

3. Костин А. П., Данилова Л. Г. Липидный обмен у подсосных поросят при добавке в рацион биологически активного жирового концентрата // Вестн. с.-х. науки.— 1989.— № 4.— С. 133—139.
4. Никольский В. В. Болезни молодняка свиней.— Киев: Урожай, 1978.— 230 с.
5. Стефаник М. Б., Скороход В. И., Елисеева О. П. и др. Тонкослойная и газожидкостная хроматография липидов: Метод. указания.— Львов, 1985.— 26 с.
6. Стояновский С. В. Биоэнергетика сельскохозяйственных животных: Особенности и регуляция.— М.: Агропромиздат, 1985.— 224 с.
7. Янович В. Г. Изменение концентрации липидов, жирных кислот и активность липаз в тканях крупного рогатого скота и свиней в онтогенезе: Липидный обмен у сельскохозяйственных животных // Сб. докл. I Всесоюз. симпозиум по липид. обмену у с.-х. животных.— Боровск, 1974.— С. 285—298.
8. Янович В. Г. Возрастные особенности обмена липидов и липидного питания у свиней — // С.-х. биология.— 1979.— 14, № 5.— С. 529—535.
9. Boyd H. P., Moser B. D., Reo E. R., Cunningham P. J. Effect of energy source prior to parturition and during lactation on piglet survival and growth and on milk lipids // J. Anim. Sci.— 1978.— 47.— N 6.— P. 883—892.
10. Donaldson W. E. Regulation of fatty acid synthesis // Fed. Proc.— 1979.— N 38.— P. 3617—3621.
11. Mersmann H. J., Houk J. M., Phynney G. et al. Lipogenesis by in vitro liver and adipose tissue preparations from neonatal swine // Amer. J. Physiol.— 1973.— 224, N 5.— P. 1123—1129.

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

Материал поступил
в редакцию 20.07.89

УДК 615.796.3:616.155.194—085.796.3

И. Л. Попович, С. В. Ивасивка, А. П. Ясевич,
М. В. Гавдяк, И. И. Билык

Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе

Со времен открытия Selye известно, что желудочно-кишечные язвы, наряду с некрозами миокарда и угнетением лимфоидной ткани, классическое проявление общего адаптационного синдрома (стресса). К настоящему времени разработан целый ряд методов предупреждения стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка (СПСЖ) предварительным введением β -адреноблокаторов [12], антиоксидантов [3, 8, 12], гастрина [26], эндорфинов [21] и других веществ. Обоснование первых двух методов строится на концепции, согласно которой в механизме стрессорного повреждения многих внутренних органов решающую роль играют действие избытка катехоламинов на β -адренергические рецепторы и последующая активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), которые приводят к повреждению клеточных мембран [12]. Эти взгляды согласуются с мнением о роли дофамина в СПСЖ, что подтверждается гастропротективным эффектом блокаторов дофаминовых рецепторов [5]. Согласно же другой концепции, СПСЖ обусловлено угнетением синтеза нуклеиновых кислот и белков в эпителиоцитах, в результате которого нарушается баланс между их пролиферацией и деструкцией. Предварительное введение гастрина ослабляет стрессорное язвообразование и угнетение биосинтеза у крыс с гипогастринемией и гипогастрингистией антрума, обусловленных жидкой диетой [26].

Ранее в нашей лаборатории показано, что лечебная вода нафтуса при интрагастральном введении животным вызывает дегрануляцию аргирофильных и аргентаффиновых эндокринных клеток антрально-дуоденальной слизистой оболочки, сопровождающуюся высвобождением в кровь гастрина [2, 9, 10]. По другим данным, курсовое поение крыс

нафтусей приводит к повышению активности моноаминоксидазы в почках [19] и содержания окисленных форм катехоламинов в печени [16], что можно расценивать как усиление инактивации стрессорных гормонов. Наряду с этим, ускоряется и их выведение с мочой, поскольку, как известно, нафтуса увеличивает скорость мочеотделения [6].

На основании изложенного можно предположить, что прием минеральной воды может влиять на некоторые звенья патогенеза СПСЖ, предупреждая или ослабляя их. Наше исследование посвящено проверке этого предположения.

Методика

Исследование выполнено на 190 крысах-самцах линии Вистар массой 110—220 г, содержащихся на обычной стандартной диете. Для экспериментов использовали нативную минеральную воду нафтусю (скважина 21-Н, источник Лыпки Трускавецкого месторождения), а также органические вещества, выделенные из воды нафтуси (ОВН, скважина 18-С месторождения Схидница).

Ранее нами установлено, что в нафтусе (скв. 21-Н) содержание органических веществ (по $C_{орг}$) составляет $(14,9 \pm 2,9)$ мг/л, в том числе карбоновых кислот — $0,01—0,05$ ммоль/л, аминокислотных веществ — $0,1—0,5$ мг/л [22]. Позже нами же методом полярографии в воде этой скважины обнаружены катехоламины ($0,8$ мкг/л $\pm \pm 0,1$ мкг/л) [4], что предсказывалось по некоторым биологическим и физиологическим эффектам нафтуси [14].

В ходе настоящего исследования в гексановом и хлороформном экстрактах нафтуси методом электронно-парамагнитного резонанса на радиоспектрометре РЭ-1306 обнаружены парамагнитные центры ($8,5 \cdot 10^{16}—14 \cdot 10^{16} \text{ г}^{-1}$). Их источниками могут служить вещества катехоламиновой природы, генерирующие свободные радикалы, а также ароматические, ненасыщенные, серосодержащие соединения [17].

С целью неструктивного выделения обнаруженных ОВН и их дальнейшего испытания воду лиофилизировали на установке LZ-9,2 (ЧССР). Из полученного сухого остатка вымывали наиболее растворимые органические вещества дистиллированной водой, а затем осадок гидролизировали 8 %-ным раствором КОН в метаноле. Из гидролизата извлекали нейтральные (неполярные) вещества, затем подкисляли и экстрагировали полярные (кислоты, амины) *n*-бутанолом. Так как после удаления растворителя оставались еще соли, проводили повторную экстракцию метанолом. После удаления метанола оставался сухой остаток, относительное содержание ОВН в котором (по $C_{орг}$) составляло 41,4 %. Для экспериментов из этого концентрата готовили водные растворы двух типов. Раствор для перорального применения содержал $C_{орг}$ 29,3 мг/л, в том числе органических кислот — $0,52$ ммоль/л, аминокислот — $0,55$ мг/л, раствор для парентерального применения был в 5 раз более концентрированным.

Проведено три серии экспериментов. В первой серии испытывали возможность протективного действия ОВН на СПСЖ и выясняли роль в ней гастрина. Было сформировано четыре группы. Крысы I контрольной группы получали из поилки водопроводную воду, II контрольной — деионизированную воду. Животным III группы наливали ежедневно в поилку свежую воду нафтусю, а IV — свежеприготовленный раствор ОВН. После 9—11-суточного курса поения и суточного голодания по 4 крысы из I и III групп использовали для определения радиоиммунным методом с помощью наборов фирмы «Sogin» (Франция) концентрации гастрин в сыворотке крови и содержания его в антруме, кусочки слизистой оболочки которого предварительно гомогенизировали в течение 2 мин в 5 мл деионизированной воды; по 10 крыс из I и III групп использовали для определения плотности аргирофильных клеток в антральной слизистой оболочке, выявляемых серебрением парафиновых срезов [23]. Наконец, по 10—14 крыс из I—IV групп подвергали иммобилизационно-холодovому стрессу (ИХС). При этом после суточного голодания каждое животное заталкивали в жесткий патрон с отверстиями (предложенный Гройсманом и Каревинной), который помещали в рефрижератор при температуре $2—4^\circ\text{C}$ на 5 ч. Затем животных умерщвляли небуталом и рассматривали рассеченный по большой кривизне желудок под лупой, используя транслюминационный гастроскоп, предложенный этими же авторами. Некоторые макропрепараты рассматривали под микроскопом (ув. 3×10) и фотографировали. Тяжесть СПСЖ оценивали по 4-балльной шкале [21]: точечные эрозии — 1, единичная язва — 2, множественные язвы (две и более) — 3, перфорации — 4 балла (рис. 1). Кроме тяжести поражений, учиты-

вали множественность язвообразования (число язв на животное), частоту поражений и изъязвлений, а также вычисляли язвенный индекс [21]. Для изучения влияния продолжительности курса поения по 5—8 крыс из I и III групп подвергали ИХС после 3- и 7-суточного поения.

Вторая серия экспериментов проведена с целью выяснения значения способа поступления ОВН в организм для их протективного действия. При этом животным I груп-

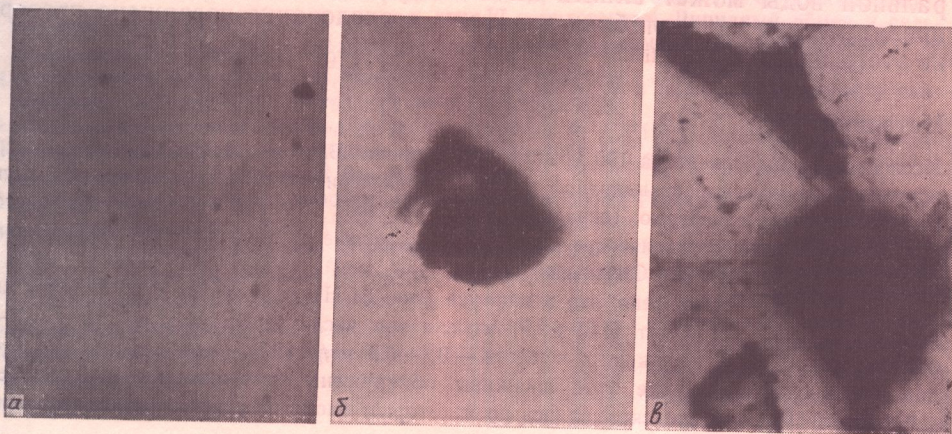


Рис. 1. Варианты стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка крыс и оценка их тяжести:

а — точечные эрозии (1 балл); б — единичная язва (2 балла); в — множественные язвы (3 балла).

пы ежедневно в течение 7 сут инъецировали внутрибрюшинно по 1 мл деонизированной воды, II — по 1 мл воды нафтуса (максимально возможный объем), III — по 0,5 мл концентрированного раствора ОВН. Через сутки после последней инъекции крыс подвергали ИХС.

В третьей серии опытов выясняли возможную роль в гастропротективном действии нафтуса ее влияния на микросомальную монооксигеназную систему (ММС). Для этого животным I группы ежедневно в течение 7 сут инъецировали внутрибрюшинно водный раствор нембутала (индуктора ММС; 25 мг/кг); II группы — изотонический раствор NaCl в том же объеме; животные III группы пили нафтусю, IV — водопроводную воду. Через сутки после последней инъекции у голодных крыс I и II групп определяли продолжительность сна, вызванного тем же нембуталом в той же дозе (по времени между исчезновением и восстановлением рефлекса переворачивания). Спустя еще сутки животных подвергали ИХС. Поскольку оказалось, что сам тест на продолжительность барбитуратного сна влияет на СПСЖ, тех крыс III и IV групп, которых подвергали этому тесту, устраняли от последующего стрессирования. Условия ИХС в опытах данной серии были мягче (6—8 °C).

Результаты

У контрольных крыс, получавших водопроводную воду, ИХС закономерно вызывал повреждения слизистой оболочки желудка различной тяжести только в области его тела и дна (рис. 2). Относительная частота СПСЖ была постоянной, составляя в разных контрольных группах 80 ± 12 , 86 ± 12 , $83 \% \pm 10 \%$. В их числе частота язвообразования (ЯО) составляла 80 ± 12 , 57 ± 17 и $67 \% \pm 13 \%$ соответственно, а остальные повреждения были представлены множественными точечными эрозиями (последние сопутствовали, естественно, и язвам). Число язв колебалось от 1 до 11, среднее значение множественности ЯО на одно животное в разных контрольных группах составляло $2,3 \pm 0,7$; $3,4 \pm 2,0$; $3,4 \pm 1,5$. Перфорацию констатировали лишь в одном случае из 108 осмотренных желудков подвергнутых стрессорному воздействию животных. Балльная оценка тяжести СПСЖ оставалась довольно постоянной ($2,4 \pm 0,4$; $2,2 \pm 0,6$; $2,3 \pm 0,4$), как и язвенный индекс (6,5; 6,8; 7,1).

Потребление крысами деионизированной воды в течение 10 сут практически не изменяло значений показателей СПСЖ: относительная частота их составляла $92\% \pm 8\%$, в том числе частота ЯО — $67\% \pm 13\%$, множественность ЯО — $2,9 \pm 1,1$, тяжесть — $2,2 \text{ балла} \pm 0,3 \text{ балла}$, язвенный индекс — 6,5 (см. рис. 2).

В то же время поение животных нафтусей оказывало отчетливый превентивный эффект на СПСЖ. Так, после 11-суточного приема минеральной воды ИХС вызывал повреждения слизистой оболочки лишь у 4 крыс из 10, причем изъязвление наступало лишь у одного животного, тогда как из 10 контрольных крыс СПСЖ обнаруживалось у 9, в том числе множественные язвы — у 6 (рис. 3). Статистическая обработка результатов показала, что поение крыс нафтусей снижало частоту СПСЖ в 2 раза, тя-

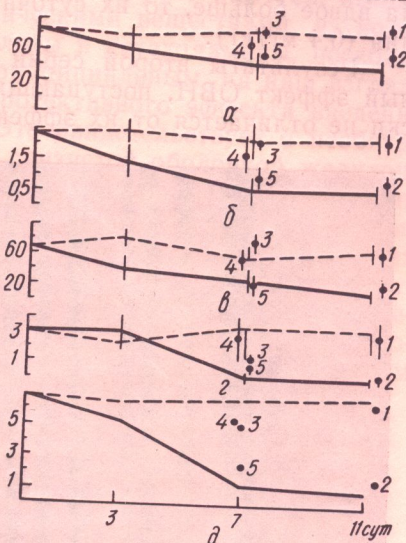


Рис. 2. Динамика частоты повреждений (а) и тяжести стрессорных повреждений (б), в том числе частоты язвообразования (в) и множественности язвообразования (г) слизистой оболочки желудка, а также язвенного индекса (д) у крыс при поении водопроводной водой (—), водой нафтусей (—), дистиллированной водой (1), раствором органических веществ нафтуси (2), при внутрибрюшинных инъекциях дистиллированной воды (3), воды нафтуси (4) и ее органических веществ (5).

жесть их — в 3,8 раза, множественность ЯО — в 17 раз; язвенный индекс составлял лишь 1,0 против 7,1 в контроле (см. рис. 2). Для достижения аналогичного превентивного эффекта оказалось достаточным

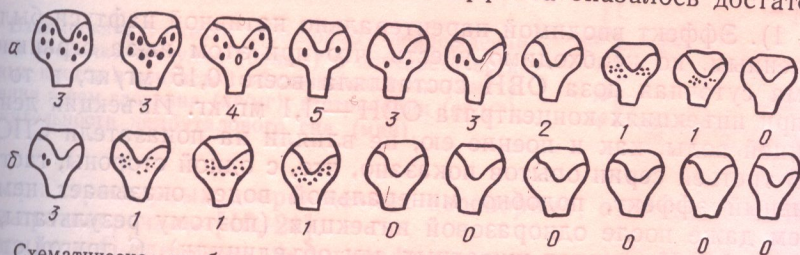


Рис. 3. Схематическое изображение стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка, рассеченного по большой кривизне, у контрольных (а) и опытных (б) крыс. Под каждой схемой дана оценка тяжести повреждения в баллах.

и 7-суточного курса поения, в то время как после 3-суточного защита от СПСЖ не была еще выраженной (см. рис. 2).

Гистохимические исследования показали, что в срезах антральной слизистой оболочки желудка крыс, потреблявших нафтусю, плотность аргирофильных эндокриноцитов достигала ($11,7 \pm 0,3$) клетки в поле зрения ($205 \text{ кл/мм}^2 \pm 5 \text{ кл/мм}^2$), контрольных животных — $9,8 \pm 0,2$ ($172 \text{ кл/мм}^2 \pm 3,5 \text{ кл/мм}^2$); $P < 0,001$. Наряду с гиперплазией клеток отмечена и их гипертрофия (рис. 4). С этими результатами согласуются результаты радиоиммунного определения гастрина: содержание его во влажной ткани антрума опытных крыс достигало $4,9 \text{ пг/мг} \pm 1,7 \text{ пг/мг}$, в сыворотке — $76 \text{ пг/мл} \pm 6 \text{ пг/мл}$ против $1,7 \text{ пг/мл} \pm 0,7 \text{ пг/мл}$ ($P < 0,05$) и $61 \text{ пг/мл} \pm 1 \text{ пг/мл}$ ($P < 0,05$) соответственно в ткани и сыворотке контрольных животных.

Гастропротективный эффект нативной нафтуси в принципе воспроизвели извлеченными из нее органическими веществами: у крыс, потреблявших в течение 11 сут раствор ОВН, частота СПСЖ снижалась

в 1,4 раза, тяжесть их — в 2,6 раза, множественность ЯО — в 8,5 раза, язвенный индекс составил 1,7 (см. рис. 2).

Необходимо отметить, что относительное потребление крысами водопроводной воды и нафтуси было одинаковым: в среднем на животное в сутки — $3,1\% \pm 0,5\%$ и $3,5\% \pm 0,5\%$ массы соответственно. Отсюда легко вычислить, что суточная доза органических веществ, поступающих с нафтусей, около 0,5 мг/кг. Раствор ОВН крысы пили менее охотно — в среднем 1,3 % массы, но поскольку концентрация ОВН была вдвое больше, то их суточная доза достигала почти того же значения (0,4 мг/кг).

Результаты второй серии опытов показали, что гастропротективный эффект ОВН, поступающих в организм парентерально, практически не отличается от их эффекта при пероральном приеме (см. рис. 2,

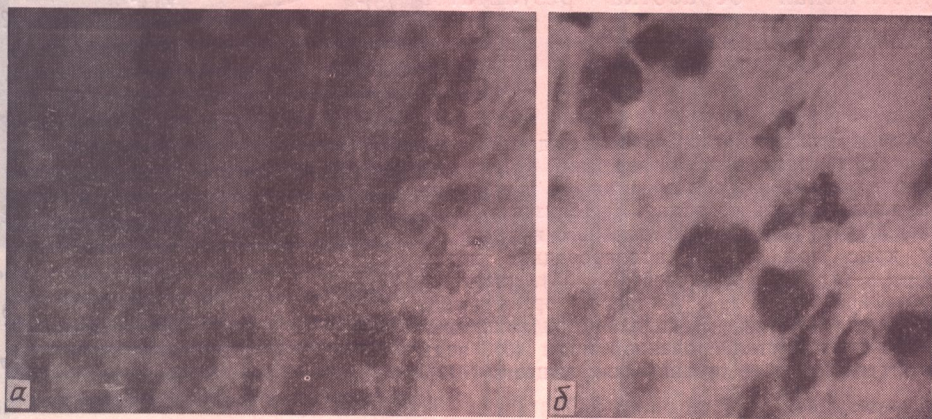


Рис. 4. Аргирофильные клетки антральной слизистой оболочки желудка крыс, потреблявших водопроводную воду (а) и воду нафтусю (б).

табл. 1). Эффект вводимой парентерально нативной нафтуси был неопределенным, но необходимо учесть, что при этом из-за ограниченного объема суточная доза ОВН составляла всего 0,15 мг/кг, в то время как при инъекциях концентрата ОВН — 1,1 мг/кг. Инъекции деионизированной воды, как и поение ею, не влияли на показатели СПСЖ.

В третьей серии опытов показано, что, с одной стороны, гастропротективный эффект, подобно минеральной воде, оказывает нембутал, причем даже после однократной инъекции (поэтому результаты, полученные в I и II группах животных, мы объединили). С другой стороны, курсовое поение крыс нафтусей приводит к уменьшению продолжительности сна от однократной инъекции нембутала, подобно тому, как и предшествующее недельное введение этого же барбитурата (табл. 2).

Таблица 1. Влияние 7-суточного парентерального введения воды нафтуси и ее органических веществ (ОВН) на стрессорные повреждения слизистой оболочки желудка крыс

Показатель	Дистиллированная вода (7)	Нафтуса (7)	ОВН (7)
Доза $C_{орг}$, мг·кг ⁻¹ ·сут ⁻¹	0	0,15	1,1
Относительная частота поражений, %	89 ± 10	67 ± 15	56 ± 16
Тяжесть поражений, баллы	$2,1 \pm 0,2$	$1,7 \pm 0,6$	$1,0 \pm 0,4^*$
Относительная частота язвообразования, %	78 ± 13	56 ± 16	$22 \pm 13^{**}$
Множественность язвообразования	$1,3 \pm 0,4$	$2,6 \pm 1,4$	$0,9 \pm 0,6$
Индекс язвообразования	5,1	5,4	2,4

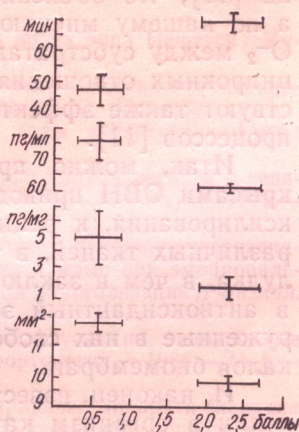
Примечания: Здесь и в табл. 2 в скобках — число крыс; * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

Продолжительность нембуталового сна уменьшилась и после 5-суточных инъекций раствора ОВН (1,1 мг/кг), составив $50 \text{ мин} \pm 2 \text{ мин}$ против $68 \text{ мин} \pm 4 \text{ мин}$ в контроле ($P < 0,01$).

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что 7—11-суточное поение крыс нафтусей оказывает отчетливое влияние на СПСЖ, снижая их частоту и ослабляя тяжесть. Этот гастропротективный эффект нафтуси, несомненно, обусловлен ее полярными органическими веществами, из которых идентифицированы карбоновые кислоты и катехоламины, поскольку воспроизводится при их введении. Принципиальным, на наш взгляд, является факт воспроизведения гастропротективного эффекта введением ОВН перорально и парентерально. Это свидетельствует о необязательности первичного контакта ОВН со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта для реализации их действия. Тем не менее, роль эндокринного аппарата желудка в его самозащите от стресса несомненна, что проявляется в гиперплазии и гипертрофии аргирофильных клеток антральной слизистой оболочки (к которым, как известно, относятся G-клетки), гипергастрингистии антрума и умеренном повышении содержания гастрина в крови (рис. 5). Как уже отмечалось, гастропротективный эффект гастрина обусловлен предупреждением им стрессорного подавления биосинтеза нуклеиновых кислот и белков в эпителиоцитах [26], т. е. трофическим действием. Однако гастринотюдь не исчерпывается арсенал гастропротекторов при этих обстоятельствах, поскольку G-клетки, помимо гастрина, высвобождают еще соматотропный гормон, эндорфины, адренокортикотропный гормон (АКТГ) [24]. Превентивное действие первых двух гор-

Рис. 5. Взаимосвязь тяжести стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка (баллы) и плотности аргирофильных клеток в слизистой оболочке антрума (мм^2), содержания в нем гастрина (пг/мг), гастринемии (пг/мл), продолжительности нембуталового сна (мин).



монов при стрессорных повреждениях неоспоримо, относительно АКТГ данные противоречивы [15, 21].

Наряду с G-клетками, к аргирофильным эндокриноцитам антрума относятся D-, D₁-, A-клетки, содержащие соматостатин, ВИП, энтероглюкагон, которые также в состоянии оказывать гастропротективный эффект.

Представленные результаты и данные наших предыдущих исследований [2, 9, 10] позволяют выдвинуть гастриновую, а если смотреть шире — энтериную гипотезу о механизме защитного действия воды

Таблица 2. Влияние продолжительного потребления воды нафтуси и нембутала на стрессорные повреждения слизистой оболочки желудка и наркотический сон у крыс

Показатель	Контроль (12)	Нафтуса (10)	Нембутал (17)
Относительная частота поражений, %	93±7	33±13***	47±11**
Тяжесть поражений, баллы	1,9±0,3	0,4±0,2***	0,6±0,2**
Относительная частота язвообразования, %	57±13	17±10*	11±8**
Множественность язвообразования	1,9±0,8	0,1±0,1*	0,2±0,1*
Индекс язвообразования	5,0	0,7	0,9
Продолжительность нембуталового сна, мин	69±3(6)	47±5(6)**	29±4(4)***

нафтуси, при этом нужно учесть ее противоречивость. Последнее обстоятельство заставило нас дополнить энтериновую гипотезу монооксигеназно-индукционной на основании двух старых работ [16, 19], упомянутых во введении. Сущность гипотезы в следующем. Продолжительное и достаточное поступление в организм ОВН индуцирует в микросомах печени (а, возможно, и других органов) биосинтез монооксигеназ, в их числе — микросомальной моноаминоксидазы, в результате чего ускоряется инактивация катехоламинов, ответственных за СПСЖ. В пользу монооксигеназно-индукционной гипотезы свидетельствуют следующие факты. Во-первых, гастропротективный эффект воспроизводится микросомальным индуктором нембуталом. Известно, что другой барбитурат — фенobarбитал — повышает активность микросомальной адреналиноксидазы в 1,7 раза [11]. Во-вторых, нативная нафтуса и ОВН при длительном приеме уменьшают, подобно нембуталу, продолжительность барбитуратного сна (см. рис. 5), что указывает на индукцию микросомальных монооксигеназ [11, 18]. Это согласуется с наблюдаемым ранее повышением активности моноаминоксидазы [19] и содержания окисленных форм катехоламинов в печени [16].

Тем не менее, дальнейший анализ привел нас к рассмотрению антиоксидантной гипотезы. Известно, что в микросомах, индуцированных фенobarбиталом или 3-метилхолантеном, интенсивность ПОЛ снижена [11], что объясняют действием продуктов гидроксилирования [7], а по нашему мнению, обусловлено конкуренцией за супероксид-анион O_2^- между субстратами гидроксилирования и липопероксидации. О реципрокных отношениях между гидроксилированием и ПОЛ свидетельствуют также эффекты CCl_4 : ослабление первого и активация второго процессов [11].

Итак, можно предположить, что продолжительное потребление крысами ОВН приводит, наряду с индукцией микросомального гидроксилирования, к реципрокному угнетению ПОЛ на мембранах клеток различных тканей, в том числе эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, в чем и заключается гастропротективный эффект. Вместе с тем, в антиоксидантный эффект мог бы внести свой вклад ОВН и обнаруженные в них свободные радикалы как «ловушки» свободных радикалов биомембран.

И, наконец, известно, что при продолжительном экзогенном поступлении в организм катехоламинов наступает десенситизация адренорецепторов, т. е. уменьшение их плотности на поверхности мембран [20]. Это явление по своим последствиям эквивалентно, по нашему мнению, действию адреноблокаторов, так как в обоих случаях уменьшается число адренорецепторов, которые в состоянии взаимодействовать с катехоламинами. Поскольку содержание последних в нафтусе того же порядка, что и в крови, вполне возможно развитие при курсовой нагрузке водой десенситизации β -адренорецепторов слизистой оболочки желудка. Десенситизация предотвращает реализацию повреждающего действия на слизистую оболочку стрессорных катехоламинов. Свой вклад в десенситизацию могут вносить и катехоламины, высвобождающиеся из G-клеток [24]. Заслуживают внимания данные о том, что микродозы адреналина предупреждают, а большие — усиливают образование стрессорных и цинхофеновых язв у крыс и собак [1, 15].

Некоторые известные положения позволяют перебросить мостик между энтериновой и антиоксидантной гипотезами. Так, с одной стороны, показано, что ПОЛ реализует свое повреждающее действие не только на уровне мембран [12], но и на уровне генома, тормозя своими продуктами биосинтез и митозы [13]. С другой, — компоненты энтериновой системы реализуют свое трофическое действие не только стимуляцией биосинтеза, но и, вероятно, ингибированием ПОЛ, как это показано для глюкогона [25] и инсулина [13].

Таким образом, рассмотренные гипотезы, взаимно дополняя друг друга, позволяют, как нам представляется, удовлетворительно объяснить механизм гастропротективного действия воды нафтуси при стрессе.

PROTECTIVE EFFECT OF ORGANIC SUBSTANCES
OF WATER NAFTUSYA ON THE EROSION-ULCEROUS GASTRIC MUCOSAL
INJURIES IN RATS UNDER COLD-RESTRAINT STRESS

It is shown that 7-11-day long consumption (by rats) of water Naftusya or organic matters isolated from it which contain carbonic acids and catecholamines possessing paramagnetic activity exerts a preventive effect on stress injuries of the mucous membrane of the stomach. Gastroprotective action of Naftusya goes with hyperplasia and hypertrophy of argyrophil endocrinocytes and antral mucosa, with an increase of gastrin content in it as well as in blood serum, shortening of the nembutal sleep duration.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бергер Э. Н. Нейрогуморальные механизмы нарушений тканевой трофики.— Киев : Здоров'я, 1980.— 104 с.
2. Бутусова И. А., Яременко М. С., Ивасивка С. В., Ильина Т. А. Активация гастринного аппарата у крыс водой Нафтуса и ее отдельными компонентами // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 3.— С. 38—43.
3. Вайнштейн С. Г., Звершхановский Ф. А. Влияние ионола на поражение желудка у крыс при иммобилизационном стрессе // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1985.— 99, № 6.— С. 658—660.
4. Гавдяк М. В., Ясевич А. П. Выявление катехоламинов в водах типа Нафтуса // Курортология и физиотерапия.— 1988.— Вып. 21.— С. 20—21.
5. Гройсман С. Д., Каревина Т. Г. Экспериментальное изучение действия метоклопрамида на язвообразование // Физиол. журн.— 1982.— 28, № 3.— С. 334—339.
6. Есипенко Б. Е. Физиологическое действие минеральной воды «Нафтуса».— Киев : Наук. думка, 1981.— 216 с.
7. Зайцев В. В. Свободнорадикальные процессы и метаболизм гидроперекисей в гепатоцитах // Гепатит: Функционально-метаболические свойства.— М. : Наука, 1985.— С. 125—145.
8. Звершхановский Ф. А., Симонян М. А., Дегтяр В. В. Защитное действие супероксиддисмутазы при повреждении слизистой оболочки желудка у крыс при эмоционально-болевым стрессе на фоне кратковременной и длительной алкоголизации // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 1.— С. 81—86.
9. Ивасивка С. В. Влияние нагрузки минеральной водой «Нафтуса» на эндокринные клетки антрального отдела желудка крысы // Вопр. курортологии.— 1986.— № 6.— С. 55—57.
10. Ивасивка С. В. Морфологическая оценка реакции эндокринного аппарата желудка и двенадцатиперстной кишки на минеральную воду «Нафтуса» // Курортология и физиотерапия.— 1988.— Вып. 21.— С. 30—33.
11. Ляхович В. В., Цырлов И. Б. Структурные аспекты биохимии монооксигеназ.— Новосибирск : Наука, 1978.— 238 с.
12. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.— М. : Наука, 1981.— 278 с.
13. Пінчук В. Г., Барабой В. А., Серкіз Я. І. та ін. Хемілюмінесценція сироватки крові в експериментальній і клінічній онкології // Вісн. АН УРСР.— 1986, № 1.— С. 57—63.
14. Попович И. Л. Механизм действия минеральной воды Нафтуса на секреторную функцию желудка (экспериментально-клиническое исследование) : Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1987.— 21 с.
15. Рабиль О. С., Вайнштейн С. Г. Эндокринная система и желудок.— Казань : Изд-во Казан. ун-та, 1973.— 328 с.
16. Рыбчинская Е. М. Влияние слабоминерализованной воды «Нафтуса» на содержание катехоламинов в органах белых крыс // Физические и курортные факторы и их лечебное применение.— Киев : Здоров'я, 1969.— С. 180—184.
17. Семенов А. Д., Генералова В. А., Соьер В. Р. Спектры ЭПР фракций гумусовых кислот // Гидрохим. материалы.— 1977.— 66.— С. 104—110.
18. Скакун Н. П. Основы фармакогенетики.— Киев : Здоров'я, 1976.— 168 с.
19. Склярова М. И. О специфичности действия минеральной воды «Нафтуса» // Природные лечебные факторы курорта Трускавец: Материалы науч.-практ. конф.— Львов: Каменяр, 1968.— С. 8—9.
20. Угерюмова М. О. Состояние адренорецепторного аппарата и медикаментозная терапия // Терапевт. арх.— 1985.— 57, № 6.— С. 151—154.
21. Шаталов В. Н., Полонский В. М., Булаков С. А., Виноградов В. А. Лиганды опиатных рецепторов и экспериментальная язва // Современные методы диагностики и лечения внутренних болезней: Сб. науч. тр. IV Гл. Упр. при МЗ СССР.— М., 1980.— С. 97—98.
22. Ясевич А. П. Исследование химической природы органических веществ и условий их изменения в минеральной воде Нафтуса: Автореф. дис. ... канд. хим. наук.— Ростов н/Дону, 1982.— 16 с.

23. *Grimelius L.* A silver nitrate stain for α_b cells humen pancreatic islets // *Acta Soc. Med. upsaliensis.*— 1968.— 73, N 5—6.— P. 243—270.
24. *Grube D., Forsman W.* Morphology and function of the enteroendocrine cells // *Horm. metab. Res.*— 1979.— 11, N 9.— P. 589—606.
25. *Kaduc B., Hüuser H.* Morphologische Veränderungen der Magenmucosa von Ratten nach chronischer Antazidgabe // *Z. Gastroenterol.*— 1980.— 18, N 3.— S. 138—147.
26. *Katič V., Klisič L., Ivič M.* Effects on repeated calcium and prostigimime treatment on G-cells of antral gastric mucosa in white rats // *Acta med. jugosl.*— 1981.— 35, N 5.— P. 325—333.
27. *Siess E. A., Wieland O. H.* Decrease by glucagon in peroxide generation by isolated hepatocytes // *FEBS Lett.*— 1984.— 177.— P. 6—10.
28. *Takeuchi K., Johnson L. P.* Pentagastrin protects against stress ulceration in rats // *Gastroenterology.*— 1979.— 76, N 2.— P. 327—334.

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

Материал поступил
в редакцию 31.10.89

УДК 577.17+612.4

М. Е. Басмаджян, В. И. Геворкян, М. Л. Овсепян, И. М. Мартиросян

Продолжительность синтеза гормонов культурами эндокринных клеток плода человека

Долгое время считалось, что синтез гормонов эндокринными клетками регулируется нейрогуморальными факторами крови, и при культивировании этих клеток *in vitro* они теряют свою основную функцию — синтез гормонов. Однако с применением высокочувствительного радиоиммунологического метода определения гормонов это мнение было опровергнуто. Некоторыми авторами [4, 8—13] было отмечено сохранение гормонсинтезирующей способности эндокринных клеток первичнотрипсинизированных культур вне организма. Но, к сожалению, срок жизнедеятельности первичнотрипсинизированных культур ограничен, чем объясняется не только угасание, но и полное прекращение синтеза гормонов к моменту физиологической гибели эндокринных клеток *in vitro* [5—7, 9, 10, 12, 13].

Ранее нами была проведена работа по определению выживаемости вне организма культур эндокринных клеток поджелудочной железы плода человека с сохраненной функциональной способностью [1, 2]. Положительные результаты по гормональному синтезу долгоживущими *in vitro* β -клетками поджелудочной железы послужили основанием для проведения аналогичных работ в отношении клеток других эндокринных желез (щитовидной железы, надпочечников, семенников) плода человека.

Методика

Исследования проведены на долгоживущих культурах эндокринных клеток, полученных многократным пассированием *in vitro*. Исходным материалом для пассирования служили первичнотрипсинизированные культуры клеток поджелудочной, щитовидной железы, надпочечников и семенников.

Культуры клеток получали по общепринятой методике из эндокринных желез 14—26-недельного плода человека. Для пассирования отбирали культуры с хорошо сформированным монослоем. Накануне посева в сливах отобранных культур радиоиммунологическим методом определяли уровень гормональной активности. В опыте использовали культуры с высокой гормональной активностью. Дезагрегацию клеточного монослоя проводили в термостате при температуре 37°C раствором Варсена до полного разрыхления монослоя. Взвесь клеток осаждали центрифугированием при 1000 g в течение 15 мин. Супернатант сливали, а осадок ресуспендировали свежей ростовой средой и засевали во флаконы.