорбцию глюкозы изолированной петлей тонкой кишки / Тарасенко Л. М., Григоренко В. К., Осауленко О. М., Девяткина Т. А. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 95—97.

В опытах на крысах установлено, что острый стресс ускоряет резорбцию глюкозы изолированной петлей тонкой кишки *in situ*, что, по-видимому, зависит от повышенного содержания кортикостероидов. Изменение всасывания глюкозы в тонкой кишке при стрессе носит адаптивный характер. Табл. 1. Библиогр. 9.

УДК 616.155.34:616.5—002.828

Цитохимическое исследование естественной резистентности организма при микозе, обусловленном красным трихофитом (руброфитии) / Свирид С. Г. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 97—99.

Проведено цитохимическое обследование 27 больных руброфитией. НСТ-тестирование (нитросиний тетразолий-тест) позволило установить снижение функциональных возможностей нейтрофилов и повышение активности моноцитов периферической крови. Полученные результаты отражают статус естественной резистентности организма при миконии. Для коррекции установленных нарушений разрабатывается схема совместного применения диуцифона и хлорофиллипта. Табл. 1. Библиогр. 7.

УДК 612.11/12+612.111+612.273

Характеристика физико-химических свойств циркулирующих эритроцитов в постгипоксический период / Свиридова Т. Г., Воронцов В. А., Хайруллина А. Б., Степовик Л. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 100—103.

В опытах на крысах установлено, что состояние нормобарической гипоксической гипоксии (НГГ) вызывает изменение таких физико-химических свойств эритроцитов, как средний объем, плотность эритроцита, содержание эндоэритроцитарного гемоглобина, а также концентрации эритроцитов и гемоглобина в крови. Отмечено, что характер и выраженность изменения исследуемых показателей зависит от продолжительности гипоксического воздействия. Более продолжительная НГГ первоначально вызывает менее генерализованные изменения основных параметров физико-химических свойств эритроцитов периферической крови, но обладает способностью оказывать более существенный стимулирующий эффект на систему эритропоэза в постгипоксический период. Табл. 1. Библиогр. 10.

УДК 612.13:615.47:616.12—008.64

Аппарат искусственного кровообращения для лабораторных животных / Лановенко И. И., Адаменко Н. П. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 104—106.

Описан аппарат искусственного кровообращения, состоящий из двух мембранных пневматических адаптивных насосов диафрагмального типа и искусственных легких пленочного типа, с помощью которого удается поддерживать объемный кровоток до 800 мл/мин при оживлении организма после перенесенной клинической смерти, в том числе и длительной. Ил. 1. Библиогр. 4.

УДК 612.67—017.1

Роль производных арахидоновой кислоты в системе иммунитета и ее изменениях при старении / Харази А. И., Пишель И. Н. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 107—113.

В обзоре рассмотрены основные направления в изучении роли производных арахидоновой кислоты в регуляции клеточных функций, а также сделана попытка обобщить основные данные, касающиеся значения этих производных для системы иммунитета. Особое внимание уделено вопросу о возможном участии простагландинов в индукции неспецифических Т-клеток-супрессоров, обсуждается значение этого механизма для развития старческой иммуносупрессии. Библиогр. 61.

УДК 612.4.018

Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен / Павлюк П. М. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 1.— С. 113—121.

Рассмотрены механизмы действия глюкагона на углеводный обмен, его роль в сложной полигормональной регуляции синтеза и метаболизма глюкозы. Действие глюкагона на клетки реализуется через специфические рецепторы, расположенные на плазматической мембране. Его влияние на обмен углеводов опосредуется цАМФ-зависимым фосфорилированием ряда белков, участвующих в регуляции синтеза и метаболизма углеводов. Глюкагон индуцирует синтез ключевых ферментов углеводного обмена. Важным звеном в действии глюкагона на обмен углеводов является его влияние на уровень и эффективность действия инсулина и ряда других гормонов. Библиогр. 66.

1р.40н.

ИНДЕКС 74523

Физиологический журнал

том 36 1 1990

НАУКОВА ДУМКА

ISSN 0201-8489. Физиол. журн, 1990. Т. 36, № 1, 1—128