

11. Sobolev V. I. Effects of α - and β -adrenoblockators on calorogenic effect of adrenaline in experimental hyperthyroid rats // *Neurosci. and Behav. Physiol.*— 1981.— 11, N 4.— P. 389—391.
12. Strielemann P., Schalinske K., Shrago E. Fatty acid activation of the reconstituted brown adipose tissue mitochondria uncoupling protein // *J. Biol. Chem.*— 1985.— 260, N 25.— P. 13402—13405.

Донецк, ун-т М-ва высш. и сред.
спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 09.10.89

УДК 616—056.3:612.215

Ю. К. Башмаков

Влияние липомодуляторов на антигенспецифическую реактивность дыхательных путей

Модернизированные варианты холин- и гистаминергической теорий аллергической асфиксии [7], так же, как и попытки отнести всю совокупность проявлений анафилаксии на счет биологического действия вновь открываемых липидогенных медиаторов бронхоспазма — лейкотриенов D_4 [5], C_4 [8], E_4 [15], затем тромбоксана A_2 [22] и, наконец, тромбоцитаактивирующего фактора [19], приобретают сугубо историческое значение. Установление фактов пермиссирования бронхоконстриктивной активности лейкотриенов B_4 [20], D_4 [10], гистамина и брадикинина [9] системой тромбоксана A_2 предопределило необходимость системного подхода к анализу механизма аллергического бронхоспазма.

Осознание многообразия форм межмедиаторных взаимоотношений способствовало возникновению концепции медиаторной сети (mediator network), допускающей, что при гиперчувствительности немедленного типа парциальная секреция медиаторов обусловлена видоспецифическими особенностями регуляции тонуса дыхательных путей, типом побуждающего стимула, а также спектром клеточного состава ткани легкого. Причем действие одного медиатора может быть разнонаправленным и комбинировано с другими [17]. Достигнутый прогресс в понимании внутрисистемных взаимодействий холин-, гистаминергического и лейкотриен-опосредованного звеньев регуляции тонуса бронхов сочетается с нерешенностью вопроса о подчиненности медиаторной сети органов дыхания внесистемным стимулам. В частности, совершенно не изучены взаимоотношения альтернативных механизмов бронхоконстрикции при модуляции липидного обмена в целостном организме.

Цель нашего исследования — изучение особенностей формирования антигенспецифической (АГ-специфической) реактивности дыхательных путей при введении в сенсibilизированный организм липомодуляторов — клофибрата и холестерина.

Методика

Опыты поставлены на морских свинках-самцах, сенсibilизированных однократным внутрибрюшинным введением 0,1 мл аллергена пыльцы амброзии (20 000 PNU/мл, Ставропольский НИИ вакцин и сывороток). Моделирование гипопропротеидемии осуществляли семикратным (с интервалом 24 ч) внутрижелудочным введением клофибрата (фирма «Hipoil», ВНР; 1 мг/0,1 кг), что приводило к уменьшению содержания в сыворотке крови липопротеидов очень низкой плотности и липопротеидов низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП соответственно), общих липидов и триглицеридов [11]. Первое введение клофибрата осуществляли в момент сенсibilизирующей инъекции аллергена. Транзиторную гиперхолестеринемию вызывали зондовым пероральным введением суспензии холестерина (Реахим, СССР; 100 мг/0,1 кг) по аналогичной схеме. Животных декапитировали на 7-е сутки развития сенсibilизации. Из каждого образца тра-

хей, преинкубированной в течение 60 мин в растворе Хенкса, содержащем $1,0 \times 10^{-6}$ моль/л атропина и $1,4 \cdot 10^{-6}$ моль/л индометасина [14], выделяли шесть изолированных колец трахеи, что позволяло исключить процедуру многократных отмываний тест-объектов.

Интенсивность АГ-индуцированного сокращения колец трахеи оценивали после инкубации препаратов в растворе Хенкса, содержащем 100 PNU/мл гомологичного аллергена. Гистамининдуцированную реактивность колец трахей определяли [14] после их инкубации в растворе Хенкса, содержащем 10 мкг/мл гистамина (фирма «Fuka», Швейцария).

Вклад в АГ-индуцированную трахеоконстрикцию «негистаминового» механизма, опосредуемого в использованной системе ингибиторного анализа преимущественно липоксигеназными производными [14, 21], оценивали после инкубации колец трахеи в растворе Хенкса, содержащем $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л блокатора H_1 -гистаминовых рецепторов дифенгидрамина (фирма «Sigma», США), с последующим перенесением препаратов в раствор специфического аллергена (100 PNU/мл).

Выраженность трахеоконстрикции учитывали, измеряя максимальные фронтальные и сагиттальные диаметры внутреннего просвета колец трахеи до и после 15-минутной инкубации при температуре 37°C препаратов с соответствующими агонистами с помощью окуляр-микрометра бинокулярной лупы. Результаты выражали произведением диаметров кольца трахеи. Статистическую обработку результатов проводили разностным методом [3] с расчетом коэффициентов регрессии (или прогрессии) размера внутреннего просвета колец трахеи. Достоверность различия определяли непараметрическим методом Вилкоксона — Манна — Уитни.

Результаты и их обсуждение

Возрастание АГ-индуцированной реактивности колец трахеи сенситизированных морских свинок (таблица) не предотвращалось фармакологической блокадой H_1 -гистаминовых рецепторов, что косвенно свидетельствует об участии липоксигеназных производных в развитии немедленного механизма трахеоконстрикции. Превентивная инкубация в дифенгидраме снижала, хотя полностью не устраняла, контрактильную реакцию колец трахеи на гистамин, причем этот эффект был более очевиден в отношении препаратов трахеи сенситизированных,

Влияние липомодуляторов на аллергенспецифическую и гистамининдуцированную реактивность колец трахеи (средние данных $\bar{X} \pm m$ из 127 определений на 27 морских свинок)

Группа животных	Коэффициенты регрессии (—) или прогрессии (+) размера внутреннего просвета колец трахеи после их инкубации в растворе Хенкса,			
	содержащем гомологичный аллерген		содержащем гистамин	
	без превентивной инкубации в дифенгидраме	с превентивной инкубацией в дифенгидраме	без превентивной инкубации в дифенгидраме	с превентивной инкубацией в дифенгидраме
Интактные морские свинки (контроль)	$-(0,15 \pm 0,29)$	Нет свед.	$-(3,27 \pm 0,48)$	$-(1,06 \pm 0,45)$
Сенситизированные морские свинки	$-(2,81 \pm 0,92)$ $P < 0,05$	$-(1,24 \pm 0,35)$	$-(2,92 \pm 0,93)$ $P > 0,05$	$-(0,53 \pm 0,05)$ $P < 0,05$
Сенситизированные морские свинки, подвергавшиеся введению липомодуляторов				
клофибрат	$+(0,11 \pm 0,27)$ $P > 0,05$ $P_1 < 0,05$	$-(0,27 \pm 0,21)$ $P_1 < 0,05$	$-(2,10 \pm 0,57)$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	Нет свед.
холестерина	$-(4,35 \pm 0,51)$ $P < 0,05$ $P_1 < 0,05$	$-(2,25 \pm 0,64)$ $P < 0,05$	$-(1,76 \pm 0,64)$ $P < 0,05$ $P_1 > 0,05$	Нет свед.

Примечание. P — достоверность различий по сравнению с интактными животными; P_1 — сенситизированными животными без введения липомодуляторов.

но не интактных животных. По-видимому, реализация холиномиметического действия гистамина, обеспечиваемого рефлекторным выделением ацетилхолина в постганглионарных волокнах [6], в сенсibilизированном организме осуществляется менее интенсивно. Возможность частичной реализации действия гистамина на тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей через холинергический механизм предопределена не только существованием у морских свинок парасимпатической иннервации бронхиального дерева вплоть до уровня мелких бронхиол, но и сведениями о сенситизирующем влиянии гистамина на холино-реактивные структуры гладкой мускулатуры и ирритантные рецепторы блуждающего нерва [4].

Развитие сенсibilизации на фоне введения клофибрата упреждало формирование реактивности трахеи к АГ-специфическому стимулу и сопровождалось тенденцией к ослаблению гистамининдуцированной контрактуры колец трахеи. Констриктивная реакция колец трахеи на аллерген не выявлялась и при условии преинкубации препаратов в дифенгидраме. Сохранение у животных, получавших клофибрат, достаточно высокой констриктивной реакции колец трахеи на гистамин позволяет расценивать ингибирование АГ-индуцированной трахеоконстрикции не как следствие преимущественной реализации действия гистамина через H_2 -гистаминовые рецепторы, играющие протективную роль в развитии аллергического бронхоспазма [13], а как возможный результат снижения аффинитета H_1 -гистаминовых рецепторов и (или) угнетения АГ-специфической секреции гистамина клетками слизистой оболочки трахеи. Поэтому подавление АГ-специфической реакции трахеи в условиях транзиторной гиполипидемии можно объяснить не только угнетением «негистаминового» механизма трахеоконстрикции, но и частичной редукцией гистаминергической реактивности гладкой мускулатуры дыхательных путей.

Введение холестерина сенсibilизированным морским свинкам приводило к резкому возрастанию реактивности колец трахеи к антигену на фоне угнетения до субконтрольных значений реакции препаратов трахеи на гистамин. При этом вклад «негистаминовых» механизмов в интенсивность АГ-индуцированного сокращения трахеи существенно возрастал. В связи с этим модулирующая активность холестерина на формирование АГ-опосредованной реактивности трахеи в сенсibilизированном организме может расцениваться как вероятное следствие увеличения вклада лейкотриен-опосредованных механизмов в регуляцию тонуса верхних дыхательных путей.

АГ-специфическая реакция трахеи морских свинок складывается из прямого действия аллергена на Ig-рецепторы мышечных волокон и его не прямых влияний через систему спазмогенных медиаторов клеток-мишеней [23]. Вопрос о подчиненности тучных клеток алиментарному контролю остается дискуссионным [16], но ведущая роль липопротеинов в поддержании пролиферативной и секреторной активности макрофагов, способных секретировать значительное количество липидогенных медиаторов, очевидна [4, 24]. Поэтому ингибирующую активность клофибрата на АГ-индуцированный трахеоспазм можно связывать не только с антиоксидантными свойствами препарата [18] и его модулирующей активностью на содержание циклических нуклеотидов в клетке [1], но и с ограничением доступности липидов в организме при гиполипидемии.

Однако известно, что индуцируемое холестерином увеличение содержания в сыворотке крови ЛПОНП и ЛПНП сопровождается накоплением в макрофагах триглицеридов, являющихся источником арахидоната в реакциях перацилирования с фосфолипидами [12]. Гиперхолестеринемия присущи также антиоксидантная недостаточность и активация липопероксидазации в организме [2]. В связи с этим отмеченное при введении животным холестерина усиление АГ-индуцированного сокращения трахеи за счет увеличения вклада «негистамино-

вых» механизмов констрикции может рассматриваться как следствие активации липоксигеназного метаболизма и обмена липидов в клетках-продуцентах биологически активных веществ.

Полученные результаты позволяют считать, что формирование антигенспецифической реактивности органов дыхания зависимо от состояния липидного обмена в сенсibilизированном организме и поддается коррекции липомодуляторами.

Yu. K. Bashmakov

THE EFFECT OF LIPOMODULATORS ON THE ANTIGEN-SPECIFIC REACTIVITY OF RESPIRATORY TRACTS

Studies of guinea pigs subjected to intragastric administration of lipomodulators within the period of inductive phase sensibilization development have revealed that intensity of the contractile reaction of isolated tracheal rings depends on the specific allergen. Cholesterol promoted an increase in the contractile activity of tracheal rings. The administration of clofibrate blocked the formation of antigen-specific tracheal reactivity in the sensibilized animals.

Institute of Physical Culture, State Committee
of Sport of the Ukrainian SSR, Lvov.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лазарева Д. Н., Алехин Е. К. Стимуляторы иммунитета.— М.: Медицина, 1985.— 234 с.
2. Лопухин Ю. М., Арчаков А. И., Владимиров Ю. А., Коган Э. М. Холестериноз (Холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты).— М.: Медицина, 1983.— 351 с.
3. Мерков А. М., Поляков Л. Е. Санитарная статистика.— Л.: Медицина, 1974.— 383 с.
4. Ялут С. И., Котова С. А. Циклические нуклеотиды и особенности гомеостаза при аллергии.— Киев: Наук. думка, 1987.— 181 с.
5. Ashida V., Nomura M., Kuriki H., Maki V. The effect of inhaled leukotriene D₄, histamine or antigen on central and peripheral airways of guinea pigs: analysis of bronchograms with an interactive image analysis system // Eur. J. Pharmacol.— 1987.— 141, N 2.— P. 299—304.
6. Baier H., Rodrigues J., Chediak A., Wanner A. Tracheal narrowing during histamine-induced bronchoconstriction // J. Appl. Physiol.— 1988.— 64, N 3.— P. 1223—1228.
7. Bonsignore G., Rizzo A., Bellia V. Bronchial hyperreactivity // Lung Environ. Proc. Symp. Erice, June 16—21, 1980.— London: New York, 1982.— P. 277—282.
8. Burka I. F., Saad M. H. Mediators of arachidonic acid-induced contractions of indomethacin-treated guinea-pigs airways: leukotrienes C₄ and D₄ // Brit. J. Pharmacol.— 1984.— 81, N 3.— P. 465—473.
9. Coleman R. A., Kennedy J., Sheldrick R. L. Comparison of the release of thromboxane A₂ from guinea-pig isolated perfused whole and superfused chopped lungs // Ibid.— 1983.— 79, N 1.— P. 371—387.
10. Coleman R. A., Kennedy J., Sheldrick R. L. Release of thromboxane A₂ from guinea-pig isolated perfused whole lung by leukotriene D₄ // Ibid.— P. 358—363.
11. Dashti N., Ontko J. A. Alteration in serum lipids and apolipoproteins following clofibrate treatment // Atherosclerosis.— 1983.— 49, N 3.— P. 255—266.
12. Gianturco S. H. Hypertriglyceridemic very low density lipoproteins induce triglyceride synthesis and accumulation in mouse peritoneal macrophages // J. Clin. Invest.— 1982.— 70, N 1.— P. 168—178.
13. Ishimura K., Jackson R. T. H₁ and H₂ histamine receptors in the in vitro nasal mucosa // Acta oto-laryngol.— 1985.— 99, N 5—6.— P. 610—619.
14. Jones T., Denis D., Hall R., Ethier D. Pharmacological study of the effects of leukotrienes C₄, D₄, E₄ and F₄ on guinea-pig trachealis: interaction with FPL — 55712 // Prostaglandins.— 1983.— 26, N 5.— P. 833—843.
15. Lee T. H., Shore S., Corey E. J. et al. Leukotriene E₄-induced airway hyperresponsiveness to histamine // J. Allergy and Clin. Immunol.— 1985.— 75, N 1.— P. 140—151.
16. Lichtenstein L. M., Macbilashan D. W. The concept of basophil releasability // Ibid.— 1986.— 77, N 2.— P. 291—294.
17. Murphy R. C., Henson P. M. Mediator network // Ann. Inst. Pasteur: Immunol.— 1985.— 136D, N 2.— P. 219—221.
18. Ozasa H., Miyazawa S., Futura S. et al. Induction of peroxisomal β -oxidation enzymes in primary cultured rat hepatocytes by clofibrate acid // J. Biochem.— 1985.— 97, N 5.— P. 1273—1278.
19. Page C. P., Morley J. Evidence favouring PAF, rather than leukotrienes in the pathogenesis of asthma // Pharmacol. Res. Commun.— 1986.— 18, N 1.— P. 217—237.

20. Piper P. J. Leukotrienes: potent mediators of airway constriction // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.—1985.—76, N 1.—P. 43—48.
21. Shellenberg R. R., Foster A., Duff M. J. Anti-IgE induced contraction of human bronchus in vitro // J. Allergy and Clin. Immunol.—1985.—57, N 1.—P. 126—131.
22. Sirois P., Roy S., Borgeat P. et al. Evidence for media for role of thromboxane A₂ in the myotropic action of leukotriene B₄ on guinea-pig lung // Prostagland. Leukotr. and Med.—1982.—8, N 2.—P. 157—170.
23. Southrda M., Southrda J. Mast cells and antigen response of airway smooth muscle // Respiration.—1983.—44, N 3.—P. 215—224.
24. Tauber J. P., Cheng J., Gospodarowicz D. Effect of high and low density lipoproteins on proliferation of cultured bovine vascular endothelial cells // J. Clin. Invest.—1980.—66, N 4.—P. 696—708.

Львов. ин-т физич. культуры
Госкомспорта УССР

Материал поступил
в редакцию 02.10.89

УДК 577.112.3:616.155.21

И. И. Абу Асали, В. А. Розанов, А. Я. Розанов

Защитный эффект энергетических субстратов, витаминов, коферментов и их комплексов при действии на организм факторов замкнутого пространства

В последнее время ведется большая работа по поиску веществ, обладающих защитным действием при гипоксии. В результате направленного синтеза получены эффективные антигипоксанта (гутимин, производные бензимидазола, производные ГАМК, некоторые вазоактивные препараты) [2]. В то же время представляет интерес антигипоксическая активность естественных метаболитов и пищевых факторов, в частности витаминов, которые не оказывают токсического действия, реже, чем искусственные антигипоксанта, вызывают аллергические реакции. Особенно целесообразным представляется обоснование и подбор их рациональных сочетаний, что создает перспективы получения эффективных комплексов из апробированных препаратов метаболитной терапии в противовес физиологически активным ксенобиотикам, обладающим неблагоприятными побочными эффектами.

В исследовании, проведенном нами, комбинирование естественных метаболитов и витаминно-коферментных факторов осуществляли с учетом развивающихся представлений о так называемом «быстром трансминальном окислении» субстратов цикла трикарбоновых кислот (ЦТК), особенно сукцината. Предполагается, что ускоренное окисление сукцината может быть обусловлено сопряжением функции сукцинат-дегидрогеназы, ферментов ГАМК-шунта [5—7] и трансминаз, в частности аспаратаминотрансферазы [7]. Согласно этим представлениям, в результате подобного сопряжения при участии фосфоенолпируваткарбоксикиназы и пируваткарбоксилазы возможен обход медленной (трикарбоновой) стадии ЦТК, что обеспечивает ускоренное окисление сукцината. В таких условиях возрастает роль витамина В₆ и его коферментной формы в обеспечении энергодающих процессов [6, 7]. С одной стороны, высказывается предположение, что энергодающие аминокислоты (глутамат, аспартат, ГАМК) и пиридоксаль-5'-фосфат должны повышать устойчивость организма к гипоксии и другим экстремальным воздействиям. С другой стороны, интересна возможность направленной регуляции метаболизма при экстремальных воздействиях с помощью витаминно-коферментного комплекса, включающего в определенных соотношениях тиаминпирофосфат, липоевую кислоту, никотиновую кислоту, 4-фосфопантотенат натрия и рибофлавинмононуклеотид. Этот комплекс проявляет высокую терапевтическую эффективность