

ISSN 0201-8489

Физиологический журнал

ТОМ 36 №4 1990

4'90

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Ф. Н. СЕРКОВ
(главный редактор)
Н. В. БРАТУСЬ
Г. М. БУТЕНКО
М. Я. ВОЛОШИН
С. Д. ГРОЙСМАН
А. Г. ЗАДОРОВИЧ
(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. Акимова, В. В. Войтенко*

Художественный редактор *А. Н. Буртовой*

Технический редактор *О. В. Дивуля*

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

Сдано в набор 28.04.90. Подп. в печ. 19.07.90. БФ 08112. Формат 70×108/16.
Бум. тип. № 1. Выс. печ. Усл. печ. л. 11,2. Усл. кр.-отт. 11,7. Уч.-изд. л. 12,7.
Тираж 825 экз. Заказ 0-310. Цена 1 р. 40 к.

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

СОДЕ

Статьи

БАШК
ляция

САГАЧ
витии

ГАВРИ
сти ли

СОВО.
адапта

БАШМ
ность

АБУ А
гетичес
на орга

ДУДАР
фосфат

МАКО
при дей

БОРИС
зенки н

ГРОЙС
ЧЕНКО
секретор

САЕНК
ЛЯНСК
гуляции

ПАВЛЮ
лечени

ПОПОВ
ЛЫК И
язвенны
но-холод

© Изда

АКАДЕМИЯ НАУК УКРАИНСКОЙ ССР

ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А.А.БОГОМОЛЬЦА

Физиологический журнал

ТОМ 36 № 4 1990
ИЮЛЬ-АВГУСТ

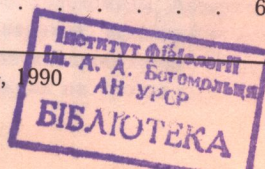
Научно-теоретический журнал • Основан в январе 1955 г.

Выходит 1 раз в 2 месяца • Киев Наукова думка

СОДЕРЖАНИЕ

Статьи

- БАШКОВ Г. В., СЕРГЕЕВ И. Ю., МЕДВЕДЕВА Н. А., МАКАРОВ В. А. Стимуляция фибринолиза при холинергических сосудорасширяющих реакциях 3
- САГАЧ В. Ф., ДМИТРИЕВА А. В. Роль тромбоцитарного фактора в развитии нарушений кровообращения при постишемической шоковой реакции 8
- ГАВРИШ А. С., КРАВЕЦ С. А. Основные закономерности развития недостаточности лимфообращения в сердце 15
- СОБОЛЕВ В. И., ЛАПЕНКО Н. Т. Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе 22
- БАШМАКОВ Ю. К. Влияние липомодуляторов на антигенспецифическую реактивность дыхательных путей 28
- АБУ АСАЛИ И. И., РОЗАНОВ В. А., РОЗАНОВ А. Я. Защитный эффект энергетических субстратов, витаминов, коферментов и их комплексов при действии на организм факторов замкнутого пространства 32
- ДУДАРЕВ В. П., СТРОКАЧ Л. Н. Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс 37
- МАКОГОН Н. В. Электронно-микроскопическое изучение структуры печени крысы при действии антимембранных антител 42
- БОРИСОВ В. А. Влияние антигениндуцированного супрессорного фактора селезенки на иммунный ответ к различным антигенам 48
- ГРОИСМАН С. Д., ФИШЕР А. А., ГЕЛЬВИХ В. И., ШВЫДЧЕНКО С. И., ШЕВЧЕНКО О. А., КАЗАКОВА С. В. Сравнительный анализ эффекта клофелина на секреторную функцию желудка у человека и собаки 51
- САЕНКО В. Ф., ВИРЧЕНКО С. Б., КУЧЕРЕНКО Т. Л., ЭТТИНГЕР А. П., БЕЛЯНСКИЙ Л. С., МАРКУЛАН Л. Ю. Роль дуодено-еюнального перехода в регуляции эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки 56
- ПАВЛЮК И. М. Влияние этония на жирнокислотный состав липидов в ткани печени и мышечной ткани поросят-гипотрофиков 63
- ПОПОВИЧ И. Л., ИВАСИВКА С. В., ЯСЕВИЧ А. П., ГАВДЯК М. В., БИЛЫК И. И. Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе 68



БАСМАДЖЯН М. Е., ГЕВОРКЯН В. И., ОВСЕПЯН М. Л., МАРТИРОСЯН И. М. Продолжительность синтеза гормонов культурами эндокринных клеток плода человека 76

ПОТИХА О. П., ТУРЧИН И. С., ТРОНЬКО Н. Д. Цитологическая и гормональная характеристика клеточных культур из семенников новорожденных поросят 80

ГОРДИЕНКО В. М., МИШЕНКОВА Е. Л., РАДЗИЕВСКИЙ А. А. Патоморфологическая характеристика действия на организм противоопухолевого антибиотика астерина в условиях стресса 84

ЧАЙЧЕНКО Г. М. Зависимость успеваемости студентов от индивидуально-типологических свойств их нервной системы 89

Краткие сообщения

МАРКОВА О. О., ФАЙФУРА В. В., ВАДЗЮК С. Н., СВИСТУН Р. В. Дія резерпіну на холінергічні процеси в серці 94

ПИНЧУК Г. В., ПИНЧУК Л. Н. Изучение влияния связывания антигенной детерминанты тетродотоксинчувствительного белка на пролиферативный ответ мононуклеарных клеток селезенки мыши, индуцируемый фитогемагглютинином 96

ЗАРКЕШЕВ Э. Г., ПЛЕСЦОВ О. Л., КИИКБАЕВА Б. К. Динамика аутоиммунного процесса у морских свинок при выработывании у них экспериментального невроза 99

КЛЕВЕЦ М. Ю. Выявление потенциалозависимых калиевых каналов плазматической мембраны секреторных клеток 102

Обзоры

ГУЛЯР С. А., ИЛЬИН В. Н. Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptации после декомпрессии 105

Дискуссионные вопросы

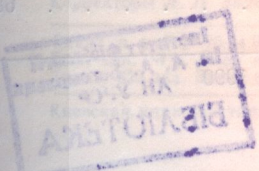
ЛИМАНСКИЙ Ю. П. Гипотеза о точках акупунктуры как полимодальных рецепторах системы экцептивной чувствительности 115

Стресс
личес
адап
сверт
нолиз
стром
фено
фибр
тора
ция
прив
ные
[6, 12
лиза
казан
пепти
специ
ингиб
[10].
практ
Н
мы в
време
холин
нергич
компо
це пр
способ
лятац
рует
предпо
деляю
С
низмо
щих ре

Методи

Опыты
венно 0,
темное
P23AA»,
анастом
пельной
ческий к

Физиол.



УДК 612.18:612.155.12—06:612.89.014.46:615.217.24

Г. В. Башков, И. Ю. Сергеев, Н. А. Медведева, В. А. Макаров

Стимуляция фибринолиза при холинергических сосудорасширяющих реакциях

Стресс — одна из физиологических реакций, сопровождающаяся увеличением фибринолиза [5]. Повышение литических свойств крови имеет адаптивный характер, поскольку стрессу сопутствует стимуляция свертывания крови, угрожающая организму тромбозом, а гиперфибринолиз препятствует образованию тромбов или же способствует их быстрому рассасыванию. Конкретные механизмы возникновения данного феномена недостаточно ясны. Установлено, что одной из причин гиперфибринолиза является секреция клетками эндотелия тканевого активатора плазминогена (АП) под действием тромбина [9] или же активация этим ферментом противосвертывающей системы крови, также приводящая к выделению в кровь тканевого АП и гепарина [3]. Сходные эффекты обнаружены при стимуляции адренорецепторов сосудов [6, 12], при которой основная роль в увеличении активности фибринолиза принадлежит α -адренореактивным структурам [2]. Наконец, показано участие в данной реакции гипоталамического регуляторного пептида Arg^8 -вазопрессина [14]. Активность АП в крови регулируется специфическими белками-ингибиторами, одним из которых является ингибитор АП I типа (ИАП I), синтезирующийся клетками эндотелия [10]. Вопрос о механизмах регуляции его содержания в организме практически не изучен.

Несмотря на наличие работ, посвященных участию нервной системы в контроле фибринолитической активности крови, до настоящего времени практически не исследованной остается роль симпатического холинергического пути в регуляции фибринолиза при стрессе. Холинергические симпатические влияния, являясь важным вегетативным компонентом стрессорной реакции [11], в работающей скелетной мышце приводят к активации анаэробного обмена и повышению работоспособности [1], а в покоящейся мышце вызывают мощную вазодилатацию [4]. Хорошо известно, что экзогенный ацетилхолин стимулирует освобождение тканевого АП из клеток эндотелия [7]. Можно предположить, что так же действует и эндогенный ацетилхолин, выделяющийся из симпатических холинергических нервных окончаний.

С целью проверки данного предположения и исследования механизмов регуляции фибринолиза при холинергических сосудорасширяющих реакциях было проведено наше исследование.

Методика

Опыты проведены на кошках (2,5—4,0 кг) под эфирно-уретановым наркозом (внутривенно 0,8—1,0 г/кг уретана фирмы «Serva», ФРГ). В ходе опыта регистрировали системное давление в сонной артерии с помощью электроманометра (фирма «Statham P23AA», США). В бедренной артерии и вене устанавливали анастомозы. Артериальный анастомоз использовали для введения вазоактивных препаратов, венозный — для катетерной регистрации кровотока, введения препаратов и взятия проб крови. Периферический конец перерезанной симпатической цепочки раздражали на уровне L_4 — L_5 пря-

моугольными импульсами амплитудой 5 В, продолжительностью 0,5 мс, частотой 20 Гц в течение 30 с. После проведения манипуляций, связанных с препарированием сосудов и симпатической цепочки, животному внутривенно болюсно вводили гепарин (330 ед/кг). Аналогично вводили дигидроэрготоксин (1 мг/кг; фирма «Srofa», Чехословакия) и атропин (0,1 мг/кг; фирма «Sigma», США). Ацетилхолин ($1 \cdot 10^{-6}$ г/мл; фирма «Sigma», США), папаверин ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл; фирма «Sigma», США) и нитропруссид натрия (1×10^{-5} г/мл; фирма «Sigma», США) вводили внутриартериально с помощью перфузора марки «Syringe pump mod. 341» (фирма «Sage Instruments», США) со скоростью 0,4 мл/мин в течение 1 мин.

Для оценки состояния фибринолитической системы отбирали пробы крови в объеме в 1 мл через 1 и 5 мин после окончания воздействия. Кровь стабилизировали цитратом натрия (0,11 моль/л) в соотношении кровь : консервант как 9 : 1. Плазму крови, бедную тромбоцитами, получали центрифугированием проб при 4000 g в течение 20 мин. Определяли фибринолитическую активность, активность плазмينا и активаторов плазминогена в эуглобулиновой фракции плазмы крови методом фибриновых пластин [2]. Активность активаторов плазминогена выражали в единицах активности АП, приходящейся на 1 мл плазмы крови. Препарат АП¹ получали из сердца свиньи (2500 ед/мг). Кроме того, определяли активность ИАП I [8]. В связи с содержанием в пробах крови гепарина образование фибринового сгустка после инкубации 0,1 мл плазмы крови с 10 мкл АП (10 ед/мл) вызвали добавлением 0,1 мл *трис*-HCl-буфера (0,05 моль/л; рН 7,4), содержащего 0,15 моль NaCl; 0,03 моль ЭДТА·Na₂; 75 НИН ед/мл тромбина; 7 НИН ед/мл анцистрона-Н и 300 АтЕд/мл апротинина («Гордокс», «Гедон Рихтер», Венгрия). Анцистрон-Н (КНПО «Диагностикум», СССР) — тромбиноподобный фермент из яда щитомордника обыкновенного, вызывал образование сгустка фибрина *без*-АА при наличии гепарина. Активность ИАП I оценивали методом фибриновых пластин и выражали в условных единицах, принимая, что одна условная единица активности ингибитора вызывает 50 %-ное ингибирование лизиса фибрина, вызванного 10 ед/мл АП. Для построения калибровочной кривой в пул плазмы, полученной от 10 животных, вносили АП в конечных концентрациях от 1,6 до 100 ед/мл. Результаты обрабатывали статистически с использованием критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Стимуляция периферического конца перерезанной симпатической цепочки на фоне действия α -адреноблокатора дигидроэрготоксина вызывала расширение сосудов скелетных мышц. На максимуме расширения, который приходился на 20—30-ю секунду стимуляции, проводимость сосудистого русла возрастала на $91 \% \pm 11 \%$ ($P < 0,001$). Через 1 мин после окончания раздражения, когда проводимость сосудов возвращалась к исходной (рисунок, а, 1), в оттекающей от мышц крови было обнаружено возрастание активности АП на $130 \% \pm 26 \%$ ($P < 0,001$). Одновременно на $73 \% \pm 26 \%$ ($P < 0,05$) возрастала активность ИАП I. Фибринолитическая активность крови при этом возрастала на $44 \% \pm 16 \%$ ($P < 0,01$) по сравнению с исходной.

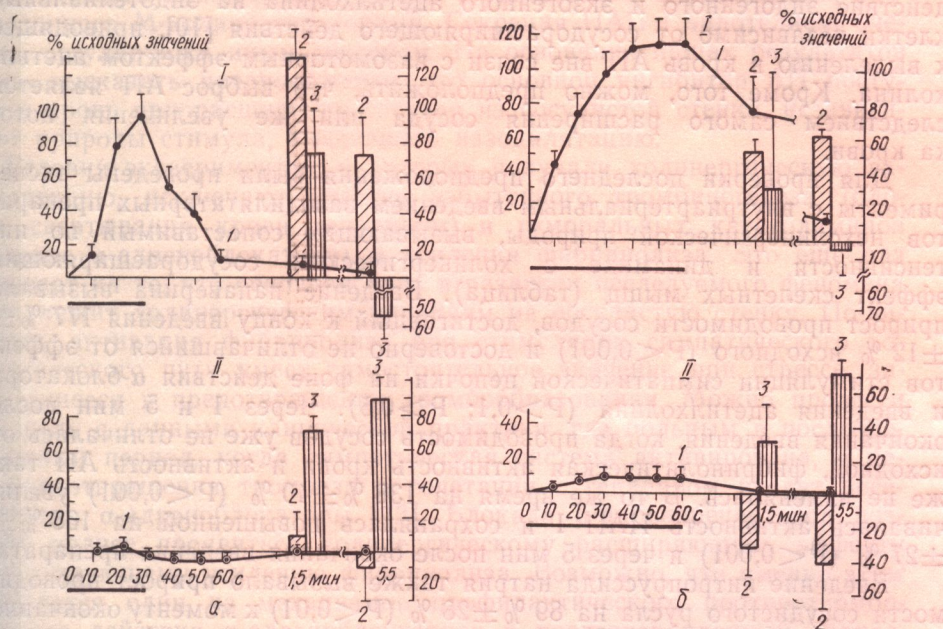
Через 5 мин после окончания стимуляции фибринолитическая активность крови оставалась повышенной по сравнению с исходной на $53 \% \pm 23 \%$ ($P < 0,01$) при неизменном значении проводимости сосудов. Активность АП в этот момент несколько снижалась, но оставалась повышенной по сравнению с исходной на $72 \% \pm 22 \%$ ($P < 0,001$). Снижение активности АП сопровождалось уменьшением активности ИАП I на $55 \% \pm 8 \%$ ($P < 0,05$). Наблюдавшееся через 5 мин снижение активности АП и ИАП I обусловлено, по-видимому, изменением динамики их выброса и потреблением ИАП I на инактивацию АП, основным ингибитором которого он является [10].

Таким образом, стимуляция симпатической цепочки на фоне блокады α -адренорецепторов приводила к расширению сосудов скелетных мышц и выбросу в кровь АП и ИАП I.

Выдвинуто предположение, что обнаруженное поступление в кровь АП и ИАП I имеет общую с расширяющей реакцией холинергическую

¹ Препарат предоставлен Институтом биохимии им. А. В. Палладина АН УССР

природу. Для проверки этого предположения исследовали влияние атропина на ход расширяющей реакции сосудов и фибринолитическую активность отекающей крови. Установлено, что атропин через 10 мин после введения практически полностью блокировал расширение сосудов при стимуляции симпатической цепочки на фоне действия α -блокатора (рисунок, а, II). В то же время наблюдалось повышение активности ИАП I на $73\% \pm 13\%$ ($P < 0,05$) через 1 мин и на $93\% \pm 15\%$ ($P < 0,02$) через 5 мин после воздействия по сравнению со значением этого показателя до стимуляции, но на фоне действия



Изменение проводимости сосудов (1) и прирост значений некоторых показателей фибринолиза крови (2 — активности активатора плазминогена (АП), 3 — активности ингибитора АП типа I) до (I) и после (II) введения атропина:

а — при действии эндогенного ацетилхолина (стимуляция симпатической цепочки на фоне действия α -адреноблокатора дигидроэрготоксина); б — при действии экзогенного ацетилхолина (внутриартериальное введение). Черта под горизонтальной осью — продолжительность воздействия стимулятора симпатической нервной системы.

атропина. Следовательно, атропин не только блокировал сосудорасширяющий эффект стимуляции, но и тормозил выделение АП в кровь. При этом на фоне действия атропина полностью сохранялась секреция в кровь ИАП I в ответ на стимуляцию симпатической цепочки при наличии α -блокатора.

Участие холинореактивных структур сосудистой стенки в повышении фибринолитической активности крови было проведено в экспериментах с внутриартериальным введением ацетилхолина. Ацетилхолин, вводимый в бедренную артерию с постоянной скоростью, вызывал расширение сосудов скелетных мышц. Максимальное увеличение проводимости на $114\% \pm 13\%$ ($P < 0,001$) наблюдалось к моменту прекращения введения препарата (1 мин).

Через 1 мин после окончания введения ацетилхолина активность АП в крови возросла на $54\% \pm 4\%$ ($P < 0,001$), активность ИАП I при этом повысилась на $30\% \pm 69\%$ ($P > 0,5$). Через 5 мин, когда проводимость сосудов не отличалась от исходной (рисунок, б, I), активность АП оставалась увеличенной на $64\% \pm 3\%$ ($P < 0,001$), а активность ИАП I возвращалась к исходной. Атропин через 10 мин после введения полностью блокировал сосудорасширяющий эффект и активацию фибринолиза в ответ на введение ацетилхолина (рисунок, б, II). Через 1 и 5 мин после введения ацетилхолина на фоне действия атропина фибринолитическая активность крови и активность АП не

изменялась, а активность ИАП I возрастала на $31\% \pm 22\%$ ($P > 0,1$) и $74\% \pm 10\%$ соответственно ($P > 0,05$). Увеличение выброса ИАП I, очевидно, отражает особенности регуляции этого фактора в крови, механизм которых в настоящее время неизвестен.

Следовательно, эффект активации фибринолиза при стимуляции симпатической цепочки на фоне действия α -блокатора так же, как расширяющий эффект сосудов скелетных мышц, имеет холинергическую природу. Можно предположить как минимум два пути реализации холинергических влияний на фибринолиз. Это прямое стимулирующее действие эндогенного и экзогенного ацетилхолина на эндотелиальные клетки независимо от сосудорасширяющего действия [10], приводящее к выделению в кровь АП вне связи с вазомоторным эффектом ацетилхолина. Кроме того, можно предположить, что выброс АП является следствием самого расширения сосуда или же увеличения потока крови.

Для проверки последнего предположения были проведены эксперименты с внутриартериальным введением вазодилаторных препаратов нехолинергической природы, вызывающих сопоставимый по интенсивности и динамике с холинергическим сосудорасширяющий эффект скелетных мышц (таблица). Введение папаверина вызывало прирост проводимости сосудов, достигавший к концу введения $177\% \pm 12\%$ исходного ($P < 0,001$) и достоверно не отличавшийся от эффектов стимуляции симпатической цепочки на фоне действия α -блокатора и введения ацетилхолина ($P > 0,1$; $P > 0,5$). Через 1 и 5 мин после окончания введения, когда проводимость сосудов уже не отличалась от исходной, фибринолитическая активность крови и активность АП также не изменялась. В то же время на $138\% \pm 40\%$ ($P < 0,001$) увеличивалась активность ИАП I и сохранялась повышенной на $168\% \pm 27\%$ ($P < 0,001$) и через 5 мин после окончания введения препарата.

Введение нитропруссид натрия также вызывало прирост проводимости сосудистого русла на $89\% \pm 28\%$ ($P < 0,01$) к моменту окончания введения (см. таблицу). Через 1 мин после остановки инфузии, когда проводимость сосудов уже не отличалась от исходной, фибринолитическая активность крови и активность тканевого АП не изменялись, а через 5 мин последняя была снижена на $70\% \pm 10\%$ ($P < 0,01$) по сравнению с исходной. Расширению сосудов под действием нитропруссиды сопутствовало увеличение активности ИАП I на $118\% \pm 31\%$ ($P < 0,02$) и на $168\% \pm 53\%$ ($P < 0,02$) через 1 и 5 мин после окончания введения соответственно. Из приведенных выше результатов следует, что сравнимые по интенсивности с холинергическими сосудорасширяющими реакциями реакции, вызванные препаратами с различ-

Влияние артериальной инфузии вазодилаторов ($1 \cdot 10^{-5}$ г/мл) на прирост значений некоторых показателей сосудорасширяющей реакции в задней конечности и фибринолиза в крови кошек ($M \pm m$), % исходных значений

Показатель	Нитропруссид натрия			Папаверин		
	Момент окончания введения	Через 1 мин после введения	Через 5 мин после введения	Момент окончания введения	Через 1 мин после введения	Через 5 мин после введения
Проводимость сосудов	$88 \pm 28^*$	—	—	$177 \pm 12^{***}$	—	—
Активность активатора пламиногена (АП)	—	$65 \pm 20^*$	$30 \pm 10^*$	—	$81 \pm 13^*$	$87 \pm 33^*$
Активность ингибитора АП I типа (ИАП I)	—	$218 \pm 31^{**}$	$268 \pm 53^{**}$	—	$238 \pm 40^{***}$	$268 \pm 27^{***}$

* $P < 0,1$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

ными механизмами действия на стенку сосуда, не усиливают выброс в кровь АП, а усиливают секрецию ИАП I. Это позволяет считать, что наблюдаемый при стимуляции симпатической цепочки на фоне действия α -адреноблокатора и при внутриартериальном введении ацетилхолина выброс в кровь АП не обусловлен самой вазомоторной реакцией или же увеличением потока крови. Вместе с тем наши результаты не дают возможности полностью исключить участие этих факторов в генезе активации фибринолиза при холинергических воздействиях. Секреция АП из сосудистой стенки, по-видимому, является результатом специфического влияния эндогенного и экзогенного ацетилхолина, опосредованного М-холинорецепторами. Секреция ИАП I эндотелием, очевидно, регулируется иным способом. На основании наших результатов можно высказать предположение, что основной ингибитор АП поступает в кровь при расширении сосудов из сосудистой стенки, независимо от природы стимула, вызвавшего вазодилатацию.

Условия экспериментов, в которых получали холинергическую вазодилатацию, исключают участие избыточного тромбиногенеза (блокада свертывания крови гепарином) и гуморальных катехоламинов (введение α -адреноблокатора) в усилении фибринолиза. Это еще раз указывает на то, что основная роль в развитии исследуемого феномена принадлежит холинергическим влияниям на сосудистую стенку. По-видимому, активация фибринолиза при стимуляции симпатического холинергического пути имеет самостоятельное значение при стрессе, заключающееся в предотвращении тромбообразования. Можно провести параллель с данными клинической практики, где больным в послеоперационный период, когда симпатическая система активирована, в целях предотвращения тромбоза в сочетании с гепарином вводят неселективные α -адреноблокаторы [13]. Блокада α -адренорецепторов позволяет полнее проявиться холинергическому расширяющему эффекту и сопутствующему усилению фибринолиза. Возможно, что именно этим объясняется один из механизмов профилактического противотромботического действия α -адреноблокаторов в послеоперационный период.

G. V. Bashkov, I. Yu. Sergeev, N. A. Medvedeva, V. A. Makarov

FIBRINOLYSIS STIMULATION AT CHOLINERGIC VASODILATATIVE REACTIONS

Changes in the fibrinolytic activity of blood flowing from the skeletal muscles during electrostimulation of the periferal end of the cut-off sympathetic chain at the blockade of α -adrenoceptors have been studied in the acute experiments on cats. It is stated, that this action induces not only an increase of vascular conductivity but also fibrinolysis stimulation relating to the secretion of plasminogen activators to the blood. The effect of fibrinolysis stimulation was reproduced during intraarterial infusion of acetylcholine and was blocked by atropine. The vasodilatative reactions on sodium nitroprusside and papaverine similar by intensity to the cholinergic reactions induce no plasminogen activator release. The existence of the specific regulation mechanism of plasminogen activator secretion, mediated by M-cholinoceptors is suggested.

M. V. Lomonosov University, Moscow
All Union Haematological Research Centre,
Ministry of Public Health of the USSR, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бердина Н. А., Виноградова О. Л., Коц Я. М., Родионов И. М. О функциональном значении холинергической вазодилатации // Физиология человека.— 1978.— Т. 4.— С. 481—487.
2. Голубева М. Г., Калишевская Т. М., Башков Г. В., Григорьева М. Е. Влияние α -адреноблокаторов на систему гемостаза // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 5.— С. 95—100.
3. Калишевская Т. М. Регуляция жидкого состояния крови и ее свертывания.— М.: Изд-во Моск. ун-та.— 1982.— 182 с.

4. Родионов И. М., Бердина Н. А., Сергеев И. Ю. Периферические механизмы реализации холинергической вазодилатации.— Ереван: Изд-во АН СССР.— 1985.— С. 42—44.
5. Cash J. D. Control mechanism of activator release // Progress in chemical fibrinolysis and thrombolysis.— New York: Raven press.— 1978.— 3.— P. 65—75.
6. Gader A. M. A., Da Costa J., Cash J. D. The effect of propranolol, alprenalol and practolol on the fibrinolytic and factor VIII responses to adrenaline and salbutamol in man // Thromb. Res.— 1974.— 4.— P. 25—33.
7. Klöcking H. P. Release of plasminogen activator by acetylcholine from the isolated perfused pig ear // Ibid.— 1979.— 16.— P. 261—264.
8. Kruithof E. K. O., Tran Thang C., Bachmann F. The fast acting inhibitor of tissue type plasminogen activator in plasma is also the primary plasma inhibitor of urokinase // Thromb. and Haemostasis.— 1986.— 55, N 1.— P. 65—69.
9. Levin E. J., Stern D. M., Nawroth P. P. et al. Specificity of the thrombin-induced release of tissue plasminogen activator from cultured human endothelial cells // Ibid.— 52, N 2.— P. 115—119.
10. Loskutoff D. J., Schleef R. R., Sawdey M. The Fibrinolytic system of cultured endothelial cells // Cardiovascular disease.— New York: Plenum Publish. Corp., 1987.— P. 283—289.
11. Mancía G., Baccelli G., Zanchetti A. Hemodynamic responses to different emotional stimuli in the cat: patterns and mechanism // Amer. J. Physiol.— 1972.— 223.— P. 925—933.
12. Probst A., Lill H., Strein K. Beta-adrenergic receptor mediated release of tissue plasminogen activator in anaesthetized dogs // Thromb. Res.— 1988.— 50, N 1.— P. 9—17.
13. Di Serio F. J., Sasahara A. A. United states trial of dihydroergotamine and heparin prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) // Amer. J. Surg.— 1985.— 8.— P. 25—32.
14. Wilson J., Grant P. J., Davies J. A. et al. The relationship between plasma vasopressin and changes in coagulation and fibrinolysis during hip surgery // Thromb. Res.— 1988.— 51, N 4.— P. 439—445.

Моск. ун-т им. М. В. Ломоносова
М-ва высш. и сред. спец. образования СССР

Материал поступил
в редакцию 10.11.89

УДК 616.001.36

В. Ф. Сагач, А. В. Дмитриева

Роль тромбоцитарноактивирующего фактора в развитии нарушений кровообращения при постишемической шоковой реакции

В последние годы важная роль в развитии нарушений кровообращения при шоковых реакциях различного генеза отводится медиаторам липидной природы [12]. Одним из таких медиаторов является тромбоцитарноактивирующий фактор (ТАФ) [7, 9]. В пользу такого представления свидетельствует ряд фактов. С одной стороны, показано, что введение животным ТАФ вызывает системную гипотензию, снижение сердечного выброса и сократительной активности миокарда, развитие легочной гипертензии, т. е. изменения, характерные для шоковой реакции [11, 15, 20]. С другой, — использование различных блокаторов ТАФ существенно уменьшает выраженность нарушений гемодинамики и деятельности сердца при развитии анафилактической реакции и действия бактериальных токсинов [7, 19]. Кроме того, при действии последних показано выделение различными клетками значительного количества ТАФ. Эти факты привели к заключению о существенной патогенетической роли ТАФ при анафилактическом и эндотоксическом шоках. В то же время роль ТАФ и влияние блокаторов его рецепторов на течение шоковых реакций другого генеза остаются невыясненными [9].

В связи с изложенным цель нашей работы состояла в том, чтобы посредством предварительной блокады рецепторов ТАФ получить представление о его роли в постишемических изменениях кровообращения (турникетный шок).

Эксперименты выполнены на 22 беспородных собаках массой 15—24 кг под хлоралозно-уретановым (0,05 и 0,5 г/кг соответственно, внутривенно) наркозом в двух сериях опытов. У животных первой (контрольной) группы шоковую реакцию воспроизводили без предварительной их обработки, тогда как животным второй (опытной) группы предварительно вводили блокатор рецепторов ТАФ — В№ 52021 (Институт Бефура, Франция). Раствор В№ 52021 (6 мг/кг) вводили внутривенно за 10—15 мин до начала реперфузии ишемизированных тканей.

Постишемическую шоковую реакцию воспроизводили наложением на заднюю конечность животного турникета на 3,5 ч с последующим восстановлением кровотока. В ходе операционной подготовки выделяли бедренные артерию и вену для проведения резистографии бассейна бедренной артерии, наружную яремную вену, через которую вводили катетер в область впадения верхней полой вены в правое предсердие, левую и правую общие сонные артерии для катетеризации левого желудочка и одной из ветвей левой коронарной артерии, аутоперфузию которой осуществляли, забирая кровь из подключичной артерии. Катетеризацию легочной артерии проводили через правую наружную яремную вену.

Во время опытов регистрировали: центральное венозное давление (ЦВД), конечно-диастолическое давление (КДД) и левожелудочковое давление ($p_{лж}$), его первую производную (dp/dt), артериальное давление (АД) и давление в легочной артерии (ДЛА) с помощью тензодатчиков 746 («Elema», Швеция), ЭКГ, коронарный кровоток (КК) методом электрофлоуметрии, минутный объем крови (МОК) методом термодилуции, перфузионное давление в бедренной артерии (АДп), давление оттока в бедренной вене (ВДо) с помощью тензодатчика 746. Все параметры измеряли до и после начала реперфузии длительно ишемизированной конечности в течение 3 ч. Регистрацию проводили синхронно на 8-канальном поликардиографе «Миниграф-82» («Simens — Elema», ФРГ — Швеция). Затем рассчитывали значения показателей сократительной активности миокарда, определяли общее периферическое сопротивление (ОПС) сосудов, коронарное сопротивление (КС), сопротивление легочных артерий (СЛА), среднее давление наполнения (СДН) бассейна бедренной артерии и растяжимость венозной части сосудистого русла по методике, описанной Versprille и Jansen [21], количество депонированной крови — по методу, описанному Ткаченко [3]. Результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение

Реперфузия длительно ишемизированных тканей конечности в скором времени (через 10—15 мин) приводила к достоверному снижению САД, которое, продолжая снижаться, в дальнейшем (через 3 ч) достигало значений, характерных для шока (68 мм рт. ст. $\pm 6,1$ мм рт. ст.), что было на 52 % ниже его исходного значения. В то же время у животных второй группы после предварительного введения В№ 52021 аналогичная реперфузия сопровождалась снижением САД в этот же период на 35—38 % (рис. 1). В первые 30 мин после снятия турникета снижение САД не сопровождалось существенными изменениями производительности сердца. Но через 2—3 ч реперфузии в период выраженной гипотензии отмечено значительное снижение насосной функции сердца с уменьшением МОК на 46 % без существенных изменений ОПС. У животных второй группы изменения ОПС в этот период после начала реперфузии также были незначительны (см. рис. 1), а снижение производительности сердца существенно меньше, чем у животных первой группы. Наиболее выраженное уменьшение МОК, наблюдавшееся через 3 ч, составляло 26 % исходного значения. С одной стороны, эти результаты свидетельствуют о том, что снижение АД у животных обеих групп обусловлено в основном снижением производительности сердца, которое происходило у них без выраженных изменений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и было обеспечено преимущественным уменьшением ударного объема крови (УОК). С другой стороны, менее выраженное уменьшение МОК у животных второй группы указывает на определенную роль в его развитии ТАФ. Следует

отметить, что гипотония, развивающаяся при введении животным ТАФ, также сопровождается значительным снижением насосной функции сердца [6, 11] без существенных изменений ОПС, т. е. ТАФ способен вызывать изменения, наблюдаемые нами при развитии постишемической реакции.

Снижение насосной функции сердца могло быть обусловлено снижением его сократительной функции и ограничением венозного возврата крови к сердцу. Реперфузия бассейна бедренной артерии у животных первой группы приводила к достоверному уменьшению значений

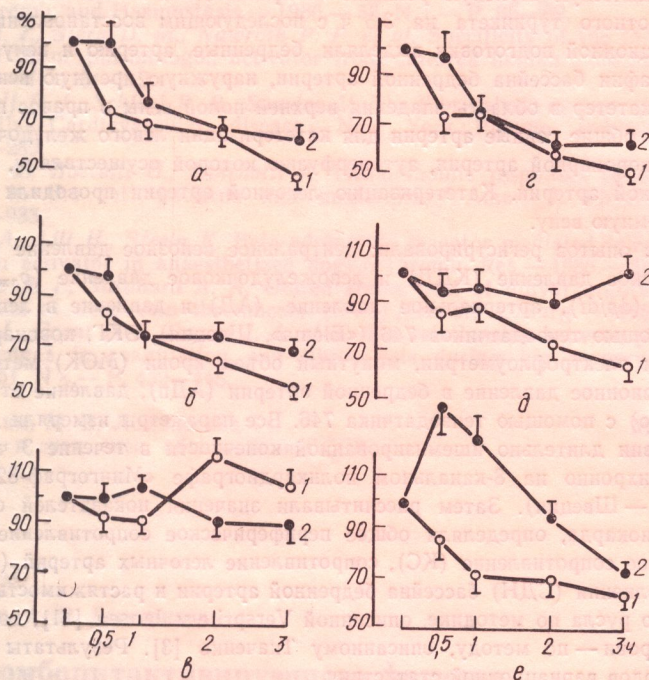


Рис. 1. Влияние блокады рецепторов тромбоцитарного фактора на развитие изменений показателей кардио- и гемодинамики после реперфузии ишемизированных тканей конечности:

а — системное артериальное давление, б — минутный объем крови, в — общее периферическое сопротивление, г — $dp/dt_{\text{макс}}$, д — индекс сократимости, е — коронарный кровоток (1 — контрольная группа, 2 — опытная группа животных).

показателей сократительной активности, которые были наиболее низкими через 2—3 ч. Индекс сократимости и $dp/dt_{\text{макс}}$ были в это время на 35 и 49 % ниже исходных значений. В то же время у животных второй группы после введения им BN 52021 реперфузия ишемизированных тканей вызвала выраженное снижение $dp/dt_{\text{макс}}$, которое наступало гораздо позже и было менее выраженным (см. рис. 1). В то же время, индекс сократимости миокарда, менее зависимый от изменений пред- и постнагрузки, у животных после блокады рецепторов ТАФ достоверно не изменялся. У животных этой группы отмечено менее выраженное снижение КК, чем у животных контрольной группы (см. рис. 1). Таким образом, в снижении насосной функции сердца при реперфузии длительно ишемизированной конечности, по-видимому, определенное значение имеют снижение сократительной функции миокарда и ограничение КК. Представленные результаты свидетельствуют также о том, что определенную роль в развитии нарушений сократительной активности миокарда и коронарного кровообращения играет ТАФ. Этот медиатор, как известно, оказывает отрицательное инотропное действие при его введении животным [11, 20] на изолированные препараты сердца [5, 17], а также при развитии нарушений кардиодинамики после действия других шокогенных факторов [18, 19]. Это дей-

ствие м
боксан
воздей
Ин
миокар
мизиро
ных дл
лялось
казате
ограни
ствова
сердца
тивност
2,5 мм
ния кр
цессы,
начина
выраж
их исх
время,
и посл
на 3,6
ного во

Пр
ной (н
ния пр
установ
Количе
3 ч до
максим
Наблю
обуслов
ство и
ной ча
стенки
можно
блокад
шение
гих ве
мулиру
пользу
щего о
ного в
которое
сосудов
венозн
зии бы
значени
ка кро
нения
(13,2±
этих по
возраст
шалось
артери
годаря
врат к
ничени
нее в
животн

ствие может быть прямым и опосредованным через лейкотриены, тромбосан A_2 , образование которых может многократно усиливаться при воздействии ТАФ [8].

Интересно, что несмотря на снижение сократительной функции миокарда у животных обеих групп после реперфузии длительно ишемизированных тканей, явлений застоя в системе полых вен, характерных для сердечной слабости, не отмечалось, т. е. сердце вполне справлялось с притекающим объемом крови. Изменения же некоторых показателей указывали на наличие у этих животных выраженного ограничения венозного возврата крови к сердцу. Об этом свидетельствовало существенное падение ЦВД, СДН и КДД в левом желудочке сердца, которое наблюдалось наряду с угнетением сократительной активности миокарда. Резкое снижение ЦВД и КДД_{лж} (на 2,2 и 2,5 мм рт. ст. соответственно) уже в первые минуты после восстановления кровотока в ишемизированных тканях указывало на то, что процессы, вызывающие ограничение венозного возврата крови к сердцу, начинаются немедленно после начала реперфузии. Своей наибольшей выраженности они достигали через 3 ч, когда ЦВД и КДД были ниже их исходных значений на 4,7 и 8,7 мм рт. ст. соответственно. В то же время, у животных второй группы после введения блокатора В№ 52021 и последующей реперфузии значения этих показателей уменьшались на 3,6 и 4,4 мм рт. ст., т. е. процессы, вызывающие ограничение венозного возврата крови к сердцу, у них были менее выраженными.

При исследовании регионарного кровообращения в противоположной (не подвергавшейся ишемии) задней конечности с целью выяснения причин развивающегося ограничения венозного возврата крови установлено, что реперфузия сопровождается депонированием крови. Количество депонированной крови у животных первой группы через 3 ч достигало $(38,7 \pm 10)$ мл/кг, тогда как у животных второй группы максимальное значение этого показателя составляло $(14 \pm 5,1)$ мл/кг. Наблюдавшееся депонирование крови у этих животных могло быть обусловлено выходом жидкой части крови во внесосудистое пространство и увеличением объема сосудистого русла, прежде всего его венозной части. Способность ТАФ повышать проницаемость сосудистой стенки и вызывать отек тканей хорошо известна [6]. Именно этим можно объяснить уменьшение количества депонированной крови после блокады рецепторов ТАФ с помощью В№ 52021, тем более, что повышение проницаемости сосудов может быть следствием влияния и других веществ (лейкотриенов, тромбосана), образование которых стимулирует ТАФ. Полученные результаты также свидетельствуют в пользу того, что в развитии реакции депонирования крови и последующего ограничения венозного возврата крови к сердцу, падения сердечного выброса имеет значение увеличение объема сосудистого русла, которое, по-видимому, обусловлено резким снижением тонуса венозных сосудов. Это подтверждается значительным повышением растяжимости венозных сосудов конечности, которая через 1 ч после начала реперфузии была в 2 раза, а через 3 ч более чем в 4 раза больше исходного значения (рис. 2). О снижении сосудистого тонуса исследуемого участка кровеносного русла свидетельствовало уменьшение давления наполнения в бассейне бедренной артерии, которое падало от $(60,4 \pm 3,3)$ до $(13,2 \pm 3,4)$ мм рт. ст. У животных второй группы изменения значений этих показателей были существенно меньшими. Растяжимость сосудов возрастала на 47 %, а давление наполнения бедренных сосудов уменьшалось до $(26,8 \pm 1,4)$ мм рт. ст. Изменения СДН в бассейне бедренной артерии отражают изменения системного давления наполнения, благодаря которому в значительной мере осуществляется венозный возврат крови к сердцу. Его падение всегда будет сопровождаться ограничением венозного возврата и уменьшением сердечного выброса. Менее выраженное повышение растяжимости венозных сосудов у животных второй группы свидетельствует о том, что ТАФ, по-видимо-

му, может принимать участие в увеличении растяжимости сосудов и депонировании крови. Несмотря на то, что прямых результатов, свидетельствующих о действии ТАФ на венозное русло, пока нет, подобный его эффект может реализовываться посредством стимуляции биосинтеза простагличина, для которого эффект депонирования крови описан Fulghum и соавт. [10]. Нами показано также решающее значение лейкотриенов и простагличидинов [1, 2] в развитии реакции депонирования

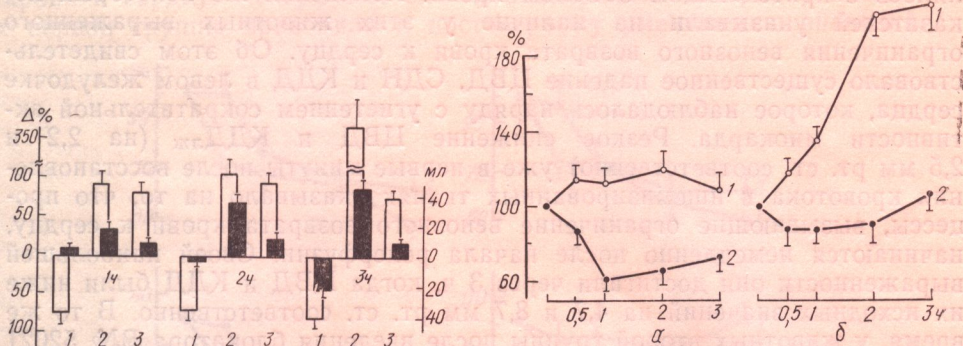


Рис. 2. Влияние премедикации В № 52021 на изменение регионарного кровообращения в неишемизированной задней конечности собаки после реперфузии ишемизированных тканей:

1 — давление наполнения в системе бедренных сосудов, %; 2 — растяжимость венозных сосудов задней конечности, %; 3 — количество депонированной крови в бассейне бедренных сосудов, мл. Светлые столбики — контрольные животные, темные столбики — животные с премедикацией В № 52021.

Рис. 3. Влияние блокады рецепторов тромбоцитарного фактора на изменения давления в легочной артерии (а) и общего сопротивления сосудов малого круга кровообращения (б) после снятия турникета. Обозначения те же, что и на рис. 1.

крови и последующей гипотонии при шоке иммунного генеза. При реперфузии ишемизированных тканей ТАФ может реализовывать свое действие на венозные сосуды стимуляцией биосинтеза эйкозаноидов, которая ему присуща [8, 9].

Одним из механизмов развития гипотонии при введении ТАФ животным считается [9] резкое повышение сопротивления кровотоку в сосудах малого круга кровообращения и тем самым затруднение осуществления нагнетательной функции правого желудочка сердца и, как следствие, падение сердечного выброса. Развитие нарушений гемодинамики при реперфузии ишемизированных тканей также сопровождается более чем двухкратным увеличением легочного сосудистого сопротивления, которого практически нет у животных после введения им В № 52021 (рис. 3). Последнее свидетельствует в пользу представления о том, что легочная гипертензия, развивающаяся через 2—3 ч после снятия турникета, может быть обусловлена действием ТАФ.

Таким образом, среди механизмов развития системной гипотонии после реперфузии длительно ишемизированных тканей следует выделить снижение сократительной функции миокарда, резкое повышение растяжимости венозных сосудов, депонирование крови на периферии сосудистого русла с последующим ограничением венозного возврата крови к сердцу и, наконец, существенное увеличение сопротивления кровотоку в сосудах малого круга кровообращения. Все эти изменения в конечном счете приводят к выраженному падению сердечного выброса и развитию гипотонии. Следует отметить значительное сходство описанных нарушений с таковыми, развивающимися при введении животным больших доз ТАФ [6, 11, 15, 19]. Такое сходство касается прежде всего изменений деятельности сердца, выражающихся при воздействии ТАФ резким уменьшением сердечного выброса, обусловленного, по мнению исследователей, снижением сократительной функции сердца вследствие констрикции коронарных сосудов [17] и, возможно, в результате отрицательного инотропного влияния ТАФ [5, 20], которое

может быть опосредовано действием лейкотриенов [17]. Однако из механизмов, посредством которых ТАФ вызывает снижение сердечного выброса и последующую гипотонию, нельзя исключить его возможное участие в ограничении венозного возврата крови к сердцу [15].

Наблюдавшееся нами уменьшение под влиянием В№ 52021 степени снижения сердечного выброса, сократительной функции миокарда и явлений, свидетельствовавших о возникновении после реперфузии ишемизированных тканей ограничения венозного возврата крови к сердцу, указывает на возможное участие в их развитии ТАФ. Прямых данных об увеличении содержания ТАФ в крови животных после реперфузии длительно ишемизированных тканей пока нет, однако некоторые косвенные подтверждают такую возможность. Показано, что реперфузия ишемизированных тканей сопровождается образованием и освобождением значительного количества свободных радикалов [22], которые, стимулируя биосинтез эйкозаноидов, могут оказывать угнетающее действие на сократительную функцию сердца крыс [4]. О значительной роли эйкозаноидов в повреждении миокарда в результате его реперфузии свидетельствуют работы последних лет [13]. Кроме того, данные об увеличении активности фосфолипазы A_2 при реперфузии ишемизированных тканей [14] указывает на то, что в этих условиях происходит активация ферментов, которые играют основную роль в образовании ТАФ. Тот факт, что ишемия и реперфузия тканей сопровождаются активацией биосинтеза ТАФ и развитием обусловленных его действием тканевых повреждений, подтверждают также данные о защитном эффекте блокаторов ТАФ в этих условиях, который был отмечен при реперфузии мозга и миокарда [16, 18]. Подобный протективный эффект блокатора рецепторов ТАФ В№ 52021 отмечен нами в настоящей работе. Представленные результаты свидетельствуют о том, что при развитии постреперфузионных нарушений кровообращения ТАФ, оказывая прямое или опосредованное действие на сердце и сосуды, принимает участие в снижении коронарного кровотока и сократительной функции миокарда, увеличении растяжимости венозных сосудов, сопровождающемся депонированием крови и ограничением венозного возврата крови к сердцу, повышении сопротивления сосудов малого круга кровообращения. Блокада рецепторов ТАФ может быть использована для предупреждения нарушений кардио- и гемодинамики, развивающихся после реперфузии длительно ишемизированных тканей.

V. F. Sagach, A. V. Dmitrieva

ROLE OF PLATELET-ACTIVATING FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CARDIO- AND HEMODYNAMIC CHANGES DURING POSTISCHEMIC SHOCK REACTION

Experiments carried out on anesthetized dogs have shown that reperfusion of long-ischemized leg tissues is accompanied by a significant decrease of the cardiac output and myocardial contractility. Restriction of the venous return to the heart is important in the cardiac output decrease due to an increase of venous compliance and blood pooling on the peripheral circulation. The preliminary blockade of platelet-activating factor (PAF) receptors decreases degree of the cardio- and hemodynamic disturbances after reperfusion of ischemized tissues and prevents development of pulmonary hypertension. Similarity of the postreperfusion central and peripheral hemodynamic disturbances and animal responses to injection of the exogenous PAF as well as the presence of the protective effect of PAF-receptor antagonist BNo. 52021 permit concluding, that PAF takes part in the development of postischemic shock reaction and its receptor blockade can be used to prevent postreperfusion hemodynamic disorders.

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

1. Сагач В. Ф. Лейкотриены и сердечно-сосудистая система // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1986.— № 1.— С. 84—89.
2. Сагач В. Ф. Влияние блокады цикло- и липоксигеназы на развитие шока иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1988.— № 7.— С. 7—10.
3. Ткаченко Б. И. Венозное кровообращение.— Л.: Медицина, 1979.— 222 с.
4. Basu D. K., Karmazin M. Injury to rat heart produced by an endogenous free radical generating system. Study into the role of arachidonic acid and eicosanoids // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1987.— 242.— P. 673—685.
5. Benveniste J., Boulet G., Brink G., Labat C. The action of PAF-aceter (platelet-activating factor) on guinea pig isolating heart preparations // Brit. J. Pharmacol.— 1983.— 80.— P. 81—82.
6. Bessin P., Bonnet J., Apful D. et al. Acute circulatory collapse caused by platelet-activating factor (PAF-aceter) in dogs // Eur. J. Pharmacol.— 1983.— 86.— P. 403—413.
7. Braquet P., Paubert-Braquet M., Vargafting B. Platelet-activating factor: a potential mediator of shock // Advances in Prostaglandin, Tromboxane and Leukotriene Res.— Vol. 17.— New York, 1987.— P. 818—825.
8. Bruijnzeel P. L., Kok P. T. M., Hamelink M. L. et al. Platelet-activating factor induced leukotriene C₄ synthesis by purified human eosinophils // Prostaglandins.— 1987.— 34.— P. 205—214.
9. Feuerstein G., Siren A. L. Platelet-activating factor and shock // Progr. Biochem. Pharmacol.— 1988.— 22.— P. 181—190.
10. Fulghum T. G., DiMarco I. P., Supple E. W. Effect of prostacyclin on vascular capacity in the dogs // J. Clin. Invest.— 1985.— 76.— P. 999—1006.
11. Kenzora J. L., Perez J. E., Bergman S. R. et al. Effect of acetyl glyceryl ether of phosphorylcholine (PAF) on ventricular preload afterload and contractility in dogs // Ibid.— 1984.— 74.— P. 1193—1203.
12. Lefer A. M. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock // Fed. Proc.— 1985.— 44.— P. 275—280.
13. Mullane R. M. Eicosanoids in myocardial ischemia/reperfusion injury // Advances in Inflammation Res.— Vol. 12.— New York, 1988.— P. 191—214.
14. Otamiri T. A. Influence of Quinacrine on plasma malondialdehyde after small intestinal ischemia and reperfusion // Circul. Shock.— 1988.— 24.— P. 63—69.
15. Otsuka A., Masugi F., Ogihara T. et al. Hypotensive mechanism of acetyl glyceryl ether phosphorylcholine (AGEPC) on free fatty acids, diacylglycerols, polyphosphoinositides and blood flow in the gerbil brain: inhibition of ischemia-reperfusion cerebral injury // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1987.— 149.— P. 580—587.
16. Panetta T., Marchaselli V. L., Braquet P. et al. Effect of a platelet-activating factor antagonist (BN 52021) on free fatty acids, diacylglycerols, polyphosphoinositides and blood flow in the gerbil brain: inhibition of ischemia-reperfusion cerebral injury // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1987.— 149.— P. 580—587.
17. Piper P. J., Stewart A. G. Coronary vasoconstriction in rat isolated perfused heart induced by platelet-activating factor is mediated by leukotriene // Brit. J. Pharmacol.— 1986.— 88.— P. 505—605.
18. Stahl G. L., Terashita Z. I., Lefer A. M. Role of platelet-activating factor in propagation of cardiac damage during myocardial ischemia // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1987.— 244.— P. 898—904.
19. Stewart A. G., Piper P. J. Platelet-activating factor in the cardiovascular system: involvement in cardiac anaphylaxis // Progr. Biochem. Pharmacol.— 1986.— 22.— P. 132—140.
20. Sybertz E. J., Watkins R. W., Baum T. et al. Cardiac, coronary and peripheral vascular effects of acetyl glyceryl phosphorylcholine in the anesthetized dogs // J. Pharmacol. and Exp. Ther.— 1985.— 232.— P. 156—162.
21. Versprille A., Jansen J. R. C. Mean system filling pressure as a characteristic pressure for venous return // Pflug. Arch.— 1985.— 405.— P. 226—233.
22. Zweier I. L., Flaherty J. T., Weisfeld M. L. Direct measurement of free radical generation following reperfusion of ischemic myocardium // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.— 1987.— 84.— P. 1404—1407.

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

Материал поступил
в редакцию 26.03.89

Основные закономерности развития недостаточности лимфообращения в сердце

Важная роль лимфатической системы в поддержании гомеостаза определяется многообразием и сложностью ее функций в организме. Как один из компонентов системы микроциркуляции внутриорганные лимфатические русла дренируют интерстиций, «специализируясь» на элиминировании грубодисперсных субстанций [11, 12]. Резорбируя часть воды и белки, фильтрующиеся из крови, лимфатическая система регулирует состав и объем внутритканевой среды [18]. Любые нарушения микрогемодинамики и проницаемости гистогематического барьера (ГГБ) изменяют и процессы лимфообращения [15]. Застой лимфы обуславливает циркуляторную гипоксию и накопление в ткани продуктов нарушенного метаболизма, оказывая гистотоксическое и склерогенное воздействие [2, 10]. Интракоронарное введение интактным животным лимфы из ишемизированного сердца вызывает тяжелые аритмии [16, 17].

В сердце перестройка лимфатического русла (ЛР) наиболее значительна при длительно текущих патологических процессах, например, при рецидивирующей коронарной недостаточности, атеросклеротическом коронарокардиосклерозе, ревматизме [5, 8, 9, 13]. Однако механизмы, определяющие эту перестройку, изучены недостаточно. В связи с этим основную цель настоящего исследования составил морфофункциональный анализ патологических и адаптационных изменений ЛР сердца, отражающих общие закономерности развития хронического застоя лимфы в этом органе.

Методика

Исследования выполнены на 56 кроликах массой 2,5—3,5 кг. Проведено 8 серий опытов (по 7 наблюдений в каждой серии). Острую коронарную недостаточность воспроизводили однократным внутривенным введением вазопрессина (0,2 Е/кг) под ЭКГ-контролем, рецидивирующую — введением этого же препарата (та же доза) в течение 30 сут. Однократная физическая нагрузка достигалась плаванием животных в течение 15—20 мин при комнатной температуре. Дислиппротеидемии (ДЛП) и алиментарный атеросклероз вызывали включением в диету холестерина (0,25 г/кг) каждые сутки на протяжении 2, 8 и 16 нед. Комплексное влияние ДЛП и коронарной недостаточности изучали на животных, в течение 8 нед получавших эту же диету, на фоне которой им в последний месяц эксперимента каждые сутки инъецировали вазопрессин в указанной выше дозе. Обратимость изменений, происходящих в ЛР сердца, изучали на кроликах, в течение 16 нед получавших холестерин и затем исследовавшихся через такой же промежуток времени после отмены атерогенной диеты. Контрольную группу составили 7 интактных животных.

Всех кроликов умерщвляли под наркозом (этаминал натрия, 30 мг/кг). Сразу же после извлечения сердца из грудной клетки различные участки лимфатической сети маркировали изотоническим раствором черной туши, приготовленным на 4 %-ном параформе. Прицельно вырезанные образцы ткани затем фиксировали 1 %-ным раствором OsO_4 , обезжизивали и заключали в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы получали на приборе LKB-8800, контрастировали солями тяжелых металлов и исследовали на электронном микроскопе УЭМБ-100 К. Помимо этого ЛР сердца инъецировали берлинской лазурью, приготовленной на хлороформе (1:100), и изучали стереоангioskopически на просветленных препаратах, а также на полутонких срезах, окрашенных метиленовым синим и основным фуксином, и электронно-микроскопически на прицельно вырезанных участках.

Результаты и их обсуждение

Морфофункциональный анализ перестройки ЛР сердца при формировании хронического застоя лимфы позволил, независимо от обусловивших его причин, выделить следующие фазы этого процесса: фазу компенсаторной гиперфункции, фазу обратимых патологических изменений, фазу закрепления неадекватности лимфооттока и фазу хронической лимфоциркуляторной недостаточности.

Фаза компенсаторной гиперфункции ЛР сердца развивается в ответ на повышение внутритканевого давления, обусловленное избыточной фильтрацией жидкости из микрогемоциркуляторного русла (МГЦР) в интерстиций. Миокардиальные корни ЛР сердца топически

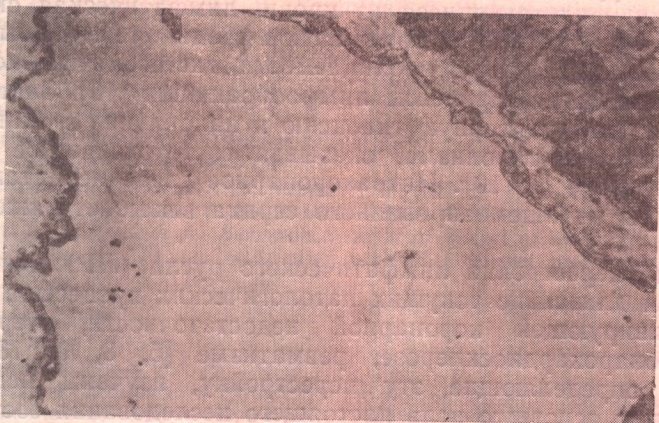


Рис. 1. Интрамиокардиальный лимфатический капилляр кролика при острой коронарной недостаточности: отек перикапиллярной зоны и дилатация просвета капилляра. $\times 7000$.

совмещены с веноулярным сегментом МГЦР [7]. В физиологических условиях стенки кровеносных посткапилляров и веноулярных синусов миокарда характеризуются наиболее высокой проницаемостью для белков плазмы, что связано со структурно-функциональными особенностями их эндотелия и межэндотелиальных стыков [1, 4]. Обусловленные этим локальные колебания онкотического давления в интерстиции при изменениях гидратации последнего создают локальные градиенты, ориентирующие свободную жидкость в направлении к зонам реабсорбции. Накопление ее в периваскулярных пространствах резорбирующих лимфатических капилляров миокарда приводит к напряжению их стропных филаментов и раскрытию межэндотелиальных стыков. Это способствует максимальному заполнению лимфатической сети, все элементы которой равномерно дилатируются. В их эндотелиальных клетках активируется микропиноцитоз, отмечается повышение или снижение электронной плотности цитоплазматического матрикса. Проницаемость межэндотелиальных стыков лимфатических посткапилляров и мелких отводящих сосудов также возрастает. В результате избыток воды, поступившей из интерстиция в лимфатическую сеть, отфильтровывается за ее пределы, что, облегчая процесс образования лимфы, предупреждает вышележащие отделы ЛР сердца от механического перенапряжения [14].

Резорбция и отведение из интерстиция осмотически активных субстанций обеспечивают восстановление гемолимфатического равновесия в миокарде до уровня, соответствующего изменившемуся режиму его работы. Если этого не происходит, начинается патологическая перестройка ЛР сердца. Комплекс патологических и адаптационных изменений, формирующихся в различных структурно-функциональных звеньях лимфатической сети сердца на ранних этапах его поражения, соответствует *фазе обратимых патологических изменений*. В наших ис-

следованиях подобные сдвиги отмечаются в условиях острой коронарной недостаточности и 2-недельной ДЛП.

Каждая из моделировавшихся патологических ситуаций характеризуется нарушением транспортно-трофических процессов в миокарде, определяемых транзитными расстройствами микрогемодинамики, проницаемости ГГБ, интермедиарного обмена и гемолимфатического равновесия [3, 6]. При этом интерстиций миокарда подвергается неравномерно выраженному отеку, обуславливающему функциональную перегрузку соответствующих участков лимфатической сети. В перичеллюлярных и периваскулярных пространствах накапливаются продукты тканевого дисметаболизма, появляются мембранные комплексы и органеллы поврежденных клеток. Под влиянием экстравазальной компрессии и возросшего внутрисосудистого давления стенки микрососудов растягиваются и истончаются, а контуры их просветов усложняются (рис. 1). Микропиноцитоз в основной массе эндотелиальных клеток заметно активируется, однако заполнение корней лимфатической сети осуществляется главным образом через межэндотелиальные стыки, значительная часть которых широко открывается в результате напряжения стропных филаментов. Колебания электронной плотности цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов по сравнению с контролем усиливаются. В некоторых клетках обнаруживаются деструктивные изменения, характеризующиеся чрезмерным набуханием митохондрий с гомогенизацией и фрагментацией крист, повреждениями мембраны канальцев эндоплазматического ретикулума и элементов пластинчатого комплекса, лизисом рибосом, отеком ядра с конденсацией гетерохроматина. Все элементы субэпикардиальной лимфатической сети дилатируются, а зоны расположения клапанных структур мелких лимфатических сосудов приобретают вид регулярно расположенных перетяжек. Как и при физиологической гиперфункции ЛР сердца, проницаемость межэндотелиальных стыков его отводящих лимфу отделов повышается. Описанные изменения имеют обратимый характер.

При продолжающемся действии факторов, нарушающих гемолимфатическое равновесие, морфофункциональная перестройка ЛР сердца вступает в *фазу закрепления неадекватности лимфооттока*. Так, к концу 2-го месяца экспериментальной ДЛП комплекс адаптационных и обратимых патологических изменений ЛР сердца дополняется достоверными признаками недостаточности лимфообращения. Межуточный отек усиливается, несмотря на систематически встречающиеся раскрытые стыки резорбирующих интерстициальную жидкость лимфатических капилляров. В периваскулярных зонах накапливаются рыхлые аморфно-фибриллярные массы и волокнистые элементы стромы, постепенно превращаясь во все более существенное препятствие для поступления грубодисперсных субстанций из интерстиция в корни лимфатической сети. Контуры просветов одних лимфатических капилляров расширены, других — деформированы, толщина их стенки неравномерная. Часть межэндотелиальных стыков зияет, их стропные филаменты напряжены. Наряду с умеренной гиперплазией и гипертрофией органелл эндотелиоцитов наблюдаются чрезмерное набухание митохондрий с явлениями кристоллиза, уменьшением содержания цитогранул, локальные повреждения мембран канальцевых структур.

В субэпикардиальном отделе лимфатической сети отмечаются признаки пролиферации капилляров. Из отводящих лимфатических сосудов I—II порядков нередко исходят слепо заканчивающиеся отростки новообразующихся и растущих капилляров с булавовидными либо заостренными окончаниями. Неравномерную дилатацию лимфатической сети дополняет ее деформация. Некоторые сосуды трансформируются в цепочки овоидноподобных элементов различного размера, разграниченные узкими перетяжками. Контуры крупных лимфатических сосудов становятся неровными и как бы шероховатыми. Отмечаются явления периваскулярного отека и склероза (рис. 2). На всем протяжении

внутриорганного лимфатического русла появляются межэндотелиальные стыки усложненной конфигурации с хорошо выраженными пятнами облитерации. На уровне крупных отводящих лимфу сосудов они часто трансформируются в зоны окклюзии.

Во время фазы закрепления неадекватности лимфооттока устанавливается преобладание патологических изменений над адаптационными, что возрастающе ограничивает функциональные возможности



Рис. 2. Субэпикардиальный лимфатический сосуд кролика при 2-месячной гиперхолестеринемии: периваскулярный отек с явлениями склероза и деформацией стенки сосуда, в просвете видны частички туши. $\times 7500$.

ЛР сердца. Несостоятельность лимфатического дренажа ткани приобретает устойчивый характер и эта фаза постепенно переходит в следующую — *фазу хронической лимфоциркуляторной недостаточности*, характерную для сформировавшегося патологического процесса. В наших наблюдениях такие изменения отмечались на 16-й неделе гиперхолестеринемии либо при ее сочетании с рецидивирующей коронарной недостаточностью.

Нарушения, определяющие хроническую лимфоциркуляторную недостаточность, включают факторы, вторично стимулирующие патологическую перестройку ЛР сердца, причем их роль постепенно возрастает. Это сообщает данному процессу определенную способность к самостимулированию. Тонкофибриллярные структуры, аморфные субстанции и клеточный детрит, накапливаясь в интерстиции, широкой каймой окружают миокардиальные корни лимфатической сети, изолируя их от окружающей ткани. Одни межэндотелиальные стыки лимфатических капилляров постоянно зияют, другие, напротив, фиксированы в закрытом положении, причем в некоторых из них появляются пятна облитерации (рис. 3, а). Относительно равномерная толщина растянутой и истонченной капиллярной стенки иногда нарушается выступами, содержащими митохондрии, лизосомы, скопления РПН-гранул. Колебания электронной плотности цитоплазматического матрикса эндотелиоцитов выраженнее, чем в ранее описанных наблюдениях. Иногда прогрессирующий отек или пикнотическое уплотнение приводят к деструкции эндотелиоцитов с образованием микродефектов в сосудистой стенке. В результате, с одной стороны, страдает резорбция воды и грубодисперсных продуктов нарушенного тканевого обмена, концентрирующихся в интерстиции, с другой, — часть жидкости, резорбированной корнями ЛР сердца, вновь вытесняется во внутритканевую среду во время систолического сжатия его поврежденных элементов.

Субэпикардиальная лимфатическая сеть подвергается хронической дилатации, что сопровождается ее стойкой деформацией. В местах слияния капилляров обнаруживаются лакунообразные расширения. Предклапанные участки отводящих лимфу сосудов приобретают мешковидную форму и зубчатые контуры. В некоторых из них формируются варикозные выбухания. Иногда межклапанные сегменты посткапилля-

ров
кла
ляя
раз
тера
ным

Рис. 3
ращен
а — ин
рующей
станций
нию ил
 $\times 10\ 500$
стерине
эпикард

воды
ления
бо ра
огран
функ

ров и мелких сосудов растягиваются вместе с участками, содержащими клапаны, обуславливая дисфункцию их клапанного аппарата и усугубляя застой лимфы в таких зонах.

Конфигурация межэндотелиальных стыков лимфатических сосудов различного калибра усложняется, а расположенные здесь пятна облитерации расширяются (рис. 3, б). Однако параллельно с адаптационным укреплением сосудистой стенки нарушается отфильтровывание



Рис. 3. Лимфатическое русло сердца кролика при хроническом нарушении лимфообращения:

а — интрамиокардиальный лимфатический капилляр (сочетание гиперхолестеринемии и рецидивирующей коронарной недостаточности приводит к отеку, накоплению аморфно-фибриллярных субстанций, склерозированию перикапиллярной зоны, микроклизматозу, набуханию митохондрий, значению или укреплению пятнами облитерации межэндотелиальных стыков — указаны стрелками), $\times 10\,500$; б — фрагмент стенки субэпикардиального лимфатического сосуда (16-недельная гиперхолестеринемия приводит к ограничению проходимости межэндотелиального стыка). $\times 20\,000$; в — субэпикардиальный лимфатический сосуд в норме. $\times 19\,000$.

воды и страдает лимфообразование. Повышение интраваскулярного давления и периваскулярный склероз сдавливают капилляры и сосуды либо растягивают их стенки, сообщая им грубую складчатость, что и ограничивает функциональную лабильность, емкость и транспортную функцию ЛР сердца.

Хронический застой лимфы стимулирует новообразование и рост лимфатических капилляров, отмечаемый не только в периферических отделах субэпикардиальной сети, но и в отводящих лимфу сосудах. Зоны активной пролиферации капилляров чередуются с участками за-пустевания и редукции лимфатической сети (рис. 4). Связанное с этим перераспределение нагрузки в ЛР сердца еще более усугубляет не-равномерность его перестройки.

Изменения ЛР сердца в различных экспериментах имели однона-правленный характер, отличаясь, главным образом, темпами своего раз-вития. Так, при рецидивирующей коронарной недостаточности, вос-производившейся в течение 1 мес, они значительно выраженнее, чем

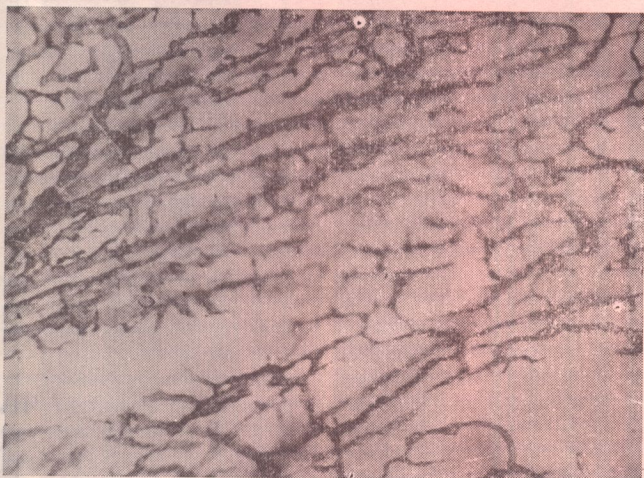


Рис. 4. Субэпикардиаль-ная лимфатическая сеть кролика с 4-месячной ги-перхолестеринемией: ди-латация, деформация, но-вообразование и редук-ция элементов сети. $\times 32$.

при 2-месячной ДЛП, уступая, однако, по своей глубине отмечавшейся к 4-му месяцу гиперхолестеринемии. В то же время перестройка ЛР сердца в двухмесячном эксперименте по моделированию ишемической болезни сердца превосходила развивающуюся за вдвое более длитель-ный период «чистой» ДЛП.

При исследовании ЛР сердца через 4 мес после отмены атероген-ной диеты, продолжавшейся в течение такого же периода, оказалось, что изменения, обусловленные застоем лимфы, восстанавливаются неполностью. В первую очередь это относится к явлениям периваску-лярного склероза, неравномерной дилатации и деформации лимфати-ческих сосудов, перестройке их клапанного аппарата, а также к «пере-планировке» общей архитектоники лимфатической сети в связи с ги-пертрофией или редукцией ее различных участков.

Таким образом, результаты выполненных исследований и сведения, имеющиеся в литературе, свидетельствуют о том, что недо-статочность лимфообращения в сердце формируется на основе стерео-типных изменений, выраженность которых определяется интенсив-ностью и продолжительностью воздействий, оказываемых на ЛР серд-ца. При этом исходная адаптационная реакция в ответ на нарушение гемолимфатического равновесия постепенно отодвигается на второй план все более глубокими патологическими изменениями различных элементов лимфатической сети. Морфогенез хронической недостаточ-ности лимфообращения в сердце характеризуется закономерной сменой последовательно формирующихся фаз.

Компенсаторная гиперфункция ЛР сердца, возникая в ответ на нарастающую гидратацию интерстиция, включает комплекс явлений, оптимизирующих работу дренажных механизмов. В результате улуч-шается заполнение корней, увеличиваются емкость и пропускная спо-собность лимфатической сети, облегчается образование лимфы. Уча-щение сердечного ритма повышает скорость ее оттока, так как сокра-щение миокарда является главной движущей силой внутриорганного

лимфотока в связи с тем, что в стенках лимфатических сосудов сердца нет гладкомышечных клеток [5].

В фазу обратимых патологических изменений появляются признаки неадекватности дренажа ткани, которые наслаиваются на компенсаторно-приспособительную реакцию ЛР сердца. При этом отмечается неравномерный отек интерстиция миокарда, который сохраняется, несмотря на зияние части межэндотелиальных стыков корней лимфатической сети. Под воздействием периваскулярного отека и избытка резорбируемой жидкости элементы лимфатической сети подвергаются неравномерной дилатации, а в эндотелиоцитах наряду с компенсаторно-приспособительными процессами возникают поверхностные деструктивные изменения.

Следующая фаза, фаза закрепления неадекватности лимфооттока, представляет собой сложный комплекс адаптационных и патологических изменений с доминированием последних. Она развивается на фоне персистирующей циркуляторной гипоксии, обусловленной гемодинамическими нарушениями, мембранозным и лимфогенным отеком и явлениями диффузного кардиосклероза. Ее характеризуют адаптационная и деструктивная перестройка эндотелиоцитов, накопление в интерстиции грубодисперсных метаболитов, клеточного детрита и аморфно-фибриллярных масс, ограничение лабильности межэндотелиальных стыков на всех уровнях лимфатической сети, деформация ее элементов и инициация роста лимфатических капилляров. Вследствие этого возрастающе ограничивается резорбция жидкости из интерстиция в лимфатическую сеть, страдают процессы образования и эвакуации лимфы.

В фазу хронической неадекватности лимфооттока некоторые изменения становятся вторичными стимуляторами патологического процесса. Периваскулярный склероз затрудняет поступление жидкости в резорбирующие ее капилляры, уменьшает емкость различных элементов лимфатической сети и ограничивает подвижность их стенок. Вследствие постоянного зияния части межэндотелиальных стыков и сквозных дефектов в стенках микрососудов резорбируемая ими жидкость выжимается не только в вышележащие отделы, но и обратно в интерстиций. Компенсаторное укрепление межэндотелиальных стыков со снижением проницаемости сосудистой стенки ограничивает отфильтровывание наружу воды, необходимое для образования лимфы и снятия перегрузки вышележащих отделов, вызванной ее избытком [14]. В результате дилатация и деформация лимфатической сети прогрессируют. Неравномерность ее перестройки усугубляется недостаточностью клапанного аппарата лимфатических сосудов, а также ростом и редукцией лимфатических капилляров.

A. S. Gavrish, S. A. Kravets

BASIC REGULARITIES OF THE LYMPH FLOW INSUFFICIENCY DEVELOPMENT IN THE HEART

63 adult rabbits were used to simulate single physical exercise, acute and relapsing coronary insufficiency, alimentary atherosclerosis and to study adaptive and pathologic changes in the lymphatic channel (LC) of the heart. LC of the heart in animals with alimentary atherosclerosis after cholesterol exclusion from their diet was studied to determine reversibility of these changes. LC of the heart was injected by differently coloured masses and was investigated by the stereoangioscopic method on clarified preparations, on semithin sections and by the electron-microscopic method. Changes in different elements of a lymphatic net were of the stereotype character, as a whole. Morphofunctional reactions determining the development of the chronic insufficiency of the lymph flow in the heart form as successively following phases which change both due to exposition of the pathological process-initiated effect and due to certain endogenic factors arising during arrangement of LC of the heart.

N. D. Strazhesko Research Institute of Cardiology,
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Выренков Ю. Е., Соболева Э. Л., Беклемишев М. А. Морфологические особенности гемо- и лимфомикроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии и эмбриологии.— 1981.— № 5.— С. 30—38.
2. Гавриш А. С. Морфологические изменения в сердце при нарушении лимфооттока // Cor et vasa.— 1981.— № 5.— С. 266—274.
3. Гавриш А. С. Морфология миокарда при острой коронарной недостаточности гипервазопрессинемического генеза // Врачеб. дело.— 1984.— № 22.— С. 36—38.
4. Гавриш А. С. Структурно-функциональные особенности различных звеньев микроциркуляторного русла миокарда // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1986.— № 6.— С. 13—21.
5. Гавриш А. С. Некоторые особенности строения лимфатического русла и морфофункциональные основы его недостаточности // Там же.— 1989.— № 1.— С. 45—53.
6. Гавриш А. С., Воробьева Е. А. Морфофункциональный анализ нарушений микроциркуляции в миокарде при дислиппротеидемии и алиментарном атеросклерозе // Врачеб. дело.— 1986.— № 1.— С. 22—25.
7. Гавриш А. С., Пауков В. Е. Структура и транспортно-трофическое обеспечение функции интегральной единицы ткани миокарда — кордиона // Вестн. АМН СССР.— 1988.— № 10.— С. 31—39.
8. Зербино Д. Д. Общая патология лимфатической системы // Киев : Здоров'я, 1974.— С. 160.
9. Ильинский С. П. Кардиопатология // Рига : Зинатне, 1986.— 167 с.
10. Колчинская А. З. О классификации гипоксических состояний // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1981.— № 4.— С. 3—10.
11. Куприянов В. В., Бородин Ю. И., Караганов Я. Л., Выренков Ю. Е. Микролимфология.— М. : Медицина, 1983.— С. 288.
12. Левиц Ю. М. Практическая лимфология.— Баку : Маариф.— 1982.— 302 с.
13. Мульдияров П. Я. Субмикроскопическая патоморфология ревмокардита.— М. : Медицина.— 1979.— 214 с.
14. Casteuholz A. Strueturbild und Wizkuugsweise der initialen lymphbahu // Z. Lymphol.— 1984.— Bd. 8, N 2.— S. 55—64.
15. Johnston M. G. Studies of the effect of chemical mediators and their inhibitors on lymphatic vessels // J. Physiol. (Gr. Brit.).— 1980.— 308.— P. 122.
16. Solti F., Jellinek H., Gloviczki L., Sebestyen M. Лимфатическая кардиомиопатия (сердечный лимфостаз в патогенезе аритмий) // Cor et vasa.— 1982.— N 4.— S. 261—268.
17. Szlavay L., Adams D. F., Hollenberg N. K., Abrams H. L. Cardiac lymph and lymphatics in normal and infarcted myocardium // Amer. Heart J.— 1980.— 100, N 3.— P. 323—331.
18. Wiederhielm C. A. Blood-lymph transport mechanisms // Recent Adv. Basic Microcirc. Res. Part 1 (Basel).— 1977.— P. 477—482.

Киев. науч.-исслед. ин-т
кардиологии им. акад. Н. Д. Стражеско
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 27.12.89

УДК 612.53—612.44

В. И. Соболев, Н. Т. Лапенко

Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе

Известно, что у гомойотермных организмов холододовая адаптация так называемого long-term-типа, а также экспериментальный гипертиреоз сопровождаются развитием гиперметаболизма (повышенного уровня основного обмена) и тахикардии [1—3, 9]. Природа этих феноменов до конца не выяснена [2, 7, 11]. В принципе, происхождение тахикардии и гиперметаболизма может быть связано, по крайней мере, с одной из двух групп механизмов: выходом в циркуляторную систему при адаптации к холоду и гипертиреозе некоего регуляторного фактора (биологически активных веществ) или изменениями стационарного характера, наступающими непосредственно в калоригенно активных тканях и сердце (например, структурными изменениями, активацией ферментов и др.). Следовательно, можно говорить о гуморальной и негу-

моральной природе названных феноменов. Количественная оценка вклада каждого из этих механизмов в генез гиперметаболизма и тахикардии остается неясной [2, 5, 6, 8, 9].

Цель нашей работы — определение с помощью метода перекрестного кровообращения вклада гуморальных и негуморальных компонентов в происхождение гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе.

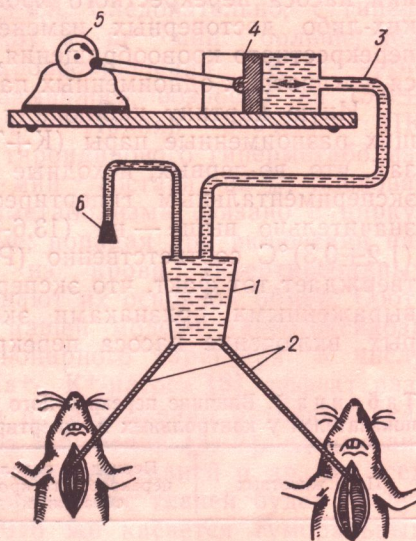
Методика

Эксперименты проведены на 60 взрослых белых крысах массой 250—300 г. Все животные были разделены на три группы по 20 крыс в каждой. Животных первой группы в течение 4 нед содержали в индивидуальных клетках при температуре 5 °С (адаптированные к холоду — АХ). У крыс второй группы экспериментальный гипертиреоз вызывали подкожным введением в течение 6 сут трийодтиронина (60 мкг/кг) — «гипертиреоидная» группа (T_3). Показателем развития гипертиреоза служила ректальная температура (РТ), которая к окончанию подготовительного периода повышалась на $(1,5 \pm 0,1)$ °С. Животные третьей группы служили контролем (К) и содержались вместе с крысами второй группы в условиях вивария.

Перед началом эксперимента из животных всех трех групп подбирали пары с таким расчетом, чтобы разница в массе между крысами каждой пары не превышала 10 г. Таким способом для опытов с перекрестным кровообращением были отобраны 30 пар, из которых составили пять подгрупп по шесть пар в каждой: 1-я — контроль — контроль (К+К); 2-я — контроль — гипертиреоз (К+ T_3); 3-я — гипертиреоз — гипертиреоз (T_3 + T_3); 4-я — контроль — адаптация (К+АХ); 5-я — адаптация — адаптация (АХ+АХ).

Схема устройства аппарата перекрестного кровообращения:

1 — смешительная камера, 2 — венозные катетеры, 3 — катетер трансмиссии, 4 — насос, 5 — электродвигатель, 6 — приспособление для проведения инфузии изучаемых препаратов.



Ход эксперимента был следующим: двух крыс, называемых в дальнейшем первыми или вторыми членами пары, помещали на 1 ч в термостат при температуре 30 °С. Затем каждой из них вводили этаминал натрия (50 мг/кг внутривенно). После обездвиживания животных фиксировали к станку в положении на спине параллельно друг другу. У каждой крысы с левой стороны шеи подготавливали операционное поле и латеральное средней линии шеи делали разрез длиной 2,5—3 см. Тупым способом разъединяли грудинно-подъязычную мышцу и выделяли внутреннюю яремную вену. С помощью специального приспособления ее надрезали и через разрез вводили гибкий полиэтиленовый катетер, предварительно заполненный гепаринизированным физиологическим раствором. Поскольку диаметр катетера был меньше внутреннего диаметра вены, то отток крови по вене не прекращался. Катетеры подсоединяли к системе перекрестного кровообращения (рисунки). Скорость смешивания крови 10 мл/мин.

У животных всех трех групп (30 пар) исследовали частоту сердечных сокращений (ЧСС, методом ЭКГ), потребление кислорода (ПК, с помощью электронного газоанализатора) и РТ. Эксперименты проводили в термостате при температуре 30 °С.

Каждый эксперимент был разделен на два периода. В первый период (15 мин) изучаемые показатели регистрировали трижды с интервалом 5 мин (период до начала перекрестного кровообращения). Во второй период (15 мин) ПК, ЧСС и РТ изучали на фоне перекрестного кровообращения (период перекрестного кровообращения). В дальнейшем экспериментальные данные усредняли и сравнивали значения исследуемых показателей, полученные в разные периоды опыта. Цифровой материал обрабатывали статистически.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы изучали природу гиперметаболизма и тахикардии при экспериментальном гипертиреозе. С этой целью использовали животных контрольной и «гипертиреоидной» групп, из которых составляли 3 типа пар: $K+K$, $K+T_3$ и T_3+T_3 . Как видно из табл. 1, исходные значения ПК, РТ и ЧСС у животных контрольной группы, образующих одноименные пары — $K+K$, были одинаковыми. Включение насоса перекрестного кровообращения не приводило к изменениям изучаемых показателей. Так, ПК крысами контрольной группы ($K+K$) в период до начала перекрестного кровообращения составляло $(20,4 \pm 1,5)$ для первых членов пары и $(20,9 \pm 1,3)$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ — для вторых. После включения насоса оно статистически достоверно не изменялось (см. табл. 1). Включение системы перекрестного кровообращения не влияло и на другие показатели у крыс одноименных пар группы $K+K$ — РТ и ЧСС (см. табл. 1).

При исследовании одноименных пар, составленных из крыс с экспериментальным гипертиреозом (T_3+T_3), оказалось, что при включении насоса перекрестного кровообращения также не происходило каких-либо достоверных изменений изучаемых показателей. Эффект перекрестного кровообращения, как и следовало ожидать, не проявлялся у животных одноименных пар ($K+K$ и T_3+T_3).

Иную картину наблюдали при исследовании животных, образующих разноименные пары ($K+T_3$). Анализ цифрового материала показал, что, во-первых, исходные значения ПК, ЧСС и РТ у животных с экспериментальным гипертиреозом (второй член пары $K+T_3$) были значительно выше — на $(13,6 \pm 1,5)$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹, (93 ± 13) мин⁻¹ и $(1,2 \pm 0,3)^\circ\text{C}$ соответственно ($P < 0,05$, см. табл. 1). Это еще раз подтверждает тот факт, что эксперименты были выполнены на животных с выраженными признаками экспериментального гипертиреоза; во-вторых, включение насоса перекрестного кровообращения не оказывало

Таблица 1. Влияние перекрестного кровообращения на значения некоторых показателей у контрольных и гипертиреоидных крыс

Пара животных	Период до начала перекрестного кровообращения	Период перекрестного кровообращения	Различия по сравнению с исходным значением
Потребление кислорода, мл·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹			
Контроль	$20,4 \pm 1,5$	$21,8 \pm 1,1$	$+1,4 \pm 1,9^*$
Контроль	$20,9 \pm 1,3$	$22,8 \pm 0,8$	$+1,9 \pm 1,5^*$
Контроль	$20,0 \pm 0,8$	$23,0 \pm 0,6$	$+3,0 \pm 1,0^{**}$
Гипертиреоз	$33,6 \pm 1,3$	$34,2 \pm 0,8$	$+0,6 \pm 1,5^*$
Гипертиреоз	$34,0 \pm 1,0$	$33,4 \pm 1,1$	$-0,6 \pm 1,5^*$
Гипертиреоз	$33,8 \pm 0,9$	$34,2 \pm 0,9$	$+0,4 \pm 1,3^*$
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹			
Контроль	423 ± 10	431 ± 8	$+8 \pm 13^*$
Контроль	430 ± 11	441 ± 10	$+11 \pm 15^*$
Контроль	422 ± 9	462 ± 10	$+40 \pm 13^{**}$
Гипертиреоз	515 ± 9	522 ± 12	$+7 \pm 15^*$
Гипертиреоз	550 ± 11	542 ± 10	$-8 \pm 15^*$
Гипертиреоз	543 ± 9	539 ± 6	$-4 \pm 11^*$
Ректальная температура, $^\circ\text{C}$			
Контроль	$37,5 \pm 0,2$	$37,4 \pm 0,3$	$-0,1 \pm 0,4^*$
Контроль	$37,4 \pm 0,2$	$37,2 \pm 0,2$	$-0,2 \pm 0,3^*$
Контроль	$37,5 \pm 0,2$	$37,3 \pm 0,2$	$-0,2 \pm 0,3^*$
Гипертиреоз	$38,7 \pm 0,1$	$38,8 \pm 0,1$	$+0,1 \pm 0,1^*$
Гипертиреоз	$39,0 \pm 0,1$	$38,5 \pm 0,2$	$-0,5 \pm 0,2^{**}$
Гипертиреоз	$39,0 \pm 0,3$	$38,7 \pm 0,2$	$-0,3 \pm 0,4^*$

* $P > 0,05$; ** $P < 0,05$.

влияния на значения изучаемых показателей у гипертиреодных членов пары $K+T_3$ (см. табл. 1); в-третьих, если у гипертиреодного члена пары эффект перекрестного кровообращения не проявлялся, то у эутиреодного оно вызывало существенные изменения изучаемых показателей. Так, ПК у контрольных крыс, соединенных в пару с гипертиреодными, увеличивалось (см. табл. 1). Значительные изменения наблюдались и со стороны ЧСС, которая после включения насоса у эутиреодного члена пары $K+T_3$ увеличилась (см. табл. 1). Что же касается РТ, то при перекрестном кровообращении ее значение не изменялось. По-видимому, это связано с относительно коротким периодом эксперимента (15 мин). Таким образом, эффект перекрестного кровообращения проявлялся лишь у контрольных крыс, соединенных в пару с гипертиреодными животными.

Полученный цифровой материал позволяет рассчитать соотношение вклада гуморальных и негуморальных компонентов в генез тироидного гиперметаболизма и тахикардии. Как следует из табл. 1, в период до начала перекрестного кровообращения у гипертиреодных крыс ПК составляло $(33,6 \pm 1,3)$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ (пары $K+T_3$), а у эутиреодных (контрольные крысы) — $20,0 \pm 0,8$. Следовательно, у гипертиреодных крыс ПК было на $(13,6 \pm 1,5)$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ больше, чем у контрольных. При перекрестном кровообращении ПК у эутиреодных членов пары, как уже указывалось, возросло на $(3,0 \pm 1,0)$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ (см. табл. 1). Приняв значение ПК $13,6$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ за 100 % (уровень тироидного гиперметаболизма), получим, что значение $3,0$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹ составит 22 %. Следовательно, около 1/5 тироидного гиперметаболизма связано с циркулирующими в крови факторами, которые, попадая при включении насоса перекрестного кровообращения из крови гипертиреодных животных в кровь эутиреодных, повышают их основной обмен. Соответственно, 78 % гиперметаболизма в нашей модели тиреотоксикоза обусловлено действием факторов стационарного характера. К числу последних можно отнести активацию Na^+ , K^+ -насоса [8], эффект разобщения дыхания и фосфорилирования в калоригенно активных тканях [6], смену используемых субстратов окисления [3, 7], сдвиги активности ферментов [3], структурные изменения тканей и др. Во всех названных случаях единица массы калоригенных тканей будет продуцировать большее количество тепла. Что же касается гуморальных агентов, с которыми связано около 22 % тироидного гиперметаболизма, то таковыми могут являться катехоламины [4, 5, 11], а также биологически активные вещества типа термогенина бурой жировой ткани [12].

Подобный расчет можно провести и в отношении гипертиреодной тахикардии. Так, по данным табл. 1, выраженность тахикардии у животных с экспериментальным гипертиреозом составляла $(+93 \pm 13)$ мин⁻¹ (422 ± 9 — у контрольного и 515 ± 9 — у гипертиреодного членов пары). После включения насоса перекрестного кровообращения ЧСС у эутиреодных членов пары $K+T_3$ возросла на (40 ± 13) мин⁻¹. Приняв значение (93 ± 13) мин⁻¹ за 100 %, можно найти, что (40 ± 13) мин⁻¹ составляет 44 %. Другими словами, 44 % гипертиреодной тахикардии связано с влиянием циркулирующих в крови факторов оперативного действия. Попадая в кровь эутиреодных животных, эти гуморальные агенты в свою очередь вызывают увеличение ЧСС. Такими факторами оперативного действия, хотя, возможно, и не главными, могут выступать катехоламины [2, 5]. Около 56 % гипертиреодной тахикардии связано с факторами стационарного характера (например, изменением под влиянием тиреоидных гормонов проницаемости мембран пейсмекерных клеток сердца, функциональной активности ионных насосов и др. [1—3]).

На втором этапе работы изучали природу гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду. Напомним, что из животных кон-

трольной (К) и адаптированной к холоду (АХ) групп были составлены три группы пар: К+К, К+АХ и АХ+АХ. Анализ полученных результатов (табл. 2, 3) позволили сделать несколько выводов.

При включении насоса перекрестного кровообращения ПК у животных одноименных пар (АХ+АХ) статистически достоверно не изменялось ($+0,7 \dots +1,6$ мл·кг⁻¹·мин⁻¹, $P > 0,05$, см. табл. 2). Существенно не изменялась и ЧСС — ($+16 \pm 10$) мин⁻¹ для первого члена пары и (9 ± 12) — для второго ($P > 0,05$).

Таблица 2. Влияние перекрестного кровообращения на значения некоторых показателей у контрольных и адаптированных к холоду крыс

Пара животных	Период до начала перекрестного кровообращения	Период перекрестного кровообращения	Различие по сравнению с исходным значением
Потребление кислорода, мл·кг ⁻¹ ·мин ⁻¹			
Контроль	20,4±1,5	21,8±1,1	+1,4±1,9*
Контроль	20,9±1,3	22,8±0,8	+1,9±1,5*
Контроль	18,4±0,9	23,0±1,2	+4,6±1,5**
Адаптация	24,4±1,1	25,0±0,9	+0,6±1,4*
Адаптация	25,0±1,3	26,7±1,2	+1,7±1,8*
Адаптация	25,8±0,8	26,5±1,2	+0,7±1,4*
Частота сердечных сокращений, мин ⁻¹			
Контроль	423±10	431±8	+8±13*
Контроль	430±11	441±10	+11±15*
Контроль	392±6	418±7	+26±9**
Адаптация	432±8	443±6	+11±10**
Адаптация	411±5	427±8	+16±10*
Адаптация	422±9	431±8	+9±12*
Ректальная температура, °С			
Контроль	37,5±0,2	37,4±0,3	-0,1±0,4*
Контроль	37,4±0,2	37,2±0,2	-0,2±0,3*
Контроль	37,5±0,1	37,3±0,1	-0,2±0,1*
Адаптация	38,0±0,1	37,7±0,2	-0,3±0,2*
Адаптация	37,8±0,2	37,9±0,1	+0,1±0,2*
Адаптация	37,7±0,3	37,7±0,1	0±0,3*

* $P > 0,05$; ** $P < 0,05$

Таблица 3. Доля вклада гуморального и негуморального компонентов в генез гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе, % общего вклада

Состояние	Гиперметаболизм		Тахикардия	
	Гуморальный компонент	Негуморальный компонент	Гуморальный компонент	Негуморальный компонент
Гипертиреоз	22	78	44	56
Адаптация к холоду	77	23	65	35

Иные результаты получены в опытах на животных комбинированных пар (К+АХ). Из табл. 2 видно, что значения ПК и ЧСС у крыс, адаптированных к холоду, соединенных в пары с контрольными животными, были достоверно выше; была выше также и РТ. Так, значения названных показателей у адаптированных крыс были на ($6,0 \pm 1,4$) мл·кг⁻¹·мин⁻¹, (40 ± 10) мин⁻¹ и ($0,5 \pm 0,2$) °С соответственно выше ($P < 0,05$). Через 15 мин после начала перекрестного кровообращения у адаптированных животных РТ, ЧСС и ПК практически не изменились. Однако у контрольных животных включение насоса перекрестного кровообращения приводило к выраженным изменениям ПК

и ЧСС. Действительно, после смешивания крови адаптированных и контрольных крыс (пары К+АХ) у контрольных ЧСС возрастала. Аналогичным образом изменялось и ПК (см. табл. 2).

Таким образом, при перекрестном кровообращении изменения выявляются только у крыс контрольной группы, составляющих комбинированные пары с животными, адаптированными к холоду. Этот факт свидетельствует о том, что в крови крыс, адаптированных к холоду, имеются гуморальные факторы, поступление которых в организм неадаптированных животных при перекрестном кровообращении вызывает изменение энергетического обмена и ЧСС.

Используя цифровой материал, приведенный в табл. 2, можно рассчитать соотношение гуморальных и негуморальных компонентов в генезе гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду. Так, при адаптации к холоду относительный вклад гуморального компонента в феномен повышения основного обмена составляет 77 %, а адаптационной тахикардии — 65 %. По-видимому, при адаптации к холоду в циркуляторной системе имеется более широкий спектр биологически активных веществ, вызывающих повышение основного обмена и тахикардию, чем при гипертиреозе.

Таким образом, происхождение гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе имеет сложную природу, включающую гуморальные и негуморальные компоненты.

V. I. Sobolev, N. T. Lapenko

THE NATURE OF HYPERMETABOLISM AND TACHYCARDIA AT ADAPTATION TO COLD AND EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM

The cross circulation method has been used to study contribution of humoral and non-humoral components to the origin of hypermetabolism (increased level of basal metabolism) and tachycardia under adaptation to cold and experimental hyperthyroidism. Consumption of oxygen, heart rate and rectal temperature have been studied in periods prior to and during the cross circulation. It is shown that under experimental hyperthyroidism contribution of humoral and nonhumoral factors to the origin of hypermetabolism equals 22 and 78 %, while that to genesis of tachycardia — 44 and 56 %, respectively. Under cold adaptation an increase of the basal metabolism level depends on humoral agents by 77 % and on changes of the stationary character only by 23 %. The nature of adaptation tachycardia is mainly, of the humoral origin (65 %).

University, Ministry of Higher and Secondary Special
Education of the Ukrainian SSR, Donetsk

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гольбер Л. М., Кандрор В. И. Тиреотоксическое сердце.— М.: Медицина, 1972.— 344 с.
2. Гольбер Л. М., Кандрор В. И., Крюкова И. В. Гипертиреоз и симпатoadреналовая система.— М.: Изд-во МЗ СССР, 1978.— 100 с.
3. Рачев Р. Р., Ещенко Н. Д. Тиреоидные гормоны и субклеточные структуры.— М.: Медицина, 1975.— 296 с.
4. Соболев В. И. Некоторые особенности калоригенного действия катехоламинов у крыс с экспериментальным гипо- и гипертиреозом // Пробл. эндокринологии.— 1976.— 22, № 1.— С. 67—71.
5. Соболев В. И. Состояние некоторых адренергических реакций при экспериментальном гипертиреозе // Там же.— 1981.— 27, № 5.— С. 63—69.
6. Соболев В. И., Наджилим Дингамтар. Состояние некоторых адренергических реакций при акклимации к холоду // Физиол. журн. СССР.— 1982.— 68, № 1.— С. 188—192.
7. Физиология терморегуляции / Под ред. К. П. Иванова, О. П. Минут-Сорохтиной, Е. В. Майстраха и др.— Л.: Наука, 1984.— 470 с.
8. Физиология адаптационных процессов / Под ред. Ф. З. Меерсона.— М.: Наука, 1986.— 635 с.
9. Хаскин В. В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду.— Новосибирск: Наука, 1975.— 200 с.
10. Edelman I. Thyroid thermogenesis // N. Engl. J. Med.— 1974.— 290. N 23.— P. 1303—1308.

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 сенсибилизированный организм липомодуляторов — клофибрата и холестерина.

Методика

Опыты поставлены на морских свинках-самцах, сенсибилизированных 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 сенсибилизирующей 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 сенсибилизации. 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 индометацина [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 трахеи 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 холинореактивные 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 транзитной 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 липопероксидизации 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. Southada M., Southada 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 трансаминаз, 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

и обеспечивает коррекцию метаболизма при гипоксических состояниях [12] и при сердечно-сосудистой патологии [3, 8]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что совместное применение витаминных и коферментных факторов в комплексе указанного состава более эффективно, чем их раздельное применение [15].

В настоящей работе мы исследовали защитное действие аминокислот и других субстратов окисления (L-аспарагиновой кислоты, L-аспарагина, L-глутамата, пирувата, сукцината, ГАМК, α -кетоглутарата), коферментов (пиридоксаль-5'-фосфата), а также витаминно-коферментных комплексов в сочетании с субстратами окисления при действии на организм животных факторов замкнутого неventилируемого пространства. Этот тест широко используется при скрининге новых потенциальных фармакоагентов в плане изучения их защитного действия в условиях гипоксии [4, 10, 11], когда на организм влияет множество факторов замкнутого пространства (пониженное парциальное давление O_2 , повышенное парциальное давление CO_2 , измененные температура и влажность) и эффекты, наблюдающиеся при этом на клеточном уровне и характеризующиеся выраженной общностью, неспецифическим характером, могут быть расценены как гипоксические [1, 14].

Методика

Эксперименты проведены на самках белых мышей (1200 животных) линии BaLb. Животных помещали в герметические индивидуальные камеры вместимостью 125 см³ (первый вариант условий) и в групповые (по 16 животных) камеры вместимостью 11 000 см³, жизненная кубатура которых на одного животного составляла 688 см³ (второй вариант условий). Первый и второй варианты условий представляют собой модели «острого» и «подострого» воздействия соответственно. Регистрировали продолжительность жизни мышей, начиная с момента их помещения в условия замкнутого пространства до момента наступления последнего агонального вдоха. Повышение температуры было незначительным — до 28 °С при «остром» воздействии и до 25 °С при «подостром».

Использовали следующие субстраты окисления: L-аспартат, L-аспарагин, L-глутамат, ГАМК, α -кетоглутарат, пируват, сукцинат, которые вводили в нескольких эквивалентных дозах (подробнее см. рис. 2). Изучали также влияние пиридоксаль-5'-фосфата (3 мг/кг), комплекса витаминов, в частности пентапивита, содержащего кокарбонсиллазу фармакопейную (тиаминпирофосфат 0,7—1 мг/кг), липоат фармакопейный (4,6—5 мг/кг), 4-фосфопантотенат натрия (11—12 мг/кг), никотиновую кислоту фармакопейную (7,4—7,5 мг/кг) и флавинаденинмононуклеотид фармакопейный (3,5—3,7 мг/кг). Количество каждого вещества в комплексе соотносится как 0,2:3:5:8:1 соответственно. Отдельно исследовали эффективность комплекса, основу которого составлял пиридоксаль-5'-фосфат, — ПЛФ-комплекс, включающий пиридоксаль-5'-фосфат (3,1 мг/кг), ГАМК (50—60 мг/кг), α -кетоглутарат (15—16 мг/кг) и L-глутамат (22 мг/кг), по количеству соотносящиеся как 1,3:55:13,3:18, а также изучали действие пентапивита в сочетании с ПЛФ-комплексом.

Животным, взятым в опыт, подкожно вводили предварительно нейтральный $NaHCO_3$ до pH 7,2—7,4 исследуемые субстраты и комплексы. Контрольным вводили физиологический раствор. Животных помещали в камеру через 1 час после введения препаратов, а в отдельных сериях экспериментов через 1—2 часа. Рассчитывали среднюю продолжительность жизни (СПЖ) в условиях замкнутого пространства и распределение сроков гибели животных во времени.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента и непараметрической (критерий Вилкоксона) статистики.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе изучали распределение продолжительности жизни животных при пребывании в герметическом пространстве с защитным действием субстрата.

ММН (x-axis)	x1 (y-axis)
8.5	1.5
9.5	2.2
10.5	3.2
11.5	8.2
12.5	10.5
13.5	10.0
14.5	4.2
15.5	5.2
16.5	4.0

Рис. 1. Кривая распределения числа погибших мышей (X) в зависимости от продолжительности их пребывания (мин) в условиях замкнутого пространства.

Рис. 1. Кривая распределения числа погибших мышей (X) в зависимости от продолжительности их пребывания (мин) в условиях замкнутого пространства.

Таким образом, при «остром» воздействии наиболее эффективными оказались пируват, L-глутамат, аспартат и ГАМК. Остальные субстраты давали незначительный защитный эффект, что совпадает с данными, полученными другими авторами, согласно которым при пребывании в условиях замкнутого пространства сукцинат не оказывал на живот-
(Защитного действия [3].

Поскольку введение пиридоксаль-5'-фосфата при «остром» воз-
нат-деи не оказывало защитного эффекта и его совместное введение
частности не усиливало действие последнего, в то время как пента-
ниям, в проявлял отчетливое защитное действие, в дальнейших экс-
руваткарбо изучали модифицирующее влияние пентапирувита на за-
ной (трикарбо-т субстратов окисления. При этом мы исходили из дан-
ление сукцината, влияющем влиянии пентапирувита на ферменты цикла
коферментной фо-слот и предполагали усиление действия субстратов
С одной стороны, щии их окисления. Как выяснилось, введение пен-
аминокислоты (глута- защитный эффект перечисленных субстратов
должны повышать устойчи- значительно увеличивается СПЖ животных, на-
тремальным воздействиям. которым вводили пентапирувит с L-аспар-
направленной регуляции метабо- или с ГАМК, или с L-глутаматом
с помощью витаминно-кофермент-ные предположения подтверждают-
деленных соотношениях тиаминпи-
тиновую кислоту, 4-фосфопантотенат-роведены по схеме «подострого»
тид. Этот комплекс проявляет высокую (тин). При изучении эффектив-

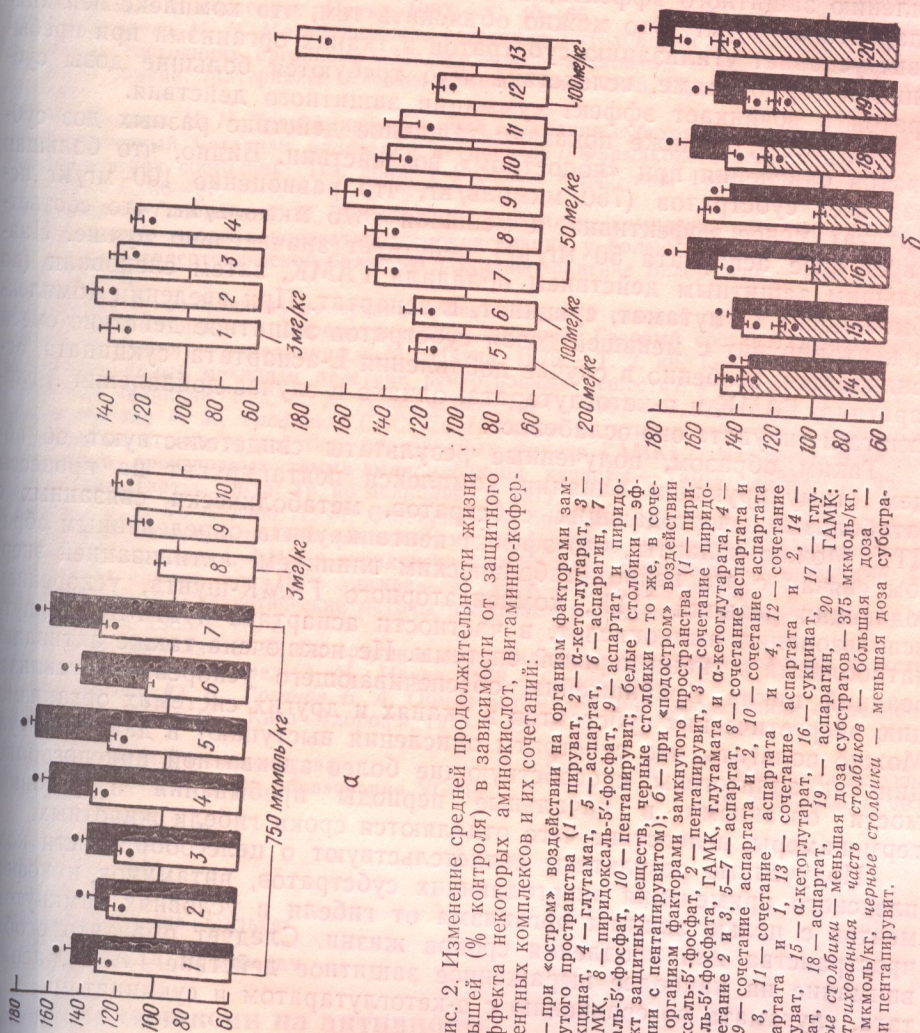


Рис. 2. Изменение средней продолжительности жизни мышей (% контроля) в зависимости от защитного эффекта некоторых аминокислот, витаминно-коферментных комплексов и их сочетаний:

а — при «остром» воздействии на организм факторами замкнутого пространства (1 — пируват, 2 — α -кетоглутарат, 3 — суцинат, 4 — глутамат, 5 — аспарат, 6 — аспарат, 7 — ГАМК, 8 — пирдоксаль-5'-фосфат, 9 — аспарат и пирдоксаль-5'-фосфат, 10 — пентацируит; б — при «подостром» воздействии на организм факторами замкнутого пространства (1 — пирдоксаль-5'-фосфат, 2 — пентацируит, 3 — сочетание пирдоксаль-5'-фосфата, ГАМК, глутамата и α -кетоглутарата, 4 — сочетание 2 и 3, 5-7 — аспарат, 8 — сочетание аспарата и 1, 9 — сочетание аспарата и 2, 10 — сочетание аспарата и 3, 11 — сочетание аспарата и 4, 12 — сочетание аспарата и 1, 13 — сочетание аспарата и 2, 14 — пируват, 15 — α -кетоглутарат, 16 — суцинат, 17 — глутамат, 18 — аспарат, 19 — аспарат, 20 — ГАМК; заштрихованная часть столбиков — меньшая доза субстратов — 375 мкмоль/кг, 750 мкмоль/кг, черные столбики — большая доза субстратов и пентацируит.

ности различных доз аспартата выяснилось, что на этой модели наиболее выраженное защитное действие аспартат проявлял в дозе 50 мг/кг, в то время как дозы 100 и 200 мг/кг (рис. 2, б) были неэффективными. В то же время, в этих условиях пиридоксаль-5'-фосфат (3 мг/кг) давал отчетливый защитный эффект, примерно такой же, как и комплекс пентапирувит. ПЛФ-комплекс (пиридоксаль-5'-фосфат, ГАМК, L-глутамат, α -кетоглутарат) проявлял защитный эффект слабее. При совместном введении аспартата (50 мг/кг) и ПЛФ-комплекса их защитное действие не изменялось, а при дозе аспартата 100 мг/кг заметно уменьшалось, в то же время введение аспартата в дозе 100 мг/кг вместе с комплексом пентапирувит приводило к резкому усилению защитного эффекта, большему, чем при использовании дозы аспартата 50 мг/кг. Это можно объяснить тем, что комплекс пентапирувит ускоряет утилизацию субстратов в тканях организма при пребывании в гермообъеме, вследствие чего требуются большие дозы субстратов и возникает эффект суммации защитного действия.

На рис. 2, б также показано защитное действие разных доз субстратов окисления при «подостром» воздействии. Видно, что большая доза всех субстратов (750 мкмоль/кг, что равноценно 100 мг/кг аспартата) менее эффективна, а меньшая (375 мкмоль/кг, что соответствует дозе аспартата 50 мг/кг) действует значительно лучше. Наибольшим защитным действием обладала ГАМК, затем следовали (по убывающей) L-глутамат, сукцинат, L-аспартат. При введении комплекса пентапирувит с меньшей дозой субстратов защитное действие смеси усиливается, особенно в случае добавления L-аспартата, сукцината, аспарагина, ГАМК и α -кетоглутарата, однако в случае добавления L-глутамата и пирувата оно ослабевает.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об общем стимулирующем влиянии комплекса пентапирувит на процессы катаболизма энергодающих субстратов, метаболически связанных с ЦТК. Можно полагать, что эффект пентапирувита определенным образом связан с его нейрометаболическим влиянием: активизацией энергодающих реакций ЦТК, компенсаторного ГАМК-шунта, ускорением использования аминокислот, в частности аспартата и ГАМК, по пути катаболизма в ткани нервной системы. Не исключена также активация реакций цикла Браунштейна, обеспечивающего ускоренную утилизацию энергетических субстратов в тканях и других системах организма. Можно полагать, что субстраты окисления выступают в данной ситуации как адаптогены, способствующие более адекватной приспособляемости организма в начальные периоды пребывания в условиях гермокамеры, вследствие чего отдалаются сроки гибели животных.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности комплексного применения энергодающих субстратов, витаминов и коферментов с целью защиты организма от гибели в условиях замкнутого пространства или продления сроков жизни. Следует обратить особое внимание на наиболее выраженное защитное действие ГАМК, аспартата, глутамата по сравнению с α -кетоглутаратом и сукцинатом.

I. I. Abu Asali, V. A. Rozanov, A. Ya. Rozanov

PROTECTIVE ACTION OF ENERGY SUBSTRATES, VITAMINS. COENZYMES AND THEIR COMPLEXES NO THE ORGANIMS AFFECTED BY THE CLOSED SPACE FACTORS

Experiments on mice were performed to study a protective action of aminoacids and other oxidation substrates (L-aspartic acid, pyruvate, succinate, GABA, α -ketoglutarate), metabolites (pyridoxal-5'-phosphate) as well as vitamin-coenzyme complexes in combination with oxidation substrate while being under closed space conditions. GABA, aspartate, glutamate possessed the highest protective effect as against α -ketoglutarate and succinate.

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

1. Агаджанян Н. А., Елфимов А. И. Функции организма в условиях гипоксии и гиперкапнии.— М.: Медицина, 1986.— 272 с.
2. Бобков Ю. Г. Антигипоксиканты и современная терапия патологических состояний // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 14—15.
3. Борец В. М., Мирончик В. В., Артаева Л. П. Межвитаминные отношения при ишемической болезни сердца и гипертонической болезни.— Минск: Наука и техника, 1983.— 206 с.
4. Гацура В. В. Метаболиты энергетического обмена и электронацепторные системы как антигипоксиканты // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 31—32.
5. Кондрашова М. Н., Григоренко Е. Б., Бабский А. М. Гомеостазирование физиологических функций на уровне митохондрий // Молекулярные механизмы клеточного гомеостаза.— Новосибирск: Наука, 1987.— С. 40—66.
6. Кондрашова М. Н. Метаболические состояния митохондрий при разных физиологических состояниях организма // Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена: Материалы Всесоюз. симпозиума, июнь 1986, Пушкино.— 1987.— С. 140—163.
7. Кондрашова М. Н. Трансаминазный цикл окисления субстратов в митохондриях как естественный механизм адаптации к гипоксии // Фармакологическая коррекция гипоксических состояний: Тез. докл. I Всесоюз. конф., янв. 1988, Москва.— Ижевск, 1988.— С. 66—67.
8. Кишкович-Гапонова В. П., Буткевич Н. Д. Влияние комплекса витаминов на липидный спектр крови и показатели гемокоагуляции у больных ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Здравоохранение Белоруссии.— 1983.— № 6.— С. 31—34.
9. Малкин В. Б. Влияние на организм искусственной газовой среды космических кораблей и станций. 1. Барометрическое давление. Газовый состав // Основы космической биологии и медицины.— М.: Наука, 1975.— Т. 2, кн. 1.— С. 11—73.
10. Молекулярный механизм действия психотропных веществ // Уч. зап. Тартус. ун-та: Тр. по медицине / Ред. Л. Х. Алликметс.— Тарту, 1987.— Т. 766.— 166 с.
11. Островская Р. У., Трофимов С. С. Соотношение антигипоксического и ноотропного эффектов в спектре действия производных «шунта ГАМК» // Механизм действия и клиника производных гамма-аминомасляной кислоты.— Тарту, 1984.— С. 46—59. (Уч. зап. Тартус. ун-та: Тр. по медицине; Т. 687).
12. Розанов А. Я., Карпов Л. М. Стабильность, биохимическое изучение и фармакологический контроль поливитаминных ампулированных препаратов, содержащих тиамин, никотинамид, ФМН и пиридоксин // Актуальные проблемы витаминологии: Тез. Всесоюз. симпозиума, апр. 1978, Москва.— М., 1978.— Ч. 2.— С. 29—30.
13. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.— М.: Медицина, 1968.— 419 с.
14. Сулимо-Самуйлло З. К. Гиперкапния и гипокания // Адаптация человека к экстремальным условиям среды.— М.: Наука, 1979.— С. 454—494.
15. Хмелевский Ю. В., Розанов В. А. Обмен витаминов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.— Киев: Здоров'я, 1975.— 150 с.

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

Материал поступил
в редакцию 11.06.89

УДК 616.12—005.4+612.1.616.152.27

В. П. Дударев, Л. Н. Строкач

Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс

Физиологические реакции организма при гипоксии различного генеза тесно взаимосвязаны с биохимическими изменениями в системе крови, ее ферментативной активностью. По данным многих исследователей, в том числе и нашим [4], при развитии гипоксического состояния организма и адаптации к гипоксии увеличивается анаэробный синтез АТФ за счет активации гликолиза, компенсаторное усиление которого не всегда, однако, оказывается эффективным и адекватным для поддержания на должном уровне энергетического обмена, причем не только

в эритроцитах, но и в различных органах и тканях. Нарушение же гликолиза в эритроцитах приводит к изменению дыхательной и гомеостатической функций крови.

Реакции гемогликолиза тесно сопряжены с реакциями другого, но не менее важного пути углеводного обмена — пентозофосфатного цикла, или гексозомонофосфатного шунта, ключевым регуляторным ферментом которого является глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ).

При недостатке в эритроцитах Г-6-ФДГ снижается образование НАДФ·Н, что может привести к усиленному гемолизу эритроцитов, гемолитической анемии и гипоксическому состоянию организма. Применяя же некоторые фармакологические вещества у больных с Г-6-ФДГ-недостаточностью, можно повысить стабильность восстановленного глутатиона и понизить интенсивность гемолитических кризов [6].

При гипоксии различного генеза усиливаются два противоположно направленных процесса: кроветворение и кроверазрушение, причем последнее предшествует первому [1, 12]. Возможно, что причина гемолиза при этом состоит не только в активации свободнорадикальных процессов в тканях и перекисного окисления липидов в биомембранах, в недостаточной мощности биоантиоксидантных систем, но и в снижении активности Г-6-ФДГ. Данные литературы по этому вопросу мало численны и противоречивы. Так, при анемии, связанной с хронической почечной недостаточностью, активность Г-6-ФДГ в эритроцитах оказалась пониженной [9], тогда как при инфаркте миокарда, протекающем, как известно, с выраженными явлениями кислородной недостаточности, она повышена [14]. При циркуляторной гипоксии, вызванной окклюзией общих сонных артерий у крыс, активность Г-6-ФДГ в мозгу тоже повышалась [7].

В последнее время много внимания уделяется синтетическому препарату ионолу (дибунол-2-6-ди-(трет-бутил)метилфенол) в связи с его антиоксидантным и антистрессорным эффектами [8]. Не связаны ли такие эффекты с влиянием препарата на пентозофосфатный путь метаболизма при гипоксии?

Цель нашей работы — изучить активность Г-6-ФДГ при гипоксии различного генеза и влияние на нее ионола.

Методика

На 80 белых крысах обоего пола массой 150—200 г проведено три серии опытов, каждая из которых включала несколько групп животных, указанных в тексте. Первая серия — контрольные животные. Во второй серии изучали влияние среднегогорья (пос. Терскол, КБ АССР, 2100 м н. у. м.) и там же влияние острой «барокамерной» гипоксии на некоторые параметры крови. Часть животных была предварительно адаптирована к условиям высоты 2100 м в течение 5 мес. В третьей серии в условиях равнины моделировали гемическую форму гипоксии (нитритная метгемоглобинемия и фенилгидразиневая анемия).

Нитрит натрия (5 мг/100 г) вводили подкожно 1 раз в сутки в течение 2 сут; фенилгидразин — в такой же дозировке трижды через сутки в виде 2 %-ного раствора. Ионол (50 мг/кг) в растворе растительного масла в части опытов вводили перорально в течение 3 сут и более. В части опытов его вводили внутривентриально (120 мг/кг) в течение 2 сут и за 30—40 мин до опыта.

Забор крови осуществляли после надреза кончика хвоста или декапитации. Активность Г-6-ФДГ определяли по методу Motulsky в описании Идельсона и Рустамова [6], а также по методу Kornberg с использованием наборов реактивов фирмы «Boehringer Mannheim» (ФРГ). Фотометрию проводили на фотоэлектроколориметре КФК-2 при длине волны 364 нм в течение 1—15 мин. В расчет взято время 5 мин. Об активности фермента судили по изменению оптической плотности 1 г гемоглобина за 1 мин и выражали в единицах экстинкции (ед. экст.). Содержание общего гемоглобина крови определяли гемиглобинцианидным методом с использованием ацетонциангидрина. Эритроциты подсчитывали в камере с сеткой Горяева.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты, которые свидетельствуют о том, что в первые дни пребывания в горах на высоте 2 100 м утилизация глюкозы по пентозофосфатному пути, по-видимому, усиливается, поскольку активность Г-6-ФДГ достоверно возрастает. К 20-м суткам пребывания на высоте Г-6-ФДГ-активность несколько снижается, но у животных, адаптированных к условиям этой высоты в течение 5 мес, значение этого показателя тоже оказывается более высоким, что согласуется с данными Симановского и соавт. [10] и связано, по-видимому, с «омоложением» крови: в молодых клетках крови активность Г-6-ФДГ выше, чем в стареющих эритроцитах.

В табл. 2. представлены результаты наших исследований с учетом различной предварительной адаптированности животных к условиям высоты 2100 м. Оказалось, что острая кратковременная гипоксия различной степени и продолжительности не сопровождается существенными (хотя в некоторых случаях и достоверными) различиями активности Г-6-ФДГ. Значительного усиления ее активности, выше того значения, которое устанавливается в естественных условиях высоты 2 100 м, не отмечалось. Только при выдерживании крыс на высоте 9000 м в течение 3 ч обнаруживается тенденция к возрастанию относительной активности Г-6-ФДГ (на 18,9 %). Возможно, это связано с поступлением в кровяное русло депонированной крови и, следовательно, более старых эритроцитов. В опытах Горошинской и соавт. [3] показано, что в сыворотке крови крыс после пребывания их на «высоте» 9000 м в течение часа активность Г-6-ФДГ возросла вдвое, что авторы связывают с дестабилизацией эритроцитарных мембран, а также выходом фермента из других тканей. При менее выраженной острой гипоксии, соответствующей «высоте» 7 500 м, активность Г-6-ФДГ эритроцитов в опытах не изменялась [15], а по данным Хмелевского и соавт. [3], — снижалась, так же как и в работе Симановского и соавт. [10], но при хронической гипоксии в условиях барокамеры. В большинстве наших опытов, кроме одной группы животных, не наблюдалось сколько-нибудь выраженного снижения активности Г-6-ФДГ, что связано, по-видимому, с благоприятным влиянием предварительной адаптации к условиям среднегорья. Следует подчеркнуть, что в наших экспериментах с использованием барокамеры не отмечалось существенных сдвигов концентрации общего гемоглобина крови по сравнению с тем возросшим значением этого показателя, которое установилось во время пребывания животных в горах до действия «барокармерной» гипоксии.

Что же касается влияния ионола, то отмечается его стимулирующее действие на пентозофосфатный цикл. В условиях нормоксии активность Г-6-ФДГ под влиянием ионола возросла незначительно. Но

Таблица 1. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) крови крыс в условиях равнины и среднегорья, а также введения ионола

Условие опыта	Группа животных	Число животных	Активность Г-6-ФДГ, ед. экст.	Изменение активности Г-6-ФДГ, %	Достоверность отличий
Равнина (контроль)	1-я	18	$2,94 \pm 0,04$	—	
Равнина и ионол	2-я	6	$3,12 \pm 0,1$	+6,1	>0,05
Среднегорье					
6—10 сут	3-я	12	$3,52 \pm 0,05$	+19,1	<0,001
18 сут	4-я	6	$2,62 \pm 0,08$	-11,1	<0,01
5 мес	5-я	6	$3,31 \pm 0,1$	+13,9	<0,05
Среднегорье и ионол					
18 сут	6-я	6	$2,98 \pm 0,12$	-13,1	<0,001
5 мес	7-я	6	$3,53 \pm 0,09$	+20,0	<0,001

Примечание. Достоверность различий 2-, 3-, 4- и 6-й групп животных по отношению к контролю, групп 5-й и 7-й — к исходным значениям.

в гипоксических условиях среднегорья и барокамеры, при хронической или острой форме кислородной недостаточности, активность Г-6-ФДГ соответственно была выше у тех животных, которым вводили ионол, причем больше в естественных условиях среднегорья (см. табл. 1), чем в условиях барокамеры (см. табл. 2).

Можно поэтому полагать, что повышение активности Г-6-ФДГ в условиях среднегорья, а следовательно, и активация пентозофосфатного цикла имеют адаптивное значение и являются основополагающими механизмами повышения концентрации глутатиона в горах [1, 11], чем и объясняется более легкое течение метгемоглобинемии в таких условиях [5].

При моделировании одной из форм гемической гипоксии, нитритной метгемоглобинемии, в условиях равнины оказалось, что через час после введения окислителя, когда концентрация метгемоглобина достигала максимального значения, активность Г-6-ФДГ еще существенно не изменялась и составляла $3,07 \text{ ед. экст.} \pm 0,12 \text{ ед. экст.}$ (вместо $2,93 \text{ ед. экст.} \pm 0,12 \text{ ед. экст.}$ в исходном состоянии). Но через сутки после второй инъекции она возросла на 32,8 %, что статистически достоверно. Повышение активности Г-6-ФДГ на 16 % исходной отмечено [2] при длительном введении в желудок крыс небольших доз нитрита натрия.

Другой формой гемической гипоксии является фенилгидразиновая анемия (табл. 3), которая протекает с выраженным гемолитическим синдромом, что приводит к необходимости повышения содержания НАДФ·Н как донора водорода и электронов в восстановительных про-

Таблица 2. Влияние моделируемой в барокамере острой гипоксии и ионола на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) эритроцитов крови крыс, пребывающих в условиях среднегорья

Воздействующий фактор	Активность Г-6-ФДГ, ед. экст.	Изменение активности Г-6-ФДГ, %	Достоверность отличий
I группа животных — 6 крыс			
Среднегорье в течение 10 сут	$3,15 \pm 0,15$		
«Высота» 7 500 м в течение 2 ч	$3,50 \pm 0,16$	+8,5	>0,1
II группа животных — 6 крыс			
Среднегорье в течение 18 сут	$3,22 \pm 0,04$		
«Высота» 7 500 м в течение 5 ч	$3,50 \pm 0,09$	+8,6	<0,001
III группа животных — 6 крыс			
Среднегорье в течение 20 сут	$2,98 \pm 0,1$		
«Высота» 7 500 м в течение 5 ч и введение ионола	$2,90 \pm 0,1$	-2,7	>0,5
IV группа животных — 12 крыс			
Среднегорье в течение 6 сут	$3,83 \pm 0,08$		
«Высота» 9 000 м в течение 1 ч	$3,67 \pm 0,07$	-4,2	<0,001
V группа животных — 12 крыс			
Среднегорье в течение 18 сут	$2,62 \pm 0,09$		
«Высота» 9 000 м в течение 1 ч и введение ионола	$3,00 \pm 0,1$	+14,5	<0,02
VI группа животных — 6 крыс			
Среднегорье в течение 5 мес	$3,56 \pm 0,14$		
«Высота» 9 000 м в течение 1 ч и введение ионола	$3,69 \pm 0,04$	+3,6	>0,2
VII группа животных — 6 крыс			
Среднегорье в течение 5 мес	$3,53 \pm 0,09$		
«Высота» 9 000 м в течение 3 ч	$4,20 \pm 0,1$	+18,9	<0,001

цессах. В разгар анемии, по результатам наших исследований, относительное число эритроцитов уменьшается на 54 %, гемоглобина — на 42 %. Поскольку на 6-е сутки анемии после трех инъекций фенилгидразина в крови циркулируют уже молодые, более резистентные клетки крови, активность Г-6-ФДГ возрастает на 15 % (см. табл. 3). Но наиболее высокая активность ее отмечена при совместном введении фенилгидразина и ионола.

Таблица 3. Влияние фенилгидразиновой анемии и введения ионола крысам * на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) в эритроцитах

Условие опыта	Активность Г-6-ФДГ, ед. экст.	Изменение активности Г-6-ФДГ, %	Достоверность отличий
Фенилгидразин			
до введения	$3,45 \pm 0,15$	—	—
после 1-й инъекции	$2,91 \pm 0,12$	—15,7	0,02
после 3-й инъекции	$3,98 \pm 0,12$	+15,3	0,02
Фенилгидразин и ионол			
до введения	$2,40 \pm 0,1$	—	—
после 1-й инъекции	$4,11 \pm 0,2$	+71,2	0,001
после 3-й инъекции	$4,70 \pm 0,2$	+95,8	0,001

* Число исследуемых в каждой группе животных составляет 6.

Таким образом, гипоксическое состояние организма, развивающееся при действии гипоксической и гемической форм кислородной недостаточности, а также при адаптации к ним, сопровождается повышением активности Г-6-ФДГ в эритроцитах, что предполагает интенсификацию пентозофосфатного цикла обмена углеводов и окислительно-восстановительных процессов в обмене нуклеотидов. Введение ионола как антиоксиданта оказывает стимулирующее влияние на эти процессы.

Предварительная адаптация животных к условиям среднегорья, приводящая к повышению общей неспецифической резистентности организма, к более легкому течению нитритной метгемоглобинемии и улучшению дыхательной функции крови [4], также связана, по-видимому, с повышением активности этих биохимических процессов, в результате чего последующая острая гипоксия, моделируемая с помощью барокамеры, не сопровождается снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс.

V. P. Dudarev, L. N. Stokach

THE INFLUENCE OF HYPOXIA ON THE ACTIVITY OF GLUCOSO-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE IN THE ERYTHROCYTES OF THE RATS

Biochemical methods have shown, that adaptation of rats to the conditions of the middle mountains (2100 m above sea level) as well as with subsequent affecting acute hypoxia in the hypobaric chamber (7500 m, 2-5 h and 9000 m, 1-3 h) is accompanied by the increase of the activity of glucoso-6-phosphate dehydrogenase. Its level also increases in experiment with nitrite methemoglobinemia and phenylhydrazine anemia, as well as with ionol introduction.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багдасарова Т. А. Глютатион в крови аборигенов и постоянных жителей Тянь-Шаня на разной высоте // Физиологические адаптации к холоду, условиям гор и субарктики. — Новосибирск : Наука, 1975. — С. 32—38.
2. Васюкович Л. А., Красовский Г. Н. Материалы к обоснованию допустимого суммарного количества нитритов и нитратов в питьевой воде // Гигиена и санитария. — 1979. — № 7. — С. 8—11.

3. Горошинская И. А., Ананян А. А., Броновицкая З. Г., Шугалей В. С. Активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в сыворотке крови при гипероксии, гипоксии и холодном воздействии // *Вопр. мед. химии.*— 1984.— 30, № 1.— С. 60—63.
4. Дударев В. П. Дыхательная функция крови в условиях горных высот и резистентность организма // *Адаптация и резистентность организма в условиях гор.*— Киев : Наук. думка, 1986.— С. 22—30.
5. Идельсон Л. И., Котоян Э. Р. Об оценке качественного метода Бериштейна для определения глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах в условиях экспедиции // *Лаб. дело.*— 1970.— № 7.— С. 428—431.
6. Идельсон Л. И., Рустамов Р. Ш. Влияние рибофлавина и флавинаденинуклеотида на активность редуктазы глутатиона (РГ) эритроцитов у здоровых и у больных людей с дефицитом активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) // *Пробл. гематологии и переливания крови.*— 1973.— 18, № 3.— С. 21—24.
7. Лавровский С. Н. Изоферментные системы малатдегидрогеназы и глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в головном мозге в условиях недостатка кислорода // *Биохимия гипоксии.*— Горький, 1975.— С. 101—105.
8. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика.— М. : Наука, 1981.— 239 с.
9. Рябов С. И., Шостка Г. Д. Эритроцит и почка.— Л. : Наука, 1986.— 219 с.
10. Симановский Л. Н., Парцева М. Н., Лившиц Н. М. Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гексокиназы и лактатдегидрогеназы в эритроцитах крыс // *Биохимия.*— 1986.— 33, № 5.— С. 942—945.
11. Сиротинин Н. Н. К вопросу о состоянии глутатиона крови на горных высотах // *Тр. Татар. НИИ теорет. и клин. медицины.*— 1934.— Вып. 1.— С. 35—36.
12. Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови.— М. : Медгиз, 1968.— 263 с.
13. Хмелевский Ю. В., Заноздра Н. Н., Кахновер Н. Г. и др. Влияние гипоксии на активность витаминзависимых ферментов углеводного обмена в крови и тканях различных органов // *Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний.*— Киев : Наук. думка, 1979.— С. 162—163.
14. Шепотинский В. И., Микашинович З. И. Метаболические изменения в клетках крови при различных формах ишемической болезни сердца // *Вопр. мед. химии.*— 1984.— 30, № 1.— С. 25—29.
15. Trojan S., Jelek L., Makoc Z. et al. Vpliv výskove hypoxie na metabolismus glycidu a aminokyselin a na aktivitu některých dehydrogenaz v mozku a na odolnost CNS proti anoxii během ontogeneze krys // *Zb. lek.*— 1971.— 73, N 4.— P. 204—212.

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

Материал поступил
в редакцию 05.01.88

УДК 612.357.3:612.015.348

Н. В. Макгон

Электронно-микроскопическое изучение структуры печени крысы при действии антимембранных антител

В организме человека в норме и еще чаще при различных заболеваниях печени выявляются аутоантитела к антигенам плазматических мембран гепатоцитов [4, 5, 7]. Вопрос об их физиологической и (или) патологической роли, а также об особенностях их возможного патогенетического действия на структуру и функции клеток печени не выяснен. Один из способов изучения роли аутоантител в организме — моделирование их действия с помощью антител, полученных в ксеногенной системе.

Ранее нами показано, что антимембранные гетероантитела, полученные иммунизацией кроликов плазматическими мембранами гепатоцитов крыс, введенные в воротную вену печени крыс, уже в ранние сроки (5—30 мин) снижают скорость желчеотока. Это снижение обусловлено нарушением транспорта желчных кислот и ионов, связанным со снижением активности Na^+ , K^+ -АТФазы в плазматических мембранах гепатоцитов и, в отличие от действия антител к суммарным антигенам печени, не опосредуется действием гистамина и серотонина [1, 2]. Ультраструктурные изменения клеток печени, лежащие в основе

выявленных функциональных сдвигов, не изучены. Их изучение может расширить представление о механизме нарушения желчеобразования под влиянием антител.

Цель нашей работы — электронно-микроскопическое исследование печени в условиях введения антимембранных гетероантител в воротную вену (с акцентом на изучение состояния плазмалеммы гепатоцитов) и (для сравнения) антител к суммарным антигенам печени.

Методика

В опытах использовали 18 крыс линии Вистар. В качестве антимембранных антител (Ам) применяли гамма-глобулиновую фракцию сыворотки крови кроликов, иммунизированных суспензией везикул плазматических мембран гепатоцитов крыс, полученных по методу Hubbard и соавт. [6]. Антителами к суммарным антигенам (Ас) печени служила гамма-глобулиновая фракция сыворотки крови кроликов, иммунизированных гомотенатом печени крыс. Имунные сыворотки тестировали на сродство к соответствующим антигенам в реакции связывания комплемента. Использовали гамма-глобулин из смеси двух-трех сывороток с титром от 1:200 до 1:400. В качестве контрольного препарата применяли гамма-глобулиновую фракцию неиммунной кроличьей сыворотки (Ан).

Голодавших в течение 18—20 ч крыс наркотизировали нембуталом, вскрывали брюшную полость и вводили соответствующие препараты антител (4 мг/100 г) в воротную вену печени. Кусочки левой боковой доли печени вырезали через 5 и 30 мин после введения антител, фиксировали их в глутаральдегиде, постфиксировали в четырехокиси осмия и заливали в смесь эпон-аралдит. Исследования с применением мембранного трейсера — коллоидного лантана (КЛ) проводили по методу Шарова [3]. Срезы готовили на ультрамикротоме LKB-8800, контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу (за исключением срезов с реакцией на коллоидный лантан) и просматривали в электронном микроскопе JEM-7A. Для обзорной световой микроскопии препараты готовили по общепринятой методике и окрашивали их гематоксилин-эозином.

Результаты и их обсуждение

Ультраструктурные изменения в печени наблюдались уже через 5 мин после введения антител, на 30-й минуте действия антител они были более выраженными.

Оба вида антипеченочных антител (Ам и Ас) изменяли синусоидальную мембрану гепатоцита. Наблюдалось удлинение ворсинок, иногда их слущивание, в некоторых случаях образовывались аркады, вакуоли в ворсинках (рис. 1, а, е). Увеличивалось число микровезикул в васкулярной зоне гепатоцита. Сходное, но значительно менее выраженное действие оказывали и Ан. Ас в большей мере, чем Ам, повреждали синусоидальный полюс гепатоцита: чаще наблюдалось набухание ворсинок, отмечался также их микрокламатоз, что приводило к сглаживанию васкулярной мембраны (рис. 1, з).

Введение Ам приводило к изменениям латеральной области плазмалеммы гепатоцита. Наблюдалось нарушение клеточных контактов типа замка. Часто межмембранные щели были расширенными, иногда в межмембранном пространстве образовывались миелиноподобные структуры (рис. 1, б, в). Следствием этих структурных изменений латеральных мембран было нарушение межклеточных связей, что на уровне световой микроскопии проявлялось в виде дезагрегации гепатоцитов в некоторых трабекулах долек. Ас вызывали подобные структурные изменения лишь в единичных случаях, введение Ан не приводило к нарушению латеральных мембран гепатоцитов.

Желчные капилляры и отграничивающие их соединительные комплексы при действии Ам практически не изменялись, хотя иногда отмечалось некоторое расширение просвета каналикулов (см. рис. 1, в). В то же время Ас часто вызывали довольно значительное увеличение просвета желчных каналикулов, набухание ворсинок, иногда — их слу-

щивание и сглаживание каникулярной мембраны. В желчных капиллярах обнаруживались обрывки мембран и хлопьевидное содержимое. В некоторых случаях мембраны желчных каналикулов полностью трансформировались в миелоноподобные структуры (рис. 1, д).

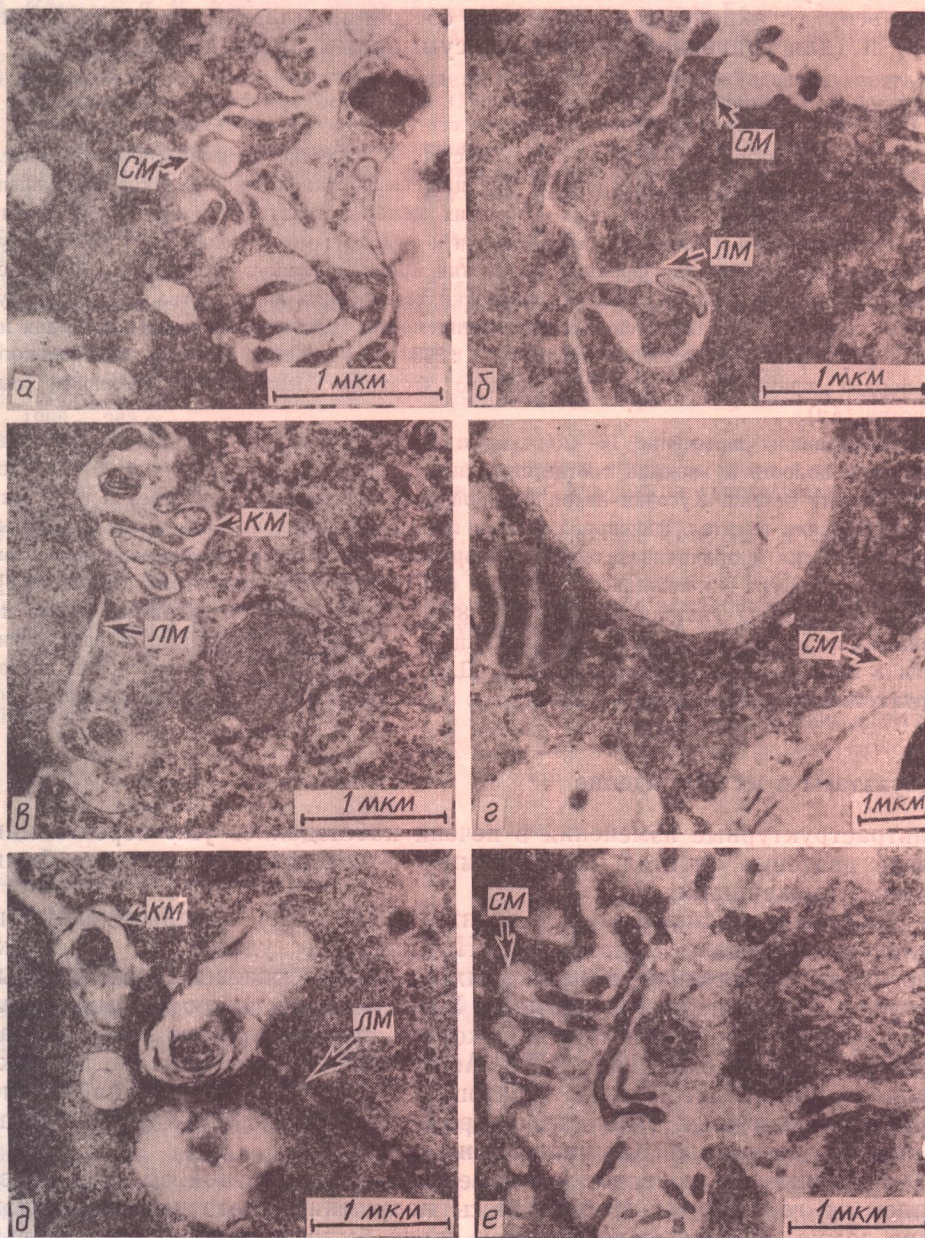


Рис. 1. Электроннограммы печени крыс после введения им в воротную вену антимаембранных антител (а — синусоидальная область; б — латеральная область; в — каналикулярная область гепатоцита) и антител к суммарным антигенам печени (г — то же, что и на а; д — то же, что и на в; е — продукты деструкции эндотелиальной клетки). СМ — синусоидальная мембрана, ЛМ — латеральная мембрана, КМ — каналикулярная мембрана.

Введение всех трех используемых гамма-глобулинов приводило к усилению пино- и фагоцитоза в эндотелиоцитах и звездчатых ретикулоэндотелиоцитах (ЗРЭ), на уровне световой микроскопии — к выраженной базофилии этих клеток, что свидетельствует об активации ретикулоэндотелиальных элементов печени в ответ на введение чужеродного белка в воротную вену. Применение препаратов сопровождалось

также расширением мелких сосудов, синусоидов и вокругсинусоидного пространства, максимально выраженным при введении Ас.

Следует отметить, что Ас обладали значительно большим спектром воздействия на различные структурные элементы печени, чем Ам. Введение Ас приводило к агрегации тромбоцитов и эритроцитов в сосудах и синусоидах, к набуханию эндотелиоцитов и ЗРЭ, образованию в них вакуолей. Наблюдалась также десквамация эндотелиоцитов в просвет синусоидов, в единичных случаях — деструкция этих клеток (см. рис. 1, е). Ам и Ан подобного действия не оказывали. Кроме того, Ас, в отличие от Ам, вызывали изменения цитоплазмы гепатоцитов. При их введении образовывались вакуоли, иногда — значительных размеров, заполненные тонковолокнистым содержимым (см. рис. 1, з). Встречались митохондрии с просветленным матриксом, в единичных случаях — с деструкцией крист.

Существенной характеристикой функционального состояния плазмалеммы является ее проницаемость. Используемый нами метод электронной микроскопии с применением мембранного трейсера КЛ, диаметр частиц которого около 2 нм, позволяет выявлять нарушения целостности мембраны и увеличение ее проницаемости на ранних этапах повреждения клетки. В наших опытах КЛ у интактных животных, а также у животных, которым вводили Ан, локализовался экстрацеллюлярно, маркируя васкулярные ворсинки, межклеточные щели и каналикулы, что свидетельствовало о целостности плазмалеммы (рис. 2, а). Введение антител сопровождалось увеличением проницаемости плазматической мембраны: через 5 мин после воздействия Ам в отдельных случаях можно было наблюдать проникновение электроноплотных частиц в цитоплазму гепатоцитов. В тот же срок после введения Ас частицы КЛ проникали в большее число паренхиматозных и ретикулоэндотелиальных клеток. На 30-й минуте после введения Ас КЛ находился в цитоплазме значительного числа клеток, причем частицы трейсера обнаруживались на кристах митохондрий, что свидетельствовало о повреждении наружной митохондриальной мембраны (рис. 2, б). Повреждение плазмалеммы при действии Ам было выражено в меньшей мере, однако важно отметить, что наблюдалось проникновение КЛ в гепатоциты в зоне латеральных мембран (рис. 2, в).

Проведенные исследования показали, что в действии Ам и Ас имеются сходство и существенные различия. Некоторые эффекты, сопровождающие введение иммунных препаратов (активация эндотелиоцитов и ЗРЭ, расширение мелких сосудов, синусоидов и вокругсинусоидных пространств, удлинение и ветвление ворсинок синусоидального полюса и усиление его везикулизации), проявляются, хотя и в меньшей мере, при введении Ан, что позволяет считать эти изменения реакцией печени на введение чужеродного белка.

Существенным для оценки специфичности действия Ам и понимания их функциональной роли является тот факт, что они практически не вызывают грубых повреждений сосудистой системы и клеток печени, что наблюдается при введении Ас. Многие эффекты (значительное расширение мелких сосудов и синусоидов, вокругсосудистый отек, набухание и микроклазматоз васкулярных ворсинок, образование вакуолей в цитоплазме, агрегация эритроцитов и тромбоцитов), возникающие при введении Ас, могут быть обусловлены действием комплемента и медиаторов патохимической фазы аллергии — гистамина и серотонина. Ас сильнее, чем Ам, нарушают целостность плазмалеммы, что свидетельствует о большем действии комплемента и его мембраноатакующего комплекса. Это можно связать с тем, что в сыворотке крови кроликов, иммунизированных гомогенатом печени крыс, содержатся, помимо антител к антигенам гепатоцитов, также антитела к антигенам сосудистой стенки, белкам и клеткам крови. Введение Ас в воротную вену печени приводит к развитию реакции антиген — антитело и, следова-

тельно, к активации комплемента и выбросу биологически активных веществ, происходящих уже в сосудистом русле. Ам же вступают в связь с антигеном преимущественно на плазмалемме гепатоцита, что и

обуславливает меньшую выраженность реакций, связанных с активацией комплемента, выбросом гистамина и серотонина.

Ам вызывают изменения синусоидальных и латеральных, но не каналикулярных мембран, которых они, по-видимому, не достигают при внутривенном введении. Ас, нарушая в значительной мере целостность клеточной мембраны, проникают в гепатоциты и вступают в реакцию с внутриклеточными антигенами, что усугубляет поражение клетки, приводит к изменению водно-электролитного состава цитоплазмы и образованию вакуолей. В результате этих процессов повреждается цитоскелет гепатоцита, что может привести к расширению просвета каналикула и сглаживанию плазмалеммы каналикулярной области клетки.

Сравнительный анализ действия Ам и Ас свидетельствует о том, что антимаембранные гетероантитела способны вызывать специфические ультраструктурные изменения плазмалеммы

Рис. 2. Электронограммы печени крыс (реакция с коллоидным лантаном):

а — интактная печень, б — после введения антител к суммарным антигенам печени, в — после введения антимаембранных антител. КЛ — коллоидный лантан, Г — гепатоцит, С — синусоид. Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

гепатоцитов без повреждения их цитоплазмы и внутриклеточных оргanelл. Изменения эндотелиоцитов и ЗРЭ при этом минимальны.

Мембранные процессы активного транспорта желчных кислот, ионов натрия и других веществ из крови в гепатоцит и далее — в желчный каналикул играют определяющую роль в желчеобразовании. Ам, изменяя ультраструктуру плазмалеммы гепатоцитов, вызывают и изменения ее транспортной функции, что показано нами ранее для мембранного фермента Na^+ , K^+ -АТФазы [1]. Угнетение активности



этого фермента приводит к снижению секреции желчных кислот и экскреции натрия с желчью [2], т. е. к нарушению желчеобразовательной функции печени в целом. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что нарушение структуры и функции плазматической мембраны гепатоцита может лежать в основе уменьшения скорости желчетока, а также способствуют раскрытию механизмов действия антимембранных аутоантител и дают основания для использования в эксперименте антимембранных гетероантител в качестве модуляторов структуры плазматических мембран и их функционального состояния.

N. V. Makagon

ELECTRON-MICROSCOPIC STUDIES IN THE ACTION OF ANTIMEMBRANE HETEROANTIBODIES ON THE RAT LIVER

Introduction of heteroantibodies (4 mg/100 g) to plasma membranes of hepatocytes into portal vein of the rat liver caused (already within 5 min) changes in the liver ultrastructure with their intensification by the 30th min. Specificity of the action of antimembrane antibodies (Am) was revealed as against the action of antibodies to summary antigens (As) of the liver. It is shown that Am change, mainly, sinusoidal and lateral regions of the hepatocyte membrane, not disturbing essentially structure of its cytoplasm, intracellular organelles and biliary canaliculi, endotheliocytes and stellate reticuloendotheliocytes, that is observed while introducing As to the liver. Membrane tracer — colloidal lanthanum has revealed that Am increases permeability of hepatocyte plasmollemma to a less degree than As of the liver.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макогон Н. В., Алексеева И. Н. Влияние антимембранной гепатоцитотоксической сыворотки на желчеотделение и активность Na^+ , K^+ -АТФазы в мембранах гепатоцитов // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 2.— С. 196—199.
2. Макогон Н. В. Механизмы нарушения желчеотделения при иммунной патологии плазматических мембран гепатоцитов // Физиол. журн.— 1988.— 34, № 4.— С. 8—12.
3. Уйбо Р. М. Проблема мембранных антигенов в изучении иммунопатологических механизмов поражения печени // Иммунология.— 1988.— № 2.— С. 24—28.
4. Шаров В. Г. Использование коллоидного лантана в качестве электронномикроскопического трейсера // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— 92, № 12.— С. 757—759.
5. Frazer J. H., Jordan T. W., Collins J. R. et al. Antibody to liver membrane antigens in chronic active hepatitis. 4. Exclusion of specific reactivity to polipeptides and glycolipids by immunoblotting // Hepatology.— 1987.— 7, N 1.— P. 4—10.
6. Hubbard A. L., Wall D. A., Ma A. Isolation of rat hepatocyte plasma membranes // J. Cell Biol.— 1983.— 96, N 1.— P. 217—229.
7. Lee W. H., Martin K. L., Shelton L. L., Galbraith R. M. Hepatic membrane antibodies: Studies of prevalens and specificity // Clin. and Exp. Immunol.— 1985.— 62, N 3.— P. 715—723.

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

Материал поступил
в редакцию 04.01.90

Влияние антигениндуцированного супрессорного фактора селезенки на иммунный ответ к различным антигенам

При иммунизации мышей эритроцитами барана (ЭБ) в селезенке активируются супрессорные клетки, ограничивающие иммунный ответ [5, 6]. Активность клеток-супрессоров проявляется в результате того, что они вырабатывают супрессорный фактор (СФ), который можно обнаружить в надосадочной жидкости гомогената клеток селезенки [1, 8]. Свойства СФ во многом недостаточно изучены.

В нашей работе изложены результаты исследования особенностей воздействия СФ, выделенного из селезенки иммунизированных мышей, на первичный и вторичный иммунные ответы к различным антигенам.

Методика

В экспериментах использовали мышей-самок линии СС₅₇W 12—14-недельного возраста. Животные были получены из питомника АМН СССР «Столбовая».

Для получения СФ мышей иммунизировали внутрибрюшинно ЭБ ($5 \cdot 10^8$ клеток). Через 14 сут после иммунизации селезенку этих животных замораживали, гомогенизи-

Таблица 1. Продукция антител у мышей при их иммунизации различными антигенами

Условие опыта	Средний титр антител ($M \pm m$)	
	Первичный ответ	Вторичный ответ
Иммунизация эритроцитами барана (ЭБ) на фоне:		
введения физиологического раствора	$6,5 \pm 0,23$	$10,2 \pm 0,27$
введения препарата селезенки (ПС) неиммуни-		
зированных мышей	$6,3 \pm 0,21$	$10,7 \pm 0,36$
введения ПС иммунизированных ЭБ мышей	$4,8 \pm 0,10^*$	$8,2 \pm 0,30^*$
Иммунизация эритроцитами кролика на фоне:		
введения физиологического раствора	$3,4 \pm 0,29$	$8,1 \pm 0,31$
введения препарата селезенки (ПС) неиммуни-		
зированных мышей	$3,3 \pm 0,25$	$7,7 \pm 0,29$
введения ПС иммунизированных ЭБ мышей	$2,5 \pm 0,15$	$4,8 \pm 0,16^*$
Иммунизация липополисахаридами на фоне:		
введения физиологического раствора	$3,5 \pm 0,24$	$6,3 \pm 0,29$
введения препарата селезенки (ПС) неиммуни-		
зированных мышей	$3,6 \pm 0,29$	$5,9 \pm 0,25$
введения ПС иммунизированных ЭБ мышей	$3,8 \pm 0,13$	$6,5 \pm 0,21$

* Здесь и в табл. 2 достоверное отличие ($P < 0,05$) значений показателей у мышей опытной группы от значений показателей у мышей контрольных групп, которым вместо препарата селезенки (ПС) вводили физиологический раствор, и которым вводили ЛС неиммунизированных мышей (в каждой группе по 11—12 мышей).

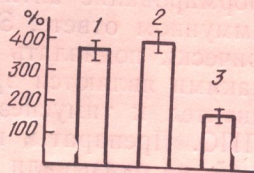
Таблица 2. Гиперчувствительность замедленного типа к спленоцитам морской свиньи (%)

Группа животных	Введение физиологического раствора	неиммунизированных мышей	Введение препарата селезенки (ПС) иммунизированных мышей	
			Супрессорный фактор (СФ) нативный	СФ однократно сорбентом из:
				анти-Ig-сыворотки
I	336 ± 18	332 ± 13	$165 \pm 19^*$	$187 \pm 13^*$
II	298 ± 19	312 ± 21	$144 \pm 18^*$	Нет свед. $139 \pm 14^*$

ровали 5-кратным растиранием в ступке и центрифугировали при 10 000 g в течение 30 мин. Супернатант, содержащий СФ, разводили так, чтобы число ядросодержащих клеток в его 1 мл составляло $2 \cdot 10^5$.

Свойства СФ изучали на модели антительного иммунного ответа организма мышей на иммунизацию эритроцитами кролика (ЭК) и ЭБ ($5 \cdot 10^8$ клеток), а также липополисахаридом (ЛПС) *E. coli* 0-124 (1 мкг). Антигены вводили внутривенно одновременно с введением 0,5 мл СФ. Титры антител в крови определяли с помощью реакций пассивной гемагглютинации и гемагглютинации через 7 сут. Вторичный иммунный

Влияние супрессорного фактора (СФ) на уровень реализации гиперчувствительности замедленного типа (относительная масса подколенного лимфоузла, %) к спленоцитам морской свинки у мышей контрольной группы, которым препарат селезенки не вводили (1), у мышей, которым вводили препарат селезенки неиммунизированных мышей (2) и у мышей, которым вводили препарат селезенки иммунизированных мышей (3).



ответ изучали в опытах на мышах, которых за 3 нед до взятия в опыт иммунизировали ЭБ, ЭК ($5 \cdot 10^7$ клеток) или детоксицированным ЛПС (10 мкг), как описано ранее [3]. Отсутствие антител в крови у таких животных перед опытом контролировали.

Применяли также модель гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), которую вызывали у животных подкожным введением инактивированных спленоцитов морской свинки (СМС; $5 \cdot 10^6$ клеток). Разрешающее введение СМС проводили через 6—7 сут в подушечку задней лапки. Интенсивность реакции оценивали нарастанием массы подколенного лимфоузла [4]. СФ вводили мышам внутривенно одновременно с разрешающей инъекцией СМС.

С целью установления природы СФ применяли его обработку иммуносорбентами из анти- Θ (Thy-1)- и анти-Ig-сыворотки. В работе использовали коммерческую сыворотку против Ig мыши (Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР). Сыворотку против Θ -антигена тимоцитов получали от кроликов, которых иммунизировали введением в подушечки конечностей суспензии серого вещества головного мозга крысы в адьюванте Фрейнда, истощали эритроцитами, тканью печени и клетками костного мозга мышей [2]. Такая сыворотка в разведении 1:20 в цитотоксическом тесте при наличии комплемента убивала 92,7 % клеток тимуса и 3,2 % клеток костного мозга мышей.

Иммуносорбенты готовили обработкой сывороток глутаровым альдегидом. Процедуру истощения СФ сорбентами проводили в пробирках, сорбиравшиеся вещества элюировали глициновым буферным раствором [9].

Титры антител выражали в виде $\log_2 \frac{T}{10}$, где T — обратная величина среднего геометрического титра антител. Уровень ГЗТ оценивали средней арифметической массы подколенного лимфоузла левой и правой задних лапок у иммунизированного животного и выражали в процентах массы лимфоузла лапок у интактного животного. Отличие между средними значениями устанавливали с учетом средних ошибок по критерию t Стьюдента.

Титры антител выражали в виде $\log_2 \frac{T}{10}$, где T — обратная величина среднего геометрического титра антител. Уровень ГЗТ оценивали средней арифметической массы подколенного лимфоузла левой и правой задних лапок у иммунизированного животного и выражали в процентах массы лимфоузла лапок у интактного животного. Отличие между средними значениями устанавливали с учетом средних ошибок по критерию t Стьюдента.

Титры антител выражали в виде $\log_2 \frac{T}{10}$, где T — обратная величина среднего геометрического титра антител. Уровень ГЗТ оценивали средней арифметической массы подколенного лимфоузла левой и правой задних лапок у иммунизированного животного и выражали в процентах массы лимфоузла лапок у интактного животного. Отличие между средними значениями устанавливали с учетом средних ошибок по критерию t Стьюдента.

Экспериментальная группа	Исходный сорбентом, получен из:	СФ трехкратноистощенный сорбентом, полученным из		Элюат сорбента из		
		анти-Ig-сыворотки	анти-Θ (Thy-1)-сыворотки	анти-Ig-сыворотки	анти-Θ (Thy-1)-сыворотки	
1. Мышь (ЭБ) на фоне введения различных препаратов селезенки	анти-Θ (Thy-1)-сыворотки	Нет свед. 139±14*	353±29 Нет свед.	Нет свед. 155±23*	174±14* Нет свед.	Нет свед. 299±25

Результаты и их обсуждение

Из опытов по иммунизации мышей ЭБ следует, что СФ ингибирует формирование антител к ЭБ и при первичном, и при вторичном иммунных ответах (табл. 1). Введение мышам препарата селезенки (ПС) иммунизированных ЭБ мышей существенно угнетало продукцию антител к ЭК при вторичном иммунном ответе. Отмечено снижение титров антител к ЭК и при первичном иммунном ответе, однако оно было незначительным. Наряду с этим обнаружено, что СФ никак не влиял на формирование антител к ЛПС ни при первичном, ни при вторичном иммунном ответе. Эти факты показывают, что СФ способен неспецифически подавлять продукцию антител к тимусзависимым антигенам, какими являются эритроциты, не оказывая влияния на формирование антител к тимуснезависимым антигенам, например, к бактериальным ЛПС. Препараты, полученные из селезенки неиммунизированных мышей, не оказывали влияния на антителообразование. Это было продемонстрировано в опытах с использованием ЭБ, ЭК и ЛПС на модели первичного и вторичного иммунных ответов.

Уровень ГЗТ у мышей, которым вводили СФ, оказался значительно ниже, чем у животных контрольных групп, которым вводили препарат селезенки неиммунизированных мышей, и которым препараты селезенки не вводили (рисунок). Подавление клеточного иммунного ответа наряду с подавлением тимусзависимого антительного ответа свидетельствует о том, что объектом действия СФ является Т-клеточное звено иммунной системы.

Обработка СФ иммуносорбентом из анти- Θ -сыворотки не снижала его активности. Препарат по-прежнему ингибировал ГЗТ и после однократного, и после трехкратного истощения иммуносорбентом. При этом элюат иммуносорбента не обладал иммуносупрессорной активностью (табл. 2). Иные результаты получены при обработке СФ иммуносорбентом из анти-Ig-сыворотки. Хотя однократное истощение иммуносорбентом никак не влияло на активность СФ по отношению к ГЗТ, однако после трехкратного истощения активность СФ полностью устранялась. Элюаты такого сорбента всегда подавляли ГЗТ. Результаты этих опытов указывают на иммуноглобулиновую природу СФ, на вероятность его В-лимфоцитарного происхождения.

Возможно, что СФ является продуктом В-супрессоров. Об этом свидетельствует не только отношение его к иммуноглобулинам, но и сходство иммуносупрессорных свойств со свойствами В-супрессоров [5, 6]. В последнее время появились данные о сходстве структуры рецепторов В-супрессоров со структурой Fc-фрагментов IgG. В этом плане представляет интерес тот факт, что свойства СФ совпадают с иммуносупрессорными свойствами Fc-фрагментов [8].

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что супрессорный фактор селезенки мышей, иммунизированных эритроцитами барана, неспецифически подавляет тимусзависимый иммунный ответ и имеет иммуноглобулиновую природу.

V. A. Borisov

THE INFLUENCE OF ANTIGEN-INDUCED SUPPRESSOR FACTOR OF SPLEEN ON IMMUNE RESPONSE TO VARIOUS ANTIGENS

Quick-frozen spleen of mice immunized with sheep red blood cepps was homogenized and centrifuged. Supernatant was used as a source of suppressor factor (SF). It was shown that SF inhibited antibody immune response to thymus-dependent antigens and delayed hypersensitivity reaction. SF did not inhibit antibody formation to thymus-independent antigen. SF activity disappeared after its treatment with anti-Ig immunosorbent.

L. V. Gromashevsky Research Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алейник Д. Я., Писарев В. М. Антигеннеспецифическая супрессия формирования иммунологической памяти к чужеродным эритроцитам // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1983.— 96, № 11.— С. 70—71.
2. Богданова И. М., Сухих Г. Т., Малайцев В. В. Электрофоретическая подвижность клеток, опосредующих спонтанную противоопухолевую цитотоксичность у мыши // Иммунология.— 1982.— № 1.— С. 21—23.
3. Борисов В. А., Фролов А. Ф. Неспецифический характер подавления антителообразования вирулентными шигеллами Зонне // Микробиол. журн.— 1982.— 44, № 1.— С. 71—76.
4. Гюллинг Э. В., Самбур М. Б. Способ воспроизведения гиперчувствительности замедленного типа in vivo // Физиол. журн.— 1981.— № 2.— С. 237—239.
5. Калинин А. Г., Луганская Е. Л., Пинегин Б. В. Некоторые свойства антигениндуцированных В-супрессоров // Иммунология.— 1984.— № 2.— С. 21—24.
6. Калинин А. Г., Луганская Е. Л., Пинегин Б. В. Влияние антигенспецифических В-супрессоров на развитие В-клеток памяти, специфичных к носителю Т-хелперов и антителообразующих клеток // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1986.— 102, № 7.— С. 58—60.
7. Кульберг А. Я. Иммуноглобулины как биологические регуляторы.— М.: Медицина, 1975.— 200 с.
8. Писарев В. М., Стукалов С. В., Певницкий Л. А. Свойства антигенспецифического супрессорного фактора иммунных клеток селезенки // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1980.— 90, № 11.— С. 586—588.
9. Avrameas S., Ternynck T. The cross-linking of proteins with glutaraldehyde and its use for the preparation of immunoadsorbents // Immunochemistry.— 1969.— 6, N 1.— P. 53—66.

Киев, науч.-исслед. ин-т эпидемиологии
и инфекционных болезней им. Л. В. Громашевского
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 22.03.88

УДК 612.3+612.4

С. Д. Гройсман, А. А. Фишер, В. И. Гельвих,
С. И. Швыдченко, О. А. Шевченко, С. В. Казакова

Сравнительный анализ эффекта клофелина на секреторную функцию желудка у человека и собаки

Роль симпатической нервной системы и катехоламинов в регуляции секреции, моторики и трофики желудка в эксперименте и клинике изучена недостаточно, полученные данные во многом противоречивы [10, 11, 12, 13, 15]. Показано [9, 13, 15], что торможение многих функций желудка и кишечника осуществляется посредством активации α_2 -адренорецепторов. Данная концепция основана главным образом на эффекте клофелина как агонисте преимущественно α_2 -рецепторов. Клофелин, стимулируя пресинаптические α_2 -адренорецепторы в центральной нервной системе, блокирует высвобождение из нейронов норадреналина, что в свою очередь обуславливает брадикардию, снижение сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления [1, 2, 6]. В связи с этим возникает вопрос: «Не приводит ли вызываемое клофелином выключение центрального симпатического влияния к доминированию парасимпатической активности, одним из последствий которой может быть усиление секреторной функции желудка?». Вместе с тем, Гребнев [3], Шептулин [8] рекомендуют этот препарат для лечения больных с сочетанием у них язвенной и гипертонической болезней. Данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на наличие периферических постсинаптических α_2 -адренорецепторов, в частности α_2 -адренорецепторов органов желудочно-кишечного тракта [1, 6, 12]. Поэтому выяснение влияния клофелина на секреторную функцию желудка интересно в теоретическом (роль и характер центральной и перифериче-

ской α_2 -адренергической регуляции секреторной функции) и практическом (выработка дифференцированных показаний к применению препарата) планах.

Целью наших исследований было изучение влияния клофелина на секреторную функцию желудка человека и собаки при сравнительно сходных методических подходах.

Методика

Исследование секреторной функции желудка у собак. Хронический эксперимент проведен на шести беспородных собаках массой 16—20 кг с фистулами фундального отдела желудка, предварительно голодавших в течение 16—18 ч, при щелочной реакции содержимого желудка. Секреторную функцию желудка стимулировали подкожным введением инсулина (0,2 ед/кг), пентагастрина (0,06 мг/кг), карбахолина (0,005 мг/кг), гистамина (0,06 мг/кг). Одновременно с введением стимулятора подкожно вводили и клофелин (0,02 мг/кг).

В каждой пробе желудочного сока, полученной за 30 мин секреции, определяли объем сока простым замером (мл), кислотность электротитриметрически (ммоль/л), концентрацию пепсина по Hunt [14] (мг/л). Затем рассчитывали значения объема, а также дебита кислоты и пепсина, выделившихся за весь опыт (4,0 ч — для инсулиновой секреции и 1,5 ч — для остальных исследуемых видов секреции).

Исследование секреторной функции желудка у человека. В клинике на добровольных началах обследованы 20 практически здоровых человека в возрасте от 16 до 59 лет. Секреторную функцию желудка изучали утром натощак после ночного голодания. В течение 5—10 мин удаляли остаточное содержимое желудка, проводили пробу на правильность расположения зонда и полноту аспирации желудочного содержимого. Пробы желудочного сока собирали порциями через каждые 15 мин постоянной ручной аспирацией. После одночасового изучения базальной секреции внутривенно медленно (за 7—10 мин) вводили клофелин (0,002 мг/кг) и в течение 2 ч продолжали исследование. Для изучения влияния клофелина на секреторную функцию желудка, стимулированную гистамином или инсулиновой гипогликемией, проводили две серии исследования, интервал между которыми составлял 2—4 сут: 1-я — фоновое исследование, в котором оценивали секреторную реакцию желудка на стимуляцию гистамином или инсулином, 2-я — экспериментальное исследование, в котором перед соответствующим введением стимулятора секреторной функции внутривенно вливали клофелин (такую же дозу). Во всех исследованиях гистамин вводили подкожно по 0,009 мг/кг (субмаксимальная доза) и по 0,024 мг/кг (максимальная доза). После каждой дозы гистамина секреторную реакцию наблюдали в течение 1 ч. Инсулин вводили внутривенно по 0,2 ед/кг (общепринятая доза) и продолжали исследование в течение 2 ч.

В каждой 15-минутной порции сока определяли его объем (мл), кислотность (ммоль/л), концентрацию пепсина (мг/л) по Пятницкому [5]. Затем рассчитывали скорость выработки сока (мл/ч), скорость выработки кислоты (ВК, ммоль/ч) и скорость выработки пепсина (ВП, мг/ч). Кроме того у людей до и после введения одного клофелина или клофелина на фоне инсулина определяли по Хагедорну и Йенсену [7] концентрацию глюкозы в крови.

Результаты обеих серий исследования статистически обрабатывали с использованием метода прямых разностей и критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Исследование секреторной функции желудка у собак. Ввиду того, что у собак нет базальной секреции желудочного сока (это делает собаку удобной моделью для изучения возбуждающих секреторную функцию желудка эффектов), исследование начиналось с проверки гипотезы о возможном сдвиге под влиянием клофелина равновесия в сторону превышения тонуса парасимпатической нервной системы над тонусом симпатической, т. е. с изучения стимулирующего влияния клофелина на секреторную функцию желудка у собак.

В результате проведенных экспериментов установлено, что подкожное введение клофелина (0,02 мг/кг) без стимулятора секреции не изменяет секреторной активности желудка. Введение клофелина на

фоне секреции, вызванной инсулином, угнетает исследуемые показатели желудочного сока: объем сока — на 49 %, дебит кислоты — на 54,1 %, дебит пепсина — на 62,3 % (табл. 1). Клофелин в указанной дозе не оказывает статистически достоверного влияния на секреторную функцию желудка собак, стимулированную пентагастрином, карбахолином и гистамином (см. табл. 1).

Исследование секреторной функции желудка у человека. Результаты проведенного исследования показали, что клофелин обладает выраженным ингибирующим влиянием на базальную и стимулированную гистамином или инсулином секрецию желудка (табл. 2).

Базальная секреция. Уже в первые 15 мин после введения клофелина достоверно снижаются общий объем желудочного секрета и выработка всех его ингредиентов. Эффект достигает максимума к 45—60-й минуте и удерживается не менее 2 ч. В среднем общий объем сока (за 2-й час) снизился на 53 %, ВК — на 59 %, ВП — на 62 %.

Гистаминовая секреция. Клофелин оказывал также угнетающее влияние на секрецию, вызванную субмаксимальной и максимальной дозами гистамина. Если введение клофелина предвзяло субмаксимальную стимуляцию, общий объем сока был ниже на 35 %, ВК — на 36 %, ВП — на 29 %. При воздействии клофелином на фоне максимальной стимуляции общий объем секреции падал на 28 %, ВК — на 29 %, ВП не изменялась.

Инсулиновая секреция. Клофелин особенно сильно подавлял влияние вагуса на секреторную функцию желудка. Общий объем сока уменьшался на 44 %, ВК — на 51 %, ВП — на 73 %. Важно отметить,

Таблица 1. Влияние клофелина (подкожно 0,02 мг/кг) на показатели секреторной функции желудка у собак

Вариант опыта	Число опытов	Объем сока, мл	Дебит кислоты, ммоль/опыт	Дебит пепсина, мг/опыт
Инсулин	19	122,4±12,25	15,03±1,72	29,15±3,65
Инсулин и клофелин	10	64,2±9,75*	6,90±1,30*	10,78±2,0*
Пентагастрин	31	75,5±5,1	9,4±0,91	7,69±1,02
Пентагастрин и клофелин	18	86,5±10,3	8,33±1,50	6,66±1,12
Карбахолин	18	60,8±7,0	4,58±0,84	8,67±1,09
Карбахолин и клофелин	12	50,0±7,15	4,98±0,35	6,7±1,55
Гистамин	11	114,7±47,8	11,86±1,14	7,07±1,78
Гистамин и клофелин	13	103,6±10,8	11,95±1,34	6,49±1,54

* P<0,05.

Таблица 2. Влияние клофелина (внутривенно 0,002 мг/кг) на показатели секреторной функции желудка у человека

Вариант опыта	Число опытов	Объем сока, мл	Скорость выработки	
			кислоты, ммоль/ч	пепсина, мг/ч
Базальная секреция	20	70,5±14,8	5,44±0,88	18,2±2,9
Базальная секреция и клофелин	20	33,1±7,3*	2,21±0,30*	7,0±2,3*
Гистамин (субмаксимальная доза)	20	130,7±26,8	13,09±2,84	35,1±8,0
Гистамин и клофелин	20	85,5±7,9*	8,42±1,23*	26,4±5,1*
Гистамин (максимальная доза)	20	195,2±18,2	23,42±2,61	50,5±7,1
Гистамин и клофелин	20	142,0±19,1*	16,06±2,15*	40,0±12,1
Инсулин	7	173,2±12,8	15,50±1,97	94,0±7,1
Инсулин и клофелин	7	96,4±11,7*	7,60±1,83*	25,5±4,9*

* P<0,05.

что клофелин более чем на 1/4 уменьшал инсулиновую гипогликемию ($2,66 \text{ ммоль/л} \pm 0,21 \text{ ммоль/л}$ при действии одного инсулина и $3,34 \text{ ммоль/л} \pm 0,14 \text{ ммоль/л}$ при совместном введении клофелина и инсулина), тогда как введение в организм одного клофелина не изменяло уровня гликемии.

Проведенные исследования показали, что клофелин не обладает возбуждающим влиянием на секреторную функцию желудка за счет ослабления тонуса симпатического и соответственно повышения тонуса парасимпатического отделов нервной системы. Напротив, его действие проявляется в выраженном угнетении инсулиновой секреции у собаки и человека и торможении базальной и гистаминовой секреции у человека. У собаки клофелин на гистаминовую и пентагастриновую секрецию не влияет. В связи с изложенным выше нам предстоит проанализировать, во-первых, механизмы угнетающего действия клофелина на инсулиновую секрецию и, во-вторых, причину различия его действия на гистаминовую секрецию у собаки и человека.

По поводу механизма угнетающего влияния клофелина на инсулиновую секрецию можно высказать два предположения. Первое. Учитывая, что инсулин вызывает секрецию в результате активации (с помощью возникающей под его действием гипогликемии) глюкосенситивной зоны гипоталамуса и соответствующей передачи возбуждающих влияний (через систему блуждающих нервов), способность клофелина понижать гипогликемию, естественно, должна угнетать инсулиновую секрецию. Обращает на себя внимание количественное сходство тормозящего эффекта клофелина на инсулиновую желудочную секрецию у собаки и человека: выработка кислоты у собаки уменьшается на 54 %, у человека — на 51 %. Второе. Дополнительно к гипогликемическому пути реализации эффекта клофелина не исключено, что он каким-то образом вмешивается в центральные механизмы активации системы блуждающих нервов. Во всяком случае, ранее один из соавторов этой работы показал [4], что блокада центральных α -адренорецепторов фентоламином ослабляет активацию инсулином секреторной функции желудка у собак. Как известно, клофелину приписывается способность пресинаптически тормозить выделение симпатического медиатора, что в итоге должно дать такой же эффект, как и эффект фентоламина.

По поводу видовых различий действия клофелина на стимулированную гистамином секреторную функцию желудка у человека и собаки можно сказать, что они связаны с наличием у человека (в отличие от собаки) базальной секреции. Природа этой секреции частично определяется нейрогенными факторами (о чем свидетельствует воздействие на секрецию ваготомии) и эффективно ослабляется клофелином. Есть некоторые основания для предположения, что секреция, стимулированная у человека гистамином, включает как компонент базальную секрецию. В таком случае, наблюдаемый эффект клофелина на секрецию, стимулированную гистамином, по-видимому, определяется угнетением той части секреторной реакции, которая определяется базальной секрецией. В пользу такого предположения свидетельствует количественное сопоставление эффектов клофелина на базальную и, вызванную гистамином секрецию. Если угнетающее действие клофелина на базальную секрецию составляет 60 % и на гистаминовую 36 %, то (по уменьшению абсолютной скорости выработки кислоты) это различие значительно меньше: 3,23 и 4,67 ммоль/ч. Кроме того, обращает на себя внимание сравнительно небольшое различие в угнетающем влиянии клофелина на секрецию, вызванную субмаксимальной и максимальной дозами гистамина (45,2 и 53,2 мл желудочного сока за исследование).

Следовательно, можно сделать вывод, что принципиальных различий действия клофелина на стимулированную гистамином секреторную функцию желудка у собаки и человека нет. Впрочем, это согласуется с общепринятыми представлениями о роли α_2 -рецепторов как преимущественно пресинаптического модулятора освобождения медиаторов. Кроме того, Soll и Toomey [16] в аналитических исследованиях не смогли

выявить на желудочных glanduloцитах α - и β -адренергических рецепторов. Естественно, что такие вещества, как гистамин и гастрин, непосредственно влияющие на желудочные glanduloциты, не должны быть подвержены характерному влиянию клофелина. Что же касается действия клофелина на базальную желудочную секрецию, то оно, вероятно, реализуется через его центральные влияния.

В целом проведенное исследование показало, что клофелин является перспективным лекарственным препаратом при лечении сочетания гипертонии и язвенной болезни. Применению клофелина при идиопатической язвенной болезни может мешать гипотония, вызываемая этим лекарственным средством у людей с нормальным кровяным давлением.

S. D. Groisman, A. A. Fisher, V. I. Gelvikh, S. I. Shvydchenko,
O. A. Shevchenko, S. V. Kazakova

COMPARATIVE ANALYSIS OF CLOFELIN ACTION ON THE SECRETORY FUNCTION OF THE HUMAN AND DOG STOMACH

It is established that clofelin suppresses the human and dog insulin gastric secretion as well as human basal and histamine secretion. Clofelin has no effect on the secretory function of the dog stomach, stimulated by pentagastrin, carbachol histamine. It is supposed that clofelin-induced suppression of the human histamine gastric secretion takes place due to the inhibition of basal secretory component being a part of the common secretory effect on histamine. Clofelin may be promising drug in the treatment of patients with hypertension and duodenum ulcer.

Institute of Physiology of T. G. Shevchenko
University, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авакян О. М. Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов.— М.: Медицина, 1988.— 252 с.
2. Вальдман А. В., Алмазов В. А., Цырлин В. А. Клиническая нейрофармакология гипотензивных средств.— М.: Медицина, 1978.— 272 с.
3. Гребенев А. Л., Большакова Т. Г., Шентулин А. А. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни // Сов. медицина.— 1983.— № 10.— С. 12—18.
4. Гройсман С. Д., Губкин В. А. Центральное симпатическое звено возбуждающего действия инсулиновой гипогликемии на секреторную и моторную функции желудочно-кишечного тракта // Докл. АН УССР, сер. Б.— 1985.— № 5.— С. 74—78.
5. Пятницкий Н. М. Определение пепсина в желудочном соке // Лаб. дело.— 1965.— № 6.— С. 347—348.
6. Сергеев П. В., Шимановский Н. Л. Рецепторы физиологически активных веществ.— М.: Медицина, 1987.— 340 с.
7. Хагедорн, Йенсен. Определение сахара в крови // Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— С. 120—126.
8. Шентулин А. А. Особенности лечения больных с сочетанием язвенной и гипертонической болезни // Клин. медицина.— 1984.— № 9.— С. 61—65.
9. Bernarolini C., Facea M. D., Soldani L. The effect of L_2 -agonists and antagonists on gastric acid secretion // Arch. int. Pharmacodyn.— 1986.— 281.— P. 134—144.
10. Curwain B. P., Endersby K. Enhancement of pentagastrin-induced gastric acid secretion by clonidine in the conscious dog // Brit. J. Pharmacol.— 1974.— 50.— P. 431—434.
11. Daly M. J. Classification of adrenoreceptors and their effects on gastric acid secretion // Scand. J. Gastroenterol.— 1984.— 19, Suppl. 89.— P. 3—10.
12. Dijoseph F., Taylor A., William H. et al. α -receptors in the gastrointestinal system: a new therapeutic approach // Life Sci.— 1984.— 35, N 2.— P. 1031—1042.
13. Fanolriks L., Jonson C., Nylander O. Effects of splanchnic nerve stimulation and of clonidine on gastric and duodenal HCO_3 -secretion in the anaesthetized cat // Acta Physiol. Scand.— 1987.— 130.— P. 251—258.
14. Hunt J. N. Method for estimating peptic activity in gastric contents // Biochem. J.— 1948.— 42, N 1.— P. 104—109.
15. Giang Q. I., Sheldon R. J., Porreca F. Sites of clonidine action to inhibit gut propulsion in mice: demonstration of a central component // Gastroenterology.— 1989.— 95.— P. 1265—1271.
16. Soll A. N., Toomey M. α -adrenergic and prostanoid inhibition on canine fundic mucosal mast cells // Amer. J. Physiol.— 1989.— 256, N 4.— P. 727—732.

Науч.-исслед. ин-т физиологии
Киев, ун-та им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 26.01.90

В. Ф. Саенко, С. Б. Вирченко, Т. Л. Кучеренко,
А. П. Эттингер, Л. С. Белянский, Л. Ю. Маркулан

Роль дуодено-еюнального перехода в регуляции эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки

В литературе имеются работы [4, 11, 17], согласно которым возможным регулятором пропульсивной способности двенадцатиперстной кишки (ДПК) является дуодено-еюнальный переход (ДЕП) и его составная часть — связка Трейтца. При этом авторы акцентируют внимание на сфинктерной функции ДЕП. Однако механизм его работы окончательно не выяснен. Так, по мнению Витебского [3, 4], сокращение связки Трейтца приводит к уменьшению дуодено-еюнального угла и замедлению пассажа химуса по ДПК. Зуреп и соавт. [26] считают, что сокращение связки приводит к расправлению угла и улучшению пассажа. Кроме того, в литературе не представлено каких-либо физиологических исследований, посвященных изучению функциональной роли ДЕП как регулятора эвакуаторной функции ДПК. Решение этого вопроса представляет не только теоретический, но и практический интерес, поскольку все чаще встречаются заболевания, связанные с нарушением пассажа химуса по ДПК, а этиология их остается неизученной.

Цель нашей работы — исследование влияния ДЕП на эвакуацию из ДПК плотной пищи углеводного и жирового составов.

Методика

Опыты проводили в хронических условиях на пяти собаках с 4 фистулами: желудочная — в фундальном отделе желудка, I дуоденальная — 5–7 см дистальнее пилорического сфинктера, II дуоденальная — 3 см проксимальнее связки Трейтца, кишечная — 3 см дистальнее связки Трейтца. Углеводный рацион собак состоял из 100 г хлеба, жировой — из 75 г хлеба и 25 г маргарина. В качестве вещества, используемого для сравнения, в рацион добавляли 600 черных шариков диаметром 1–1,5 мм из специальной пищевой резины. Эксперимент проводили в пяти вариантах. В первом — после кормления собак через каждые 25 мин I дуоденальную фистулу открывали и дренировали в течение 5 мин. По результатам подсчета шариков в каждой порции химуса воспроизводили динамику опорожнения желудка. Во втором и третьем вариантах проводили аналогичные действия со II дуоденальной и кишечной фистулами. По результатам подсчета шариков реконструировали динамику опорожнения желудка и ДПК. В четвертом и пятом — осуществляли непрерывное дренирование II дуоденальной и кишечной фистул с учетом содержимого, выделявшегося за 10-минутные промежутки времени. При этом в I дуоденальную фистулу специальным поршнем вводили 50 красных шариков через 30 мин после кормления и по мере их выхода из II дуоденальной (или из кишечной) фистулы. Число красных шариков отражало динамику эвакуации содержимого из ДПК. Для иллюстрации динамики эвакуаторной активности, по результатам проведенных экспериментов, строили графики двух типов: полулогарифмические и линейные. Цифровые данные обрабатывали статистически с использованием критерия t. Стьюдента [18].

Результаты

Эвакуаторная функция желудка и ДПК при углеводном рационе в норме и при выключении ДЕП. Исследование динамики эвакуации 100 г хлеба из желудка, желудка и ДПК в нормальных условиях показало, что этот процесс во всех исследуемых отделах желудочно-кишечного тракта имеет трехфазный характер: 1-я фаза — нарастание скорости выхода шариков, 2-я фаза — максимальная скорость выхода шариков, 3-я фаза — постепенное уменьшение скорости выхода шариков с кратковременным повышением ее в конце периода пищеварения (рисунок,

а). Экспоненциальный характер кривой выражается в виде прямой на полулогарифмическом графике [20] (рисунок, а). Таким образом, при сравнении динамики эвакуации углеводной пищи из желудка, желудка и ДПК в норме наблюдается четкая координация деятельности желудка и ДПК при ведущей роли желудка.

Кроме динамики эвакуаторного процесса учитывали время продвижения красных шариков по ДПК по периодам (под периодом подразумевается время эвакуации всех введенных в I дуоденальную фистулу шариков). Как видно из табл. 1, в начальный период эвакуации постепенно повышается скорость выхода красных шариков, затем наступает длительный период, соответствующий экспоненциальной фазе эвакуации, когда скорость выхода шариков максимальна. В конечный период опорожнения желудка и ДПК скорость выхода шариков снижается. Такой же трехфазный характер эвакуации наблюдается и при анализе относительной скорости опорожнения кишки (табл. 2). За относительную скорость эвакуации принимается та доля пищевого раздражителя (%), которая переместилась из одного отдела желудочно-кишечного тракта в другой за 30 мин. В 1-ю фазу происходит медленное нарастание относительной скорости; для 2-й фазы характерно довольно постоянное ее значение (в табл. 2 выделено); в 3-ю фазу относительная скорость опорожнения стремительно нарастает.

Таблица 1. Время эвакуации шариков из двенадцатиперстной кишки (ДПК) в нормальных условиях и при выключении дуодено-еюнального перехода (ДЭП) по периодам пищеварительного процесса, мин

Условие эксперимента	Период пищеварительного процесса					
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й	6-й

Углеводная пища

Нормальные условия	27,5±2,9	23,2±3,0	12,6±3,1	12,7±3,2	19,7±3,3	13,1±6,9
Выключенные ДЭП	25,8±3,4*	11,8±0,8**	12,3±1,2*	15,3±1,7*	11,0±1,7**	11,7±1,4**

Жировая пища

Нормальные условия	30,6±14,7	19,6±3,2	20,3±3,5	21,5±5,1	23,4±4,9	24,7±8,2
Выключенные ДЭП	23,7±2,5*	17,0±1,8*	13,3±1,2*	14,0±3,8*	18,7±4,5*	17,7±5,6*

Условие эксперимента	Период пищеварительного процесса						
	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й	13-й

Углеводная пища

Нормальные условия	16,7±2,8	16,8±4,4	28,8±7,2	29,7±9,7	32,7±9,6	28,5±11,5	42,5±2,5
Выключенные ДЭП	15,8±0,7*	14,7±0,7*	17,3±1,4*	13,7±1,8*	14,8±1,3**	25,0±0,01*	26,7±2,7**

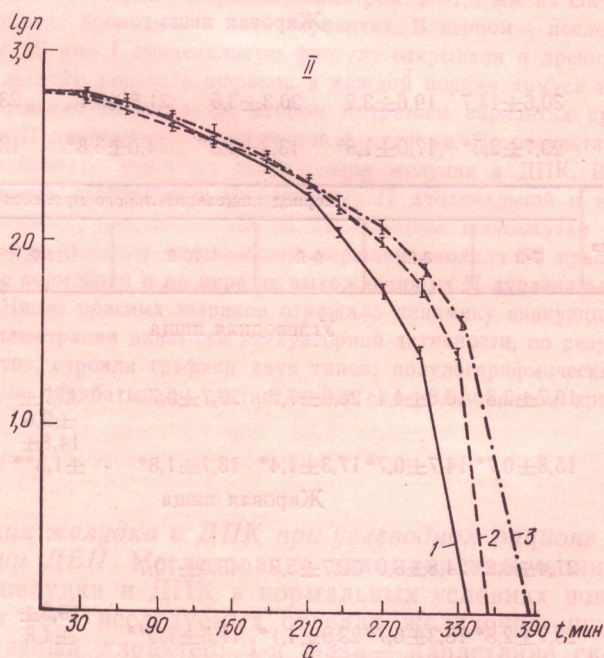
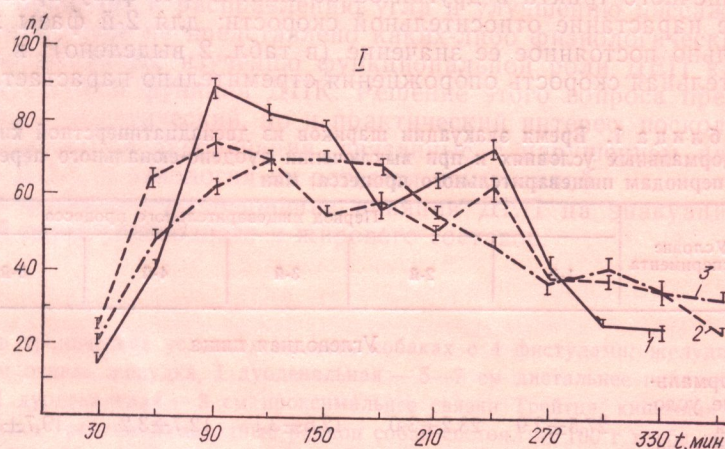
Жировая пища

Нормальные условия	27,4±6,2	24,8±3,0	32,7±5,3	43,0±10,7			
Выключенные ДЭП	20,7±2,8*	18,3±6,7*	23,8±4,1*	17,5±1,3**	19,5±4,8	20,5±5,3	25,7±3,1

Примечания: период — время эвакуации из ДПК всех 50 красных шариков, введенных в I дуоденальную фистулу; * $P > 0,05$; ** $P < 0,05$.

Выключение ДЕП из эвакуаторного процесса вносит существенные изменения в динамику опорожнения ДПК. Установлено, что при этом нарушается четко выраженный трехфазный характер эвакуации углеводной пищи, отмеченный у интактных собак, экспоненциальной фазы нет (см. рисунок, а). Абсолютная скорость опорожнения кишки постепенно нарастала до 120-й минуты, затем в течение 60 мин оставалась на одном уровне, и, начиная с 180-й минуты, медленно снижалась (см. рисунок, а). Относительная скорость опорожнения кишки прогрессивно нарастала (см. табл. 2). Анализ времени выхода красных шариков из ДПК при выключенном ДЕП показал их более высокую скорость эвакуации из ДПК в течение всего пищеварительного процесса в ней (см. табл. 1).

Эвакуаторная функция желудка и ДПК при жировом рационе в норме и при выключении ДЕП. Добавка жира к углеводной пище вносит существенные изменения в динамику эвакуаторного процесса желудка и ДПК в нормальных условиях (рисунок, б), которая не подчиняется экспоненциальному закону. Так, абсолютная скорость эвакуации

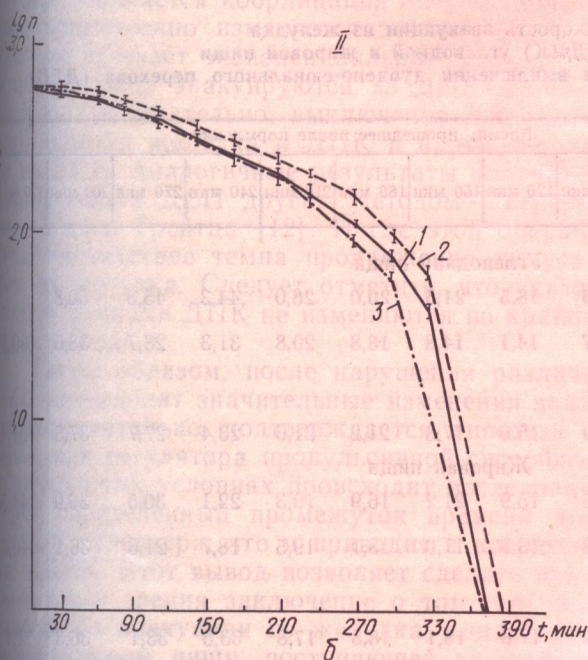
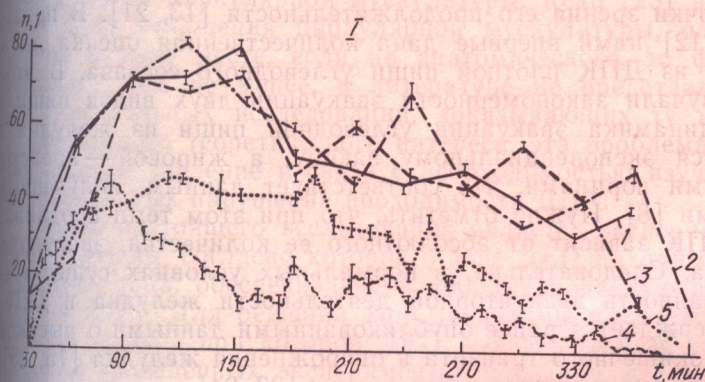


Динамика числа (n) эвакуированных из желудочно-кишечного тракта (I) и оставшихся а — при углеводном рационе (1 — желудок; 2 — желудок и двенадцатиперстная кишка (ДПК) в б — при жировом рационе (1—3 — то же, что и на позиции а; 4 — ДПК в нормальных условиях;

из желудка и ДПК медленно нарастала до 150-й минуты, затем снижалась и в течение довольно длительного промежутка времени находилась на одном уровне. В этот период химус покидал желудок и ДПК равномерными порциями. Относительная скорость эвакуации жировой пищи постоянно увеличивалась (см. табл. 2).

Анализируя время выхода красных шариков из ДПК при эвакуации жировой пищи, можно отметить следующие особенности: в первые 60 мин после кормления нарастает скорость эвакуации шариков, которая затем стабилизируется и в течение 160—190 мин остается на самом высоком уровне, характерном для эвакуации жировой пищи. Таким образом, и при эвакуации жировой пищи в нормальных условиях сохраняется координация деятельности желудка и ДПК, отмеченная при исследовании эвакуации углеводной пищи.

Выключение ДЕП из эвакуаторного процесса приводит к изменению динамики эвакуации жировой пищи и времени выхода красных шариков из ДПК. Как видно из рисунка, б, при выключении ДЕП появляется трехфазный характер эвакуации химуса из желудка и ДПК, а именно: до 120-й минуты постепенно нарастает абсолютная скорость эвакуации — 1-я фаза, со 120-й по 210-ю минуту наблюдаются максимальный выброс шариков по экспоненте — 2-я фаза, постепенное



в нем (II) резиновых шариков (диаметр 1—1,5 мм):

нормальных условиях; 3 — желудок и ДПК в условиях выключения дуодено-еюнального перехода); 4 — ДПК в условиях выключения дуодено-еюнального перехода).

уменьшение скорости выхода шариков — 3-я фаза. Трехфазный характер данного вида эвакуации хорошо заметен при анализе относительных скоростей (см. табл. 2), на полулогарифмическом графике (рисунок, б).

Представляют интерес сведения о времени выхода красных шариков из ДПК. Как и в случае углеводной пищи, эвакуация жировой пищи при выключенном ДЕП проходит с более высокой, чем в нормальных условиях, скоростью в течение всего периода опорожнения (см. табл. 1). Из рисунка, б видно, что динамика эвакуации из ДПК красных шариков при выключенном ДЕП отличается от таковой в нормальных условиях. Характерной особенностью является продолжительный период активного опорожнения (40—220 мин), который проходит с более высокой, чем в нормальных условиях, абсолютной скоростью.

Таким образом, выключение ДЕП из эвакуаторного процесса приводит к изменению динамики эвакуации из ДПК углеводной и жировой пищи, нарушению координации деятельности желудка и ДПК.

Обсуждение

До настоящего времени вопрос о транзите химуса по ДПК рассматривался лишь с точки зрения его продолжительности [13, 21]. В предыдущей работе [12] нами впервые дана количественная оценка динамики эвакуации из ДПК плотной пищи углеводного состава. В этом исследовании изучали закономерности эвакуации двух видов пищи и показали, что динамика эвакуации углеводной пищи из желудка и ДПК подчиняется экспоненциальному закону, а жировой — происходит равномерными порциями, что соответствует данным, полученным другими авторами [8]. Нужно отметить, что при этом темп продвижения пищи по ДПК зависит от абсолютного ее количества, эвакуируемого из желудка. Следовательно, в нормальных условиях существует полная согласованность эвакуаторной деятельности желудка и ДПК, что также подтверждается ранее опубликованными данными о высокой корреляции тонкокишечного транзита и опорожнения желудка [15, 25], хотя имеется и противоположная точка зрения [23, 24].

Таблица 2. Относительная скорость эвакуации из желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) углеводной и жировой пищи в нормальных условиях и при выключении дуодено-еюнального перехода (ДЕП) за 30 мин, %

Место выхода содержимого	Время, прошедшее после кормления											
	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин	210 мин	240 мин	270 мин	300 мин	330 мин	
Углеводная пища												
Желудок	2,7	7,2	16,6	18,5	21,5	20,0	28,0	44,3	45,3	50,8		
Желудок и ДПК	4,6	11,4	14,7	14,1	14,8	18,8	20,8	31,3	28,7	38,6	59,2	
Желудок и ДПК при выключенном ДЕП	3,5	8,7	11,9	15,0	17,8	21,2	21,6	23,4	27,7	37,5	51,1	
Жировая пища												
Желудок	3,6	9,5	13,5	15,9	21,2	16,9	19,3	22,1	30,5	36,9	44,3	
Желудок и ДПК	2,1	4,2	12,8	13,8	17,0	13,1	19,5	18,7	21,6	36,1	40,0	
Желудок и ДПК при выключенном ДЕП	3,4	9,1	13,9	17,8	18,1	18,8	17,8	33,5	33,1	36,3	71,1	

Примечание. Выделенные значения — относительная скорость, при которой эвакуация пищи подчиняется экспоненциальному закону.

В физиологических условиях нормальный пассаж пищи — результат взаимодействия желудочных и кишечных факторов, обеспечивающих синхронное продвижение химуса из желудка и ДПК в дистальные участки тонкой кишки. По наблюдениям Houghton и соавт. [19], эвакуация твердой пищи у здоровых людей происходит только во время координированных сокращений желудка и ДПК. Каковы же механизмы, обеспечивающие согласованную деятельность желудка и ДПК? В литературе имеются сведения [1, 3, 4, 7, 9], указывающие на существование в зоне ДЕП функционально важной зоны, играющей значительную роль в координации деятельности желудка и ДПК. По мнению Зуреп и соавт. [26], ДЕП работает как функциональный сфинктер. Рецепторный аппарат этого участка представлен тельцами Фатер — Паччини (барорецепторы), заложенными в соединительной ткани, окружающей ДЕП, и связке Трейтца [7, 15]. Выдвинуто предположение, что связка Трейтца, как составная часть ДЕП, — активный регулятор эвакуаторной активности ДПК [4, 16]. Одним из косвенных доказательств барьерной функции ДЕП является наличие разницы давлений в ДПК и тощей кишке [6]. Витебский и соавт. [6, 7] указывают на существование в области ДЕП не только функционального, но и выраженного анатомического клапанного устройства, представленного мощными пучками циркулярной мускулатуры. Read [23] не находит в области ДЕП утолщения циркулярной мускулатуры, однако допускает наличие в этом месте, если не анатомического, то функционального сфинктера. Тем не менее, в литературе не представлено каких-либо экспериментальных исследований, доказывающих ту или иную точку зрения. Помимо теоретического интереса, эта проблема имеет большое практическое значение в связи с необходимостью изучения патогенеза функциональных нарушений проходимости ДПК.

Целью настоящего исследования является экспериментальная проверка гипотезы, согласно которой в зоне ДЕП находится функционально важная зона, обеспечивающая координированную деятельность желудка и ДПК. Для решения этой задачи мы предложили экспериментальную модель, при которой ДЕП выключается из пищеварения. Результаты проведенных экспериментов показали, что выключение ДЕП приводит к значительным изменениям эвакуации химуса из ДПК. Во-первых, снижается координация опорожнения желудка и ДПК. Во-вторых, существенно изменяется эвакуаторный процесс: при углеводном рационе исчезает экспоненциальный характер эвакуации, углеводная и жировая пища эвакуируются из ДПК практически с одинаковой скоростью. Следовательно, выключение ДЕП приводит к дискоординации опорожнения желудка и ДПК и нарушению динамики пассажа химуса по ДПК. Аналогичные результаты получаются при нарушении функционирования ДЕП другим методом — перерезкой его составной части — связки Трейтца [12]. После этой операции также резко нарушается соответствие темпа продвижения химуса по ДПК темпу эвакуации из желудка. Следует отметить, что указанные нарушения эвакуаторной функции ДПК не изменяются по крайней мере в течение 12 мес исследования.

Таким образом, после нарушения различными методами функции ДЕП происходят значительные изменения эвакуаторной функции ДПК. Экспериментально подтверждается гипотеза о функциональной роли ДЕП, как регулятора пропульсивной способности ДПК. Возможно, что в нормальных условиях происходит последовательное сокращение ДЕП через определенный промежуток времени после сокращения пилорического сфинктера, что и приводит к координированной работе желудка и ДПК. Этот вывод позволяет сделать принципиальное с теоретической точки зрения заключение о том, что, хотя эвакуация из ДПК и зависит от эвакуации из желудка, однако ДПК не является простым транспортером пищи, поступающей из желудка, а имеет собственные механизмы регуляции, представленные ДЕП и связкой Трейтца.

ROLE OF THE DUODENO-JEJUNAL JUNCTION IN REGULATION
OF THE DUODENAL EVACUATORY FUNCTION

Chronic experiment on dogs was performed to study the effect of duodeno-jejunal junction exclusion from the evacuatory process on dynamics of gastric and duodenal emptying of the carbohydrate and fatty food. It is established that in the case of exclusion of the duodeno-jejunal junction, the degree of coordination of gastric and duodenal emptying decreases, dynamics of chyme evacuation from the duodenum considerably changes. It is concluded that the duodenum is not a mere transporter of food coming from the stomach, but has its own regulation mechanisms represented by the duodeno-jejunal junction and the Treitz ligament.

Institute of Clinical and Experimental Surgery, Kiev
Second Medical Institute, Moscow

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бакулев А. Н., Макаренко Т. П. Хроническая дуоденальная непроходимость // Новый хирург. арх.— 1931.— 24, № 1.— С. 19—43.
2. Вирченко С. Б., Кучеренко Т. Л. Особенности эвакуаторной функции проксимальной части желудочно-кишечного тракта // Физиол. журн.— 1989.— 35, № 3.— С. 32—38.
3. Витебский Я. Д. Новая методика оперативного лечения язвенной болезни желудка и ДПК // Клин. хирургия.— 1973.— № 9.— С. 62—67.
4. Витебский Я. Д. Хронические нарушения дуоденальной проходимости и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.— Челябинск: Южно-Уральское изд-во, 1976.— 192 с.
5. Витебский Я. Д. Диагностика и оперативное лечение артериомезентеральной компрессии двенадцатиперстной кишки // Хирургия.— 1977.— № 12.— С. 22—26.
6. Витебский Я. Д., Бериашвили З. А., Кушниренко О. Ю. и др. Поэтажная манометрия и ее диагностическое значение: Метод, рекомендации.— Курган: Б. и., 1980.— 28 с.
7. Витебский Я. Д., Бериашвили З. А., Кушниренко О. Ю. Обоснование целесообразности рассечения связки Трейца при резекции желудка у больных язвенной болезнью // Сов. медицина.— 1982.— № 2.— С. 42—46.
8. Витебский Я. Д. Обоснование и методика применения клапанных анастомозов на органах желудочно-кишечного тракта.— Свердловск: Б. и., 1983.— 73 с.
9. Медведев М. А., Сакс Ф. Ф., Грацианова А. Д. Двенадцатиперстная кишка и гомеостаз.— Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1985.— 237 с.
10. Мельников А. В. Анатомо-механические причины непроходимости двенадцатиперстной кишки // Новый хирург. арх.— 1926.— 10, кн. 1/2.— С. 106—125.
11. Романов П. А., Титова Г. Г., Мириджанян М. Я. Варианты мышцы, подвешивающей двенадцатиперстную кишку (связка Трейца), и анатомическое обоснование эффективности ее рассечения при дуоденостазе // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии.— 1986.— 91, № 7.— С. 64—69.
12. Саенко В. Ф., Маркулан Л. Ю., Белянский Л. С. и др. Роль двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба в регуляции моторно-эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки // Клин. хирургия.— 1989.— № 2.— С. 24—27.
13. Сальман М. М. Рентгенологические данные о двигательной функции двенадцатиперстной кишки в норме // Физиология и патология тонкой кишки.— Рига, 1970.— С. 231—234.
14. Сельцовский П. Я. К генезу дуоденальной непроходимости // Вестн. хирургии.— 1936.— 45, кн. 123.— С. 42—47.
15. Шерстнев А. В. Высокая кишечная непроходимость в зоне ДЕП // Фельдшер и акушерка.— 1985.— № 12.— С. 21—24.
16. Alimentary sphincters and disorders // Eds. by Thomas P. A., Mann C. V.— London: Basingstoke: Macmillan Publish., 1981.— 236 p.
17. Costacurta L. Anatomical and functional aspects of the human suspensory muscle of duodenum // Acta anat.— 1972.— 82, N 1.— P. 34—46.
18. Gray D. E. Statistics for medical students.— Hong Kong: Univ. press.— 1961.— 100 s.
19. Houghton L. A., Read N. W., Heddlе R. et al. Relationship of the motor activity of the antrum, pylorus and duodenum to gastric emptying of a solidmixed meal // Gastroenterology.— 1988.— 94, N 6.— P. 1285—1291.
20. Hunt J. N., Spurrell W. R. The pattern of emptying of the human stomach // J. Physiol.— 1951.— 113, N 2.— P. 157—168.
21. Mattson O., Permamn G., Lagerlof H. The small intestine transit time with a physiologic contrast medium // Acta radiol.— 1960.— 54, N 3.— P. 334—345.
22. Raia A., Acquaroni D., Netto A. C. Pathogenesis and treatment of acquired megaduodenum // Amer. J. Dig. Dis.— 1961.— 6, N 8.— P. 757—771.
23. Read N. W., Miles C. A., Fisher D. et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea // Gastroenterology.— 1980.— 79, N 6.— P. 1276—1282.

24. Schemann M., Ehrlein H.-J. Postprandial patterns of canine jejunal motility and transit of luminal control // Ibid.— 1986.— 90.— P. 991—1000.
25. Schuurkes J. A. J., van Nuoten J. M. Myogenic control of antroduodenal coordination: function of cholinergic and dopaminergic nerves // Ibid.— 1983.— 84, N 5.— P. 1302.
26. Zypen E. van der, Reves E. Investigation of development, structure and function of the phrenicocolic and duodenal suspensory ligaments // Acta anat.— 1984.— 119.— P. 142—148.

Киев. науч.-исслед. ин-т
клинической и экспериментальной хирургии
М-ва здравоохранения УССР
2-й Моск. мед. ин-т
М-ва здравоохранения СССР

Материал поступил
в редакцию 26.11.89

УДК 612.015.87:636.4.084

И. М. Павлюк

Влияние этония на жирнокислотный состав липидов в ткани печени и мышечной ткани поросят-гипотрофиков

По сравнению с другими животными у поросят специфика метаболизма липидов связана, в частности, с низкой интенсивностью липогенеза в жировой ткани плода [7]. Вследствие этого содержание липидов у новорожденных поросят (в расчете на 1 кг их массы) в несколько раз ниже, чем у новорожденных крольчат, ягнят и телят [10]. Подкожная жировая ткань у новорожденных поросят развита слабо и запасы триглицеридов в других тканях сравнительно невелики [8, 11]. Однако по мере дальнейшего развития окисление высших жирных кислот в печени поросят усиливается и это характеризует уровень использования жирных кислот в энергетических процессах [3, 10]. Уже к 7-суточному возрасту количество полиеновых жирных кислот (линолевой и арахидоновой) в ткани печени и плазме крови поросят значительно увеличивается [8]. В течение онтогенеза полиеновые жирные кислоты интенсивно включаются главным образом в структурные липиды тканей, что способствует нормальному росту поросят и повышению жизнеспособности их организма [3, 6]. Следовательно, жиры играют важную роль в поддержании равновесия калорий в живом организме, а незаменимые жирные кислоты участвуют в биосинтезе простагландинов, дефицит которых вызывает отставание в росте и истощение животных.

Однако до сих пор остается невыясненным вопрос обмена липидов у поросят отсталых в росте — гипотрофиков, которые рождаются недоразвитыми, без подкожного жира с функциональной недостаточностью желез и органов пищеварительной и других систем [4].

Известно [2, 4], что вещества, способствующие лучшему расщеплению жиров в желудочно-кишечном тракте и всасыванию в кровь экзогенных жирных кислот, обеспечивают организм полиеновыми и другими ненасыщенными жирными кислотами, активно синтезирующимися в нормально функционирующей печени. В связи с этим целью наших исследований было изучение воздействия этония, для которого характерны эмульгирующие, солюбилизующие и обсорбирующие свойства, на жирнокислотный состав общих липидов и активность липазы в ткани печени и мышечной ткани поросят-гипотрофиков.

Методика

Опыт проводили на помесных поросятах (крупная белая порода, скрещенная с полтавской мясной типа), подобранных по типу аналогов: одного возраста, принадлежат одному свиноматке районного межколхозного объединения. От 15 свиноматок

брали сразу после отъема по 2 гипотрофика и одному нормотрофику, из которых сформировывали 3 группы поросят 60-суточного возраста: I группа — отрицательный контроль (гипотрофики — отстающие в развитии поросята), II группа — положительный контроль (нормотрофики — нормально развивающиеся поросята) и III группа — экспериментально моделированная недостаточность (отстающие в развитии поросята).

Основными критериями при отборе поросят-гипотрофиков в контрольную и опытную группы были низкая их масса (5—6 кг), непропорциональность развития и ниже-средняя упитанность. Нормотрофики отбирались средней упитанности, массой 15—16 кг. Все поросята, взятые в опыт, содержались группами. Кормление и содержание контрольных и опытных групп было одинаковым. Опытные гипотрофики в добавление к основному рациону получали в течение 20 сут по 2 мг/кг этония — дихлорид этилен-1,2-бис-(*N*-диметилкарбамидооксиметил)-аммония.

После окончания опыта поросят (по 3 головы из каждой группы) забивали и отбирали тканевые пробы печени и длиннейшей мышцы спины, в которых определяли жирнокислотный состав липидов методом газожидкостной хроматографии [5].

Результаты и их обсуждение

Приведенные в табл. 1 результаты свидетельствуют о существенных различиях жирнокислотного состава общих липидов в ткани печени поросят-гипотрофиков по сравнению с таковыми в ткани печени нормально развитых животных (положительный контроль). Проявляется тенденция к повышению относительного содержания пальмитиновой и пальмитолеиновой, статистически достоверно выше по сравнению с животными положительного контроля содержание маргариновой, олеиновой и эйкозацидиеновой жирных кислот липидов в ткани печени поросят отрицательного контроля. Однако следует отметить, что концентрация линолевой, линоленовой, эйкозатриеновой, эйкозапентаеновой, докозатриеновой жирных кислот на 35, 38,1; 32, 46,7; 44,2 % соответственно выше у этой группы животных, чем у животных отрицательного контроля ($P < 0,05$). Необходимо отметить, что относительное содержание докозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот липидов в тка-

Таблица 1. Относительное содержание (%) жирных кислот в общих липидах печени поросят ($n=3$)

Кислота	Код кислоты	Контроль		Опыт
		Гипотрофики (I группа)	Нормотрофики (II группа)	Гипотрофики (III группа)
Пальмитиновая	C _{16:0}	12,5±3,49	11,2±0,77	13,3±0,4
Пальмитолеиновая	C _{16:1}	1,20±0,9	0,67±0,06	0,80±0,07
Маргариновая	C _{17:0}	0,76±0,06	0,57±0,02*	0,50±0,08
Стеариновая	C _{18:0}	27,1±2,23	28,4±1,61	27,4±1,8
Олеиновая	C _{18:1}	25,6±3,31	13,0±0,25**	17,0±1,2*
Линолевая	C _{18:2}	14,3±0,4	19,3±0,3**	15,3±0,18*
Линоленовая	C _{18:3}	0,21±0,02	0,29±0,01*	0,22±0,02
Арахидиновая	C _{20:0}	0,10±0,01	—	0,06±0,01
Гадолеиновая	C _{20:1}	0,18±0,01	0,11±0,01	0,14±0,02
Эйкозацидиеновая	C _{20:2}	0,58±0,1	0,54±0,07*	0,53±0,06
Эйкозатриеновая	C _{20:3}	0,85±0,01	1,12±0,02*	0,94±0,01*
Арахидоновая	C _{20:4}	13,04±1,5	19,07±1,3*	18,97±0,77**
Эруковая	C _{22:1}	0,04±0,01	—	—
Эйкозапентаеновая	C _{20:5}	0,55±0,06	0,72±0,01*	0,86±0,04*
Докозатриеновая	C _{22:3}	0,52±0,04	0,75±0,03*	0,58±0,04
Докозатетраеновая	C _{22:4}	0,19±0,02	0,18±0,01	0,12±0,01*
Докозапентаеновая	C _{22:5}	1,71±0,07	2,75±0,2**	2,43±0,21*
Докозагексаеновая	C _{22:6}	0,58±0,04	0,88±0,04**	0,95±0,10*
Насыщенные		40,46	40,62	41,26
Ненасыщенные		59,54	59,38	58,74
Моноеновые		27,02	13,78	17,94
Полиеновые		32,52	45,60	40,80
КЭМ		2,62	2,75	2,96

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

ни печени нормотрофики превышает в 1,6 и 1,5 раза соответственно таковое липидов в ткани гипотрофики ($P < 0,01$).

Следует обратить внимание на значительное содержание олеиновой кислоты (25,6 %) в общих липидах печени гипотрофики и незначительное — полиненасыщенных жирных кислот. В данном случае такое явление, по-видимому, связано с низкой активностью фермента десатуразы. Как известно [2], олеиновая кислота не подвергается десатурации и удлинению, если есть достаточное для этого количество линолевой и линоленовой кислот. В нашем опыте в общих липидах печени гипотрофики отмечаем очень низкое содержание вышеупомянутых жирных кислот, т. е. они как субстраты не могут конкурировать с олеиновой кислотой за фермент десатуразу в печени поросят отсталых в росте и развитии. Объяснение низкому содержанию полиеновых жирных кислот в липидах и малой активности фермента, вероятно, следует искать в недоразвитости паренхиматозных органов, в том числе и печени гипотрофики [4], где метаболические процессы снижены. Принято считать, что ацил-КоА-карбоксилаза является лимитирующим синтез жирных кислот ферментом, но количество этого фермента, а также активность жирнокислотной синтетазы снижаются при голодании животных [9]. Учитывая тот факт, что поросята-гипотрофики плохо сосут и малоподвижны, они фактически остаются постоянно голодными и поэтому можно еще предположить, что активность ферментных систем синтеза ненасыщенных жирных кислот (и особенно полиеновых) снижена.

Очень низкое содержание арахидоновой и линоленовой кислот в общих липидах печени гипотрофики, по-видимому, не обеспечивает нормальный синтез простагландинов, которые играют важную роль в обменных процессах и в создании некоторых факторов неспецифической резистентности животных. Это предположение подтверждено нами изучением факторов естественной резистентности. Как показали исследования, бактерицидная, лизоцимная и фагоцитарная активность крови поросят-гипотрофики значительно ниже, чем нормотрофики, что согласуется с данными, полученными Варфоломеевым и соавт. [1]. Следует отметить, что коэффициент эффективности метаболизма (КЭМ) эссенциальных жирных кислот в печени гипотрофики составляет 2,62, тогда как в печени нормотрофики — 2,75.

Исследования жирнокислотного состава липидов печени показали, что под влиянием этония в печени гипотрофики проявляется тенденция к снижению пальмитиновой, пальмитолеиновой и маргариновой по сравнению с отрицательным контролем. Содержание олеиновой кислоты общих липидов в печени опытных поросят ниже на 33,6 %, чем в печени контрольных гипотрофики. Можно предположить, что этоний как поверхностно активный препарат повышает активность ферментных систем, используя олеиновую кислоту как субстрат для синтеза других жирных кислот. Это, вероятно, является причиной снижения ее содержания в общих липидах печени. Подтверждением нашего предположения является содержание ненасыщенных жирных кислот, которое повышается в печени опытных гипотрофики. Так, в нашем опыте резко увеличивается содержание арахидоновой, эйкозопентаеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой кислот ($P < 0,05—0,01$) в липидах ткани печени поросят, получавших этоний. Это можно объяснить, по-видимому, с одной стороны, повышением активности ферментной системы в печени под воздействием этония как поверхностно активного препарата, и, с другой стороны, тем, что препарат, обладая эмульгирующими свойствами, способствует образованию жировой эмульсии, что существенно улучшает всасывание жиров желудочно-кишечным трактом гипотрофики, и их поступление в кровь, обеспечивая организм таким образом экзогенными жирными кислотами, использующимися печенью для синтеза полиеновых и других ненасыщенных жирных кислот. Так, изучение активности липазы, показало, что в печени гипотрофики контрольной группы активность липазы составляет

4,13 усл. ед.·мл NaOH·мин⁻¹·г⁻¹ сырой ткани, а в печени поросят, получавших этоний, активность этого фермента повышается до 7,66.

При анализе полученных результатов установлено увеличение суммарного количества ненасыщенных жирных кислот, в частности, полиеновых, при снижении суммарного количества насыщенных жирных кислот в печени опытных животных по сравнению с печенью поросят отрицательного контроля. Следует отметить, что КЭМ у животных, получавших этоний, повышается до 2,96, что свидетельствует об интенсивности метаболических процессов в организме поросят.

Из приведенных в табл. 2 результатов исследования обращает на себя внимание значительно меньшее содержание в мышечной ткани животных отрицательного контроля линолевой, линоленовой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой, арахидоновой жирных кислот по сравнению с таковым в мышечной ткани поросят положительного контроля. Важно отметить, что в составе общих липидов мышечной ткани контрольных гипотрофиков нет эйкозапентаеновой, докозатриеновой, докозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот.

При скормливания этония в общих липидах мышечной ткани снижается относительное содержание стеариновой, олеиновой и гадолеиновой и значительно повышается — линолевой, линоленовой, эйкозодиеновой, эйкозатриеновой, арахидоновой кислот. Если сравнить жирнокислотный состав липидов печени (см. табл. 1) с таковыми мышечной ткани (см. табл. 2), то можно заметить, что у животных под влиянием этония аналогично повышается содержание полиненасыщенных жирных кислот. Отсюда напрашивается вывод, что этоний способствует повышению полиеновых жирных кислот, играющих жизненно важную роль в организме животных.

Таблица 2. Относительное содержание (%) жирных кислот в общих липидах мышечной ткани поросят (n=3)

Кислота	Код кислоты	Контроль		Опыт
		Гипотрофики (I группа)	Нормотрофики (II группа)	Гипотрофики (III группа)
Миристиновая	C _{14:0}	1,17±0,07	1,48±0,16	0,77±0,03
Пентадекановая	C _{15:0}	—	0,06±0,01	—
Пальмитиновая	C _{16:0}	21,8±0,51	19,6±0,76	21,5±1,3
Пальмитолеиновая	C _{16:1}	3,20±0,33	4,03±0,19	3,26±0,38
Стеариновая	C _{18:0}	12,5±1,03	8,7±0,43*	10,3±0,6
Олеиновая	C _{18:1}	52,1±1,81	40,6±1,88**	46,0±1,43*
Линолевая	C _{18:2}	6,4±0,31	15,3±0,91***	11,5±0,45***
Линоленовая	C _{18:3}	0,17±0,01	0,43±0,06**	0,26±0,01**
Арахидиновая	C _{20:0}	0,17±0,02	0,16±0,02	0,08±0,01*
Гадолеиновая	C _{20:1}	1,08±0,23	0,84±0,12***	0,59±0,04*
Эйкозодиеновая	C _{20:2}	0,13±0,02	0,20±0,01*	0,21±0,03*
Эйкозатриеновая	C _{20:3}	0,11±0,03	0,26±0,05*	0,35±0,01***
Арахидоновая	C _{20:4}	1,01±0,11	7,6±0,1***	4,59±0,11***
Эруковая	C _{22:1}	0,16±0,01	—	—
Эйкозапентаеновая	C _{20:5}	—	0,09±0,01	—
Докозатриеновая	C _{22:3}	—	0,13±0,01	0,17±0,02
Лигноцериновая	C _{24:0}	—	—	0,08±0,01
Докозапентаеновая	C _{22:5}	—	0,22±0,01	0,18±0,02
Докозагексаеновая	C _{22:6}	—	0,30±0,01	0,16±0,02
Насыщенные		35,64	30,00	32,73
Ненасыщенные		64,36	70,00	67,27
Моноеновые		56,54	45,47	49,85
Полиеновые		7,82	24,53	17,42
КЭМ		3,36	3,76	3,99

* P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001.

Следует отметить, что в липидах мышечной ткани животных, получавших этоний, появляются следующие жирные кислоты: докозатриеновая, лигноцериновая, докозапентаеновая, докозагексаеновая, которых нет в липидах исследуемой ткани поросят отрицательного контроля. При этом, прежде всего, обращает на себя внимание значительное различие в соотношении насыщенных и ненасыщенных жирных кислот. Так, под влиянием этония повышается относительное содержание ненасыщенных (а именно полиеновых жирных кислот) в липидах мышечной ткани и снижается — насыщенных, если сравнивать с липидами мышечной ткани животных отрицательного контроля. Эти результаты являются доказательством того, что этоний повышает синтез полиеновых кислот общих липидов мышечной ткани.

Таким образом, под влиянием препарата в мышечной ткани изменяется относительное содержание полиеновых жирных кислот, значительное место среди которых занимает арахидоновая кислота ($C_{20:4}$). Увеличение ее количества вызывает повышение коэффициента эффективности метаболизма эссенциальных жирных кислот (КЭМ). Так, в мышечной ткани поросят-гипотрофиков контрольной группы КЭМ составлял 3,36, а у опытных 3,99. Можно предположить, что под влиянием этония эссенциальные жирные кислоты интенсивно используются в пластических процессах организма, что положительно сказывается на росте и развитии поросят опытной группы, о чем свидетельствуют результаты изучения энергии роста и сохранности поросят. Нами установлено, что животные, получавшие с основным рационом этоний, превышали (по среднесуточным — прироста и сохранности) поросят отрицательного контроля на 22,7 и 16,6 % соответственно. Относительное содержание жирных кислот общих липидов в ткани печени и мышечной ткани поросят, получавших этоний, почти достигло значения этого показателя липидов в исследуемых тканях нормально развитых поросят.

Выводы

Относительное содержание полиеновых жирных кислот, входящих в состав общих липидов, в ткани печени и мышечной ткани у гипотрофиков ниже, чем в исследуемых тканях у нормально развитых поросят.

У животных под влиянием этония относительное содержание незаменимых жирных кислот и других полиеновых кислот, входящих в состав общих липидов, в ткани печени и мышечной ткани выше, чем у животных контрольной группы, что свидетельствует о повышении активности обмена липидов в организме опытных животных.

I. M. Pavlyuk

ETHONIUM EFFECT ON THE FATTY-ACID COMPOSITION OF LIPIDS IN THE LIVER TISSUE AND MUSCULAR TISSUE OF HYPOTROPHIC PIGS

Relative content of unsaturated, in particular polyene fatty acids, being a part of total lipids and lipase activity in the liver tissue and muscular tissue in the hypotrophic pigs is much lower than those parameters in normotrophic ones. Ethonium induces an increase in the percentage of irreplaceable polyene acids in total lipids, activity of lipase and CME in tissues as well as average-diurnal increments and preservation percent of young.

University, Ministry of Higher and Secondary
Special Education of the Ukrainian SSR, Chernovtsy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варфоломеев С. Д., Мевх А. Т. Простагландины — молекулярные биорегуляторы. — М.: Изд-во Моск. ун-та, 1985. — 308 с.
2. Жиры в питании сельскохозяйственных животных / Пер. с англ. Г. Н. Жидкоблиновой: Под ред. А. А. Алиева. — М.: Агропромиздат, 1987. — 406 с.

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 неdestructивного 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, аминокислотных соединений — $0,55$ 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 гастрина 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-

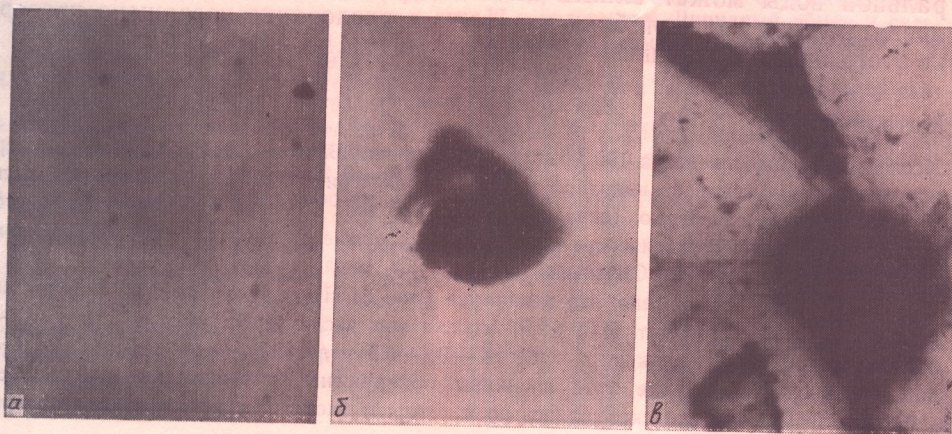


Рис. 1. Варианты стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка крыс и оценка их тяжести:

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-

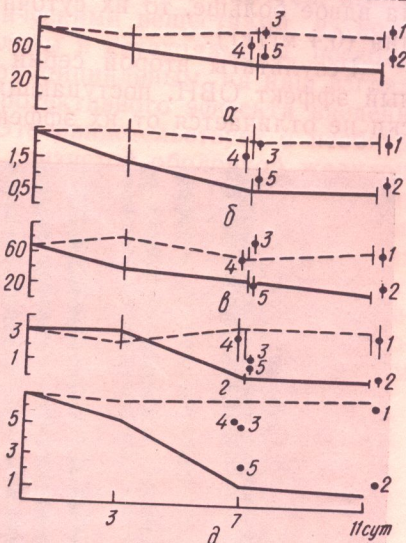


Рис. 2. Динамика частоты повреждений (а) и тяжести стрессорных повреждений (б), в том числе частоты язвообразования (в) и множественности язвообразования (г) слизистой оболочки желудка, а также язвенного индекса (д) у крыс при поении водопроводной водой (—), водой нафтусей (—), дистиллированной водой (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

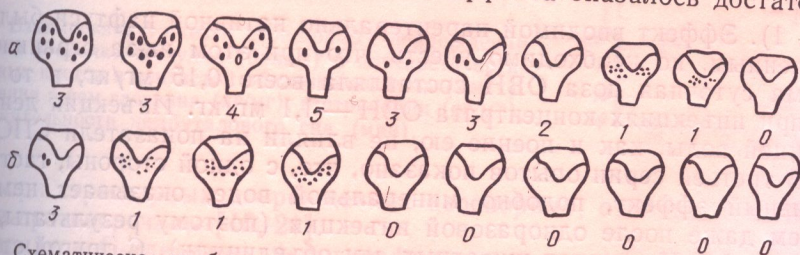


Рис. 3. Схематическое изображение стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка, рассеченного по большой кривизне, у контрольных (а) и опытных (б) крыс. Под каждой схемой дана оценка тяжести повреждения в баллах.

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,

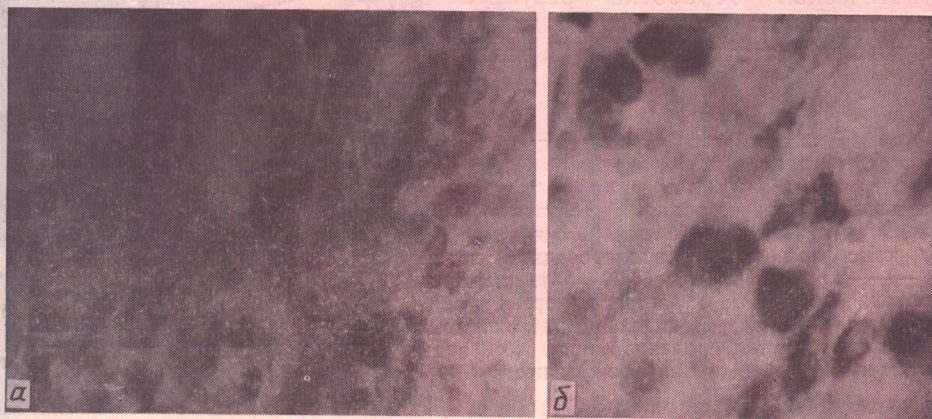


Рис. 4. Аргирофильные клетки антральной слизистой оболочки желудка крыс, потреблявших водопроводную воду (а) и воду нафтусю (б).

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 $S_{орг}$, 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, эндорфин, адrenокортикотропный гормон (АКТГ) [24]. Превентивное действие первых двух гор-

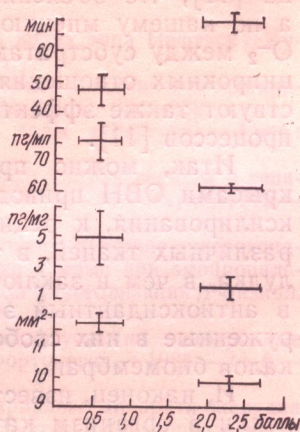


Рис. 5. Взаимосвязь тяжести стрессорных повреждений слизистой оболочки желудка (баллы) и плотности аргирофильных клеток в слизистой оболочке антрума (мм^2 ⁻), содержания в нем гастрина (пг/мл), гастринемии (пг/мл), продолжительности нембуталового сна (мин).

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 — энтериновую 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., Булгаков 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.

Посевную дозу и интервалы между пассажами определяли в зависимости от задач эксперимента. Рекультивирование эндокринных клеток во флаконах проводили с добавлением в питательную среду кондиционированной среды соответствующих культур в соотношении 1:1. Морфофункциональное состояние клеток изучали микроскопированием стационарных препаратов после их специфического окрашивания. Гранулы инсулина в β -клетках поджелудочной железы идентифицировали альдегидфуксиновым окрашиванием. Свободные липиды в клетках семенников и надпочечников выявляли с помощью судановых красителей 3—4 и суданового черного. Коллоид клеток щитовидной железы — азокарминовым красителем. Гормонсинтезирующую способность клеток субкультур различных эндокринных желез во всех пассажах подтверждали наличием гормонов в пробах культуральной среды радиоиммунологическим методом.

Результаты и их обсуждение

При витальной микроскопии пассируемых клеток эндокринных желез чело­века в первые часы культивирования отмечалось прикрепление к стеклу и распластывание клеток. К концу второй недели, вследствие интенсивного размножения клеток, формировался монослой.

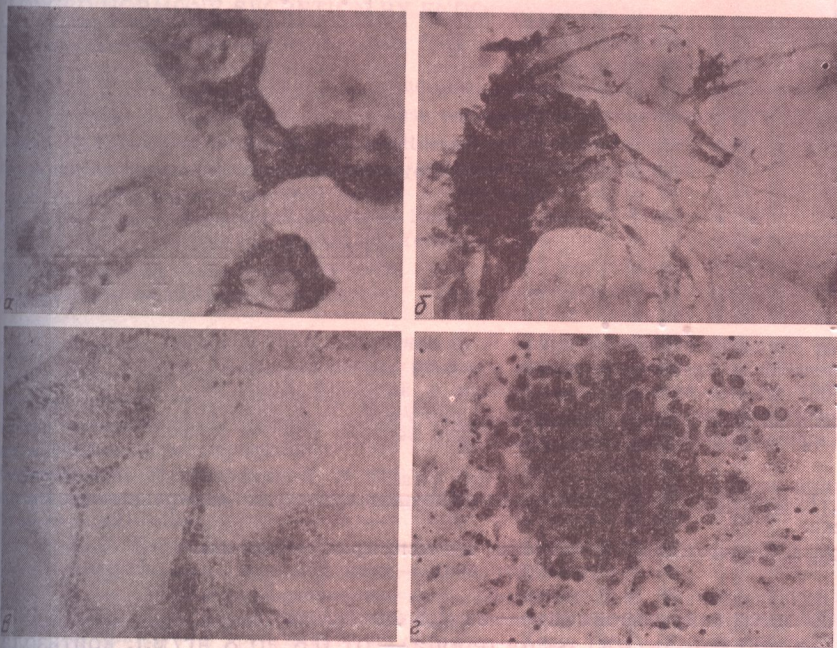


Рис 1. Клетки монослоя субкультур эндокринных желез:

а — β -клетки поджелудочной железы в культуре ткани I пассажа (5 сут, окраска альдегидфуксином, $\times 600$); б — клетки щитовидной железы в культуре ткани III пассажа (17 сут, окраска анилиновыми красителями, $\times 300$); в — клетки Лейдига в культуре ткани семенника III пассажа (5 сут, окраска судановым черным, $\times 600$); г — клетки надпочечника в культуре ткани I пассажа (10 сут, окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$).

Формирование монослоя происходило за счет деления прикрепившихся клеток, размножения мигрирующих клеток и прикрепившихся микроколоний. Монослой субкультур эндокринных желез обычно представлен клетками смешанного типа (рис. 1). Эндокринные клетки первичных культур удавалось сохранить регулярной сменой ростовой среды в течение 30—40 сут, после чего, как правило, отмечали дегрануляцию, вакуолизацию клеток и, наконец, отслоение их от стекла.

Подобных явлений не было при своевременных регулярных пересевах эндокринных клеток. Сокращение интервалов между пассажами давало возможность молодым функционально сохраненным клеткам активно размножаться и функционировать после очередного пересева. Во время субкультивирования часть агрегированных клеток образовывала плавающие во взвеси колонии. Прикрепившиеся к стеклу клетки

размножались, формируя на стекле микроколонии, которые постепенно приобретали вид многослойных очагов. Многослойные симпласты часто отслаивались от стекла и продолжали функционировать во взвеси. Специфическая окраска постоянных препаратов культур эндокринных эмбриональных клеток различных пассажей показала вариабельность функционального состояния клеток в момент цитологического изучения.

Морфологическое состояние клеток коррелировало с функциональным содержанием гормонов в культуральной среде (рис. 2). Как видно из рисунка, концентрация инсулина (при идентичных плотности монослоя и возрасте культур) от пассажа к пассажу колеблется от 200

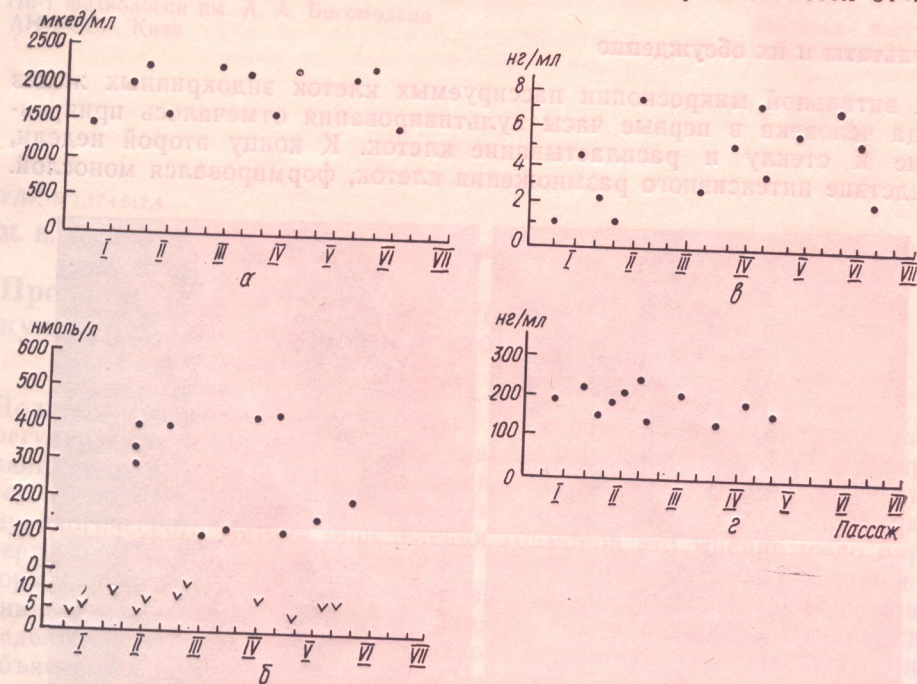


Рис. 2. Концентрация гормонов в долгоживущих культурах эндокринных клеток плода человека:

а — инсулин, б — тироксин и трийодтиронин, в — тестостерон, г — кортизол.

до 2500 мкед/мл, тироксина — от 1,8 до 7,0 нмоль/л, трийодтиронина — от 94 до 600 нмоль/мл, тестостерона — от 0,8 до 8 нг/мл, кортизола — от 140 до 250 нмоль/л.

Таким образом, при регулярном пассировании эндокринные клетки стабильно синтезируют гормон в культуральную среду на уровне всех пассажей. Как правило, на протяжении двух недель с момента очередного пересева идет нарастание концентрации гормонов, но к концу месяца значения этого показателя снижаются. Такая закономерность прослеживается от пассажа к пассажу для клеток всех эндокринных желез. Однако следует отметить, что на 7—10-м пассажах гормоны почти не определяются, что связано со снижением адгезивных и пролиферативных способностей клеток.

Возникает вопрос, что стимулирует столь продолжительное размножение эндокринных клеток *in vitro* с сохранением гормонсинтезирующей способности. По нашему мнению, вероятно, эмбриональная ткань, обладая большими ростовыми возможностями, способствует продолжительному субкультивированию. При этом, будучи менее дифференцированной, она представлена в основном клетками-предшественниками, которые во время роста и развития проходят все стадии клеточной генерации до зрелых форм. Возможно, пересевы нарушают периоды покоя и стабилизации культур, наступающие в монослое в ре-

зультате действия фактора контактного ингибирования клеток, обязательного для нормальных клеток. т. е. клетки искусственно выводятся из четвертого своего периода — периода естественного отмирания. И, наконец, факторы роста и гормоны, находящиеся в добавляемой кондиционированной среде, сами являются биостимуляторами.

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что при пассировании эндокринных клеток плода человека они не утрачивают способности синтезировать гормон в условиях культивирования *in vitro*. Такие культуры могут служить объектом для изучения структуры и функции эндокринных клеток, взаимоотношений отдельных эндокринных клеток, для выяснения особенностей внутриклеточного биосинтеза и метаболизма гормонов без влияния нейрогуморальных факторов организма. Такие культуры могут быть использованы также в трансплантационной экспериментальной эндокринологии.

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

PROLONGED HORMONE SECRETION BY ENDOCRINE CELLS CULTURES OF HUMAN FETUS

It is stated as possible to cultivate and accumulate endocrine cells by regular passages *in vitro* over a long period of time. In this case endocrine cells of human fetus don't lose the ability to synthesize hormone. Such cultures can be used to study some general-biological problems out of influence of the neurohumoral organism factors.

Branch of the All-Union Research Centre of Surgery,
Academy of Medical Sciences of the USSR, Yerevan

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабикова Р. А., Блюмкин В. Н., Шальнев Б. И. и др. Клеточная культура из поджелудочной железы плодов крупного рогатого скота, полученная с применением коллагелина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1977. — № 3. — С. 350—353.
2. Басмаджян М. Е., Геворкян В. И. Морфо-функциональная сохранность островковых клеток поджелудочной железы морской свинки при их субкультивировании // Там же. — 1983. — № 3. — С. 83—85.
3. Басмаджян М. Е., Геворкян В. И. Новые аспекты консервации β -клеток поджелудочной железы плодов человека методом регулярных пассажей // Там же. — 1987. — № 10. — С. 491—493.
4. Турчин И. С. Изучение структуры и функции эндокринных желез методом культур тканей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Киев, 1975. — 42 с.
5. Турчин И. С., Тронько И. Д., Минченко А. Г., Онищенко Д. С. Трансплантация культивируемых и некультивируемых клеток коры надпочечников крысам после двухсторонней адренэктомии // Трансплантация органов. — Киев, 1985. — С. 222—224.
6. Шумаков В. И., Блюмкин В. Н. Однослойные клеточные культуры из поджелудочной железы и их гормональная активность // Вопросы трансплантологии и искусственных органов. — М., 1977. — С. 63—67.
7. Федотов В. П., Блюмкин В. Н., Бабикова Р. А. и др. Инсулинообразующая активность однослойных культур островковых клеток поджелудочной железы крупного рогатого скота // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 1978. — № 8. — С. 235—238.
8. Andersson A., Bore H., Groth C. et al. Survival of isolated human islets of Langerhans maintained of tissue culture // J. Clin. Invest. — 1976. — N 57. — P. 1295—1301.
9. Berni A., Fillipini A., Custureri F. et al. L. trapianto cellulare di ghiandola surrenale // Policlinico Sez. chir. — 1979. — 86, N 5. — P. 1044—1046.
10. Eayet G., Housepian S. Demonstration of growth in porcine thyroid cell culture // Ann. endocrinol. — 1979. — 40, N 5. — P. 26—29.
11. Cooke B. A., Aldred L. F., Hunter M. G. et al. Effect of isolation and purification procedures on the viability and properties of tastsis Leydig cells // J. Steroid Biochem. — 1983. — 19, N 1A. — P. 359—366.
12. Newland P., White M. C., Watson M., Kendall-Taylor P. Porcine testicular cells in monolayer cell culture. A model for the study of Leydig cell function // J. Endocrinol. — 1987. — 110—112. — P. 19—23.
13. O'Connor M. K., Malone J. F., Cullen M. S. Long-term cultures of sheep thyroid cells // Acta Endocrinol. — 1980. — 93, N 231. — P. 44—49.

Ереван. филиал Всесоюз.
науч. центра хирургии АМН СССР

Материал поступил
в редакцию 09.12.88

О. П. Потиха, И. С. Турчин, Н. Д. Тронько

Цитологическая и гормональная характеристика клеточных культур из семенников новорожденных поросят

Последнее десятилетие в нашей стране успешно развивается новое направление лечения эндокринопатий, основанное на трансплантации культур клеток и тканей соответствующих эндокринных желез [1, 2, 5—7]. Для успешного решения этой проблемы необходимо иметь высококачественные культуры эндокринных клеток, способных к пролиферации и продукции специфических гормонов.

В связи с этим основной задачей нашей работы было разработать методику выделения и культивирования клеток семенников новорожденных поросят, изучить биологические свойства клеточного монослоя (т. е. пролиферацию клеток в нем и способность клеток продуцировать половые гормоны), а также исследовать влияние хорионического гонадотропина на структуру и гормональную активность полученной культуры клеток.

Методика

Клеточный монослой получали из 50 семенников новорожденных поросят, которые извлекали в стерильных условиях, декапсулировали, измельчали глазными ножницами на кусочки размером 0,5—1 мм и отмывали охлажденным раствором Хенкса. Затем кусочки ткани диспергировали 0,25%-ным трипсином с помощью магнитной мешалки при температуре 26—28 °С. Разобщенные клетки дважды отмывали охлажденным раствором Хенкса и центрифугировали в течение 15 мин при частоте 1200—1500 мин⁻¹. Полученную взвесь изолированных клеток и клеточных конгломератов помещали в пробирки на сплошные пластинки размером 0,5 см×1 см из расчета 600—800 тыс. в 1 мл питательной среды. Культивировали клетки при температуре 37 °С в питательной среде, состоящей из равных объемов среды 199, гидролизата и лактальбумина (с добавлением 15—20 % инактивированной сыворотки крупного рогатого скота и пенициллина из расчета 100 ед/мл среды). Смену питательной среды проводили каждые три дня. Рост клеток исследовали при просматривании их через стенку пробирки на световом микроскопе. Для

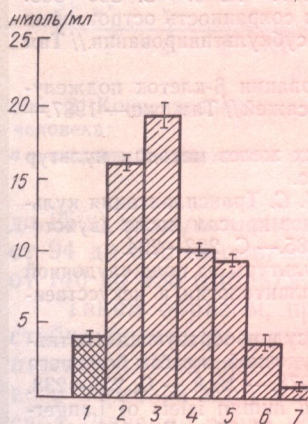


Рис. 1. Влияние различных концентраций хорионического гонадотропина на продуцирование тестостерона (нмоль/мл) клетками культуры ткани семенников новорожденных поросят:

1 — норма; 2 — 0,025; 3 — 0,1; 4 — 0,25; 5 — 1,0; 6 — 1,5; 7 — 3,0 ед/мл.

цитологического анализа клетки фиксировали 96-градусным этиловым спиртом каждые 24 ч, начиная с момента посева, и в течение месяца.

Продукцию тестостерона в культуре определяли радиоиммунологическим методом, используя стандартный набор «Стерон Т¹²⁵I». Влияние хорионического гонадотропина на культуру клеток изучали с помощью его различных концентраций (рис. 1). Общие липиды выявляли суданом черным [3].

О гормональной активности клеточной культуры судили по активности фермента интерстициальных клеток 3-β-окисстероиддегидрогеназы, определяемой с помощью модифицированного метода Суриной [4].

Результаты и их обсуждение

Через 2 ч после посева клеток, обнаружена их способность прикрепляться к стеклу и слюдяным пластинкам. Видны изолированные светлые клетки и конгломераты, состоящие из 6—8 и нескольких десятков клеток. В первые 4—5 сут наблюдается интенсивный прирост числа клеток за счет размножения изолированных и мигрирующих из «материнских» конгломератов клеток. Спустя 5—6 сут после начала культивирования в большинстве случаев наблюдается образование сплошного

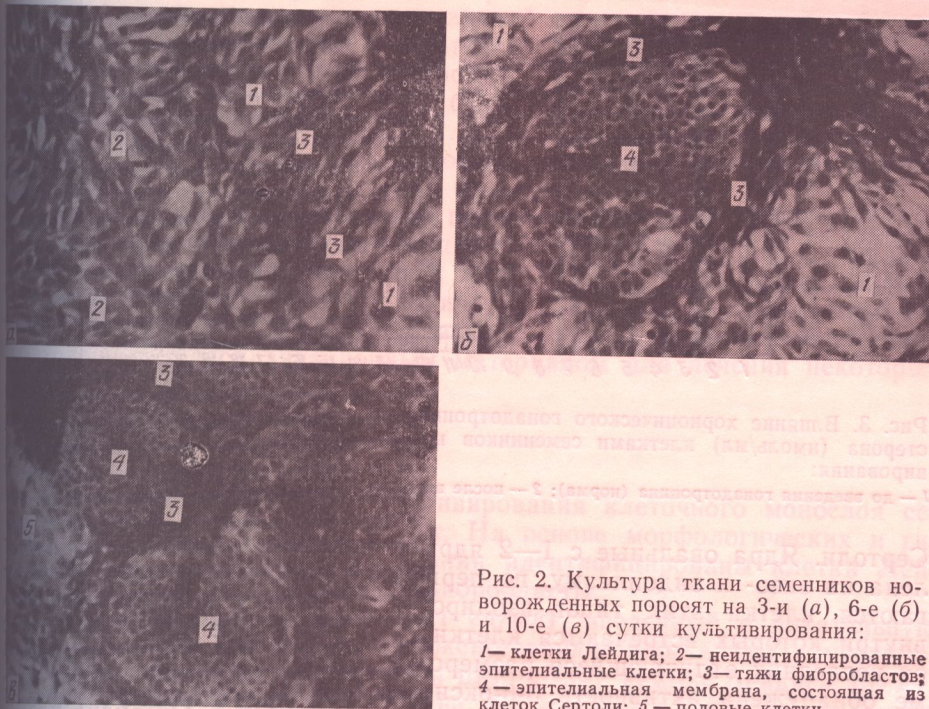


Рис. 2. Культура ткани семенников новорожденных поросят на 3-й (а), 6-е (б) и 10-е (в) сутки культивирования:

1—клетки Лейдига; 2—неидентифицированные эпителиальные клетки; 3—тяжи фибробластов; 4—эпителиальная мембрана, состоящая из клеток Сертоли; 5—половые клетки.

клеточного монослоя и культура приобретает вид, характерный для культуры клеток семенников не только новорожденных поросят, но и других животных [8]. На этом этапе развития клеточного монослоя хорошо идентифицируются различные типы клеток (рис. 1—2). В основном они представлены фибробластами, которые располагаются в виде тяжей или отдельных групп. Иногда они образуют разнонаправленные «завихрения». Клетки подобных тяжей небольшого размера, имеют удлинённую цитоплазму, овальные или вытянутые гиперхромные ядра с несколькими ядрышками.

Среди тяжей фибробластов обнаружены клетки полигональной формы с полиморфными гиперхромными ядрами, расположенными чаще эксцентрично. Хроматин в виде размытых глыбок, расположен равномерно по всему ядру. Цитоплазма этих клеток эозинофильная, компактная. На основании морфологических признаков (полиморфизма ядер, эксцентричности их расположения, компактности цитоплазмы) эти клетки можно отнести к половым клеткам. Следует подчеркнуть, что они располагаются изолированно или небольшими группами по 3—6 клеток, и составляют примерно 5—8 % всего клеточного состава культуры.

В клеточном монослое семенников выявлены также клетки, которые имеют свойства эпителиальных. Находятся они чаще среди «материнских» клеточно-тканевых конгломератов или между рыхло расположенными фибробластами. Клетки этой группы имеют полигональную форму, тесно примыкают друг к другу, образуют эпителиальные «мембраны». Ядра этих клеток имеют округлую или овальную форму

с неровными краями, содержат несколько плотных ядрышек. Цитоплазма этих клеток рыхлая, вакуолизированная и содержит значительное число липидных включений. По своим морфологическим признакам они, вероятно, представляют собой клетки Сертоли.

Клетки Лейдига. 10—12 % их представлены следующими двумя типами клеток: эпителиальными и фибробластоподобными. В клетках обоих типов обнаружена активность фермента 3- β -оксистероиддегидрогеназы, указывающего на способность этих клеток синтезировать половые гормоны. Клетки эпителиального типа размером больше клеток

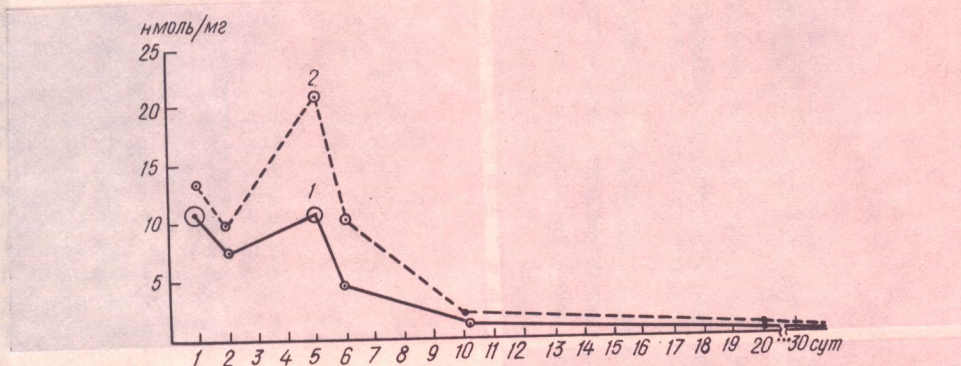


Рис. 3. Влияние хорионического гонадотропина (0,1 ед/мл) на продуцирование тестостерона (нмоль/мл) клетками семенников новорожденных поросят за время культивирования:

1 — до введения гонадотропина (норма); 2 — после введения гонадотропина.

Сертоли. Ядра овальные с 1—2 ядрышками. Цитоплазма четко разделена на экзо- и эндоплазму, по периферии вакуолизирована. Располагаются клетки этих типов изолированно или небольшими группами, внутри которых встречаются клетки, напоминающие фибробласты, но от последних отличающиеся размером и формой ядра. В их цитоплазме обнаружена активность 3- β -оксистероиддегидрогеназы, однако она ниже, чем в цитоплазме клеток эпителиального типа. Очевидно клетки Лейдига эпителиального и фибробластоподобного типов проявляют различную гормональную активность. В цитоплазме клеток Лейдига обоих типов выявлены липидные включения.

Кроме вышеописанных типов клеток встречаются эпителиальные клетки различной формы и размера, ядра которых крупные и содержат несколько ядрышек. Однако определить их тканевую принадлежность не представлялось возможным. Можно предположить, что они относятся к эндотелию сосудов или лимфоидной системы.

Такой цитологический вид клеточный монослой семенников сохраняет примерно до 10—14 сут, начиная с момента культивирования. А затем наступают деструктивные изменения, преимущественно в половых клетках. Характер роста изменяется лишь в зависимости от начального преобладания того или другого клеточного состава. Встречаются препараты с обширными «мембранами» клеток типа Сертоли (60—70 %), или с типичными фибробластами (в основном), что зависит от исходного клеточного состава при посеве клеточной суспензии. К 22—24-ым суткам в препаратах преобладают фибробласты, которые интенсивно размножаются и вытесняют другие типы клеток.

Известно, что гонадотропные гормоны стимулируют половую систему экспериментальных животных и человека. Под влиянием гонадотропина (0,1 ед/мл), введенного в питательную среду, уже в первые часы после введения обнаружено увеличение ядрышек и ядер клеток Лейдига, общего числа клеток Лейдига и липидных капель в их цитоплазме [9, 12]. В дальнейшем набухает вся клетка. Так, если в контрольной культуре на 100 клеток обнаружено 6—8 клеток Лейдига, то в опыте — 16—18. Под действием гормона клетки Лейдига фибробла-

стоподобного типа приобрели свойства эпителиальных, что указывает на их высокую гормональную активность и подтверждается результатами определения активности 3- β -оксистероиддегидрогеназы. Под действием хорионического гонадотропина увеличивается и число половых клеток.

Интересные результаты получены при изучении прямого влияния хорионического гонадотропина на продукцию тестостерона клеточным монослоем семенников новорожденных поросят. Предварительно было показано, что концентрация гонадотропина, составляющая 0,1 ед/мл, наиболее оптимальна для максимальной стимуляции продукции тестостерона. Как видно из рис. 3, клеточный монослой продуцирует тестостерон в течение 1 мес и гонадотропный гормон стимулирует этот процесс. Подобные культуры клеток были получены и другими авторами [10, 11], однако они не проводили детального цитологического анализа по типам клеток в клеточном монослое семенников экспериментальных животных.

Таким образом, в результате проведенных исследований показано, что клеточные культуры семенников новорожденных поросят способны не только к пролиферации, но и к продукции тестостерона, которая усиливается под влиянием хорионического гормона. Считаем, что 5—8-суточные культуры семенников новорожденных поросят могут быть подходящим трансплантационным материалом для лечения некоторых эндокринных нарушений.

Выводы

1. Разработана методика культивирования клеточного монослоя семенников новорожденных поросят. На основе морфологических и гистохимических методов исследования идентифицированы клетки Лейдига, Сертоли, половые клетки и фибробласты.
2. Гонадотропный гормон (0,1 ед/мл), введенный в питательную среду, повышает активность 3- β -оксистероиддегидрогеназы и увеличивает число липидных включений в цитоплазме клеток Лейдига, стимулирует их размножение и выделение тестостерона в питательную среду.
3. Полученная нами культура клеток может быть использована в клинической практике для лечения некоторых форм гипогонадизма.

O. P. Potykha, I. S. Turchin, N. D. Tronko

CYTOLOGIC AND HORMONAL CHARACTERISTICS OF CELL CULTURE FROM NEONATAL PIG TESTES

A cell culture of neonatal pig testes has been studied. Leydig cells, Sertoli cells, sex cells and fibroblasts have been identified by cytologic and cytochemical research methods. Gonadotropin concentration (0.1 U/ml) of nutritional medium, increases proliferation of the Leydig cells and increases their 3- β -ol-steroiddehydrogenase activity as well as increases amount of lipid inclusions and stimulates testosterone production. The cell culture can be used to treat some forms of hypogonadism.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беникова Е. А., Турчин И. С., Большова Е. В. и др. Опыт лечения детей, страдающих сахарным диабетом, при помощи алло- и ксенотрансплантации культуры островковых клеток поджелудочной железы // Пробл. эндокринологии. — 1987. — 33, № 2. — С. 19—22.
2. Комиссаренко В. П., Турчин И. С., Комиссаренко И. В. и др. Трансплантация культуры островковых клеток поджелудочных желез плодов человека и животных как метод лечения сахарного диабета // Врачеб. дело. — 1983. — № 4. — С. 52—57.
3. Роскин Г. И., Левинсон А. Б. Микроскопическая техника. — М.: Медицина, 1957. — 180 с.

4. Сурина М. Н. Выявление 3- β -ол-дегидрогеназы в коре надпочечников крыс // Пробл. эндокринологии. — 1967. — 13, № 4. — С. 56—59.
5. Шалимов С. А., Кейсевич Л. В., Подпратов С. Е. и др. Аллотрансплантация поджелудочной железы в клинике // Клин. хирургия. — 1982. — № 5. — С. 54.
6. Шумаков В. И., Блюмкин В. Н., Игнатенко С. Н. и др. Результаты трансплантации культур островковых клеток поджелудочной железы больным сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии. — 1985. — 31, № 5. — С. 67—70.
7. Шумаков В. И., Блюмкин В. Н., Игнатенко С. Н. и др. Трансплантация культур островковых клеток поджелудочной железы плодов человека больным сахарным диабетом // Клин. медицина. — 1983. — № 2. — С. 46—51.
8. Zenzes M. T., Engel W. The capacity of testicular structures // Differentiation. — 1981. — 20, N 2. — P. 157—161.
9. Bernier M., Gibb W., Saez Y. M. et al. The 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity of cultured porcine Leydig cells in primary culture / Can. J. Physiol. and Pharmacol. — 1984. — 62, N 10. — P. 1300—1303.
10. Meidan R., Lim P., McAllister J. M., Hsueh A. J. W. Hormonal regulation of androgen biosynthesis by primary cultures of testis cells from neonatal rats / Endocrinology. — 1985. — 116, N 6. — P. 2473—2482.
11. Erickson L. A., Davis J. C., Burton P. R., Snyder J. Correlative light and electron microscopy of dissociated immature rat testicular cells undergoing morphogenesis in vitro / J. Embryol. and Exp. Morphol. — 1980. — 60. — P. 283—293.
12. Kerr J. B., Robertson D. M., de Kretser D. M. Morphological and functional characterization of interstitial cells from mouse testes fractionated on Percoll density gradients / Endocrinology. — 1985. — 116, N 3. — P. 1030—1043.

Киев. науч.-исслед. ин-т
эндокринологии и обмена веществ УССР

Материал поступил
в редакцию 09.10.89

УДК 615.322:612.014.1:619

В. М. Гордиенко, Е. Л. Мишенкова, А. А. Радзиевский

Патоморфологическая характеристика действия на организм противоопухолевого антибиотика астерина в условиях стресса

Стресс-реакция организма, первоначально носящая приспособительный характер, при высокой интенсивности действия раздражителя или при его большой продолжительности, приводит к формированию патологических изменений в органах и системах организма. Наиболее выражены начальные биохимические и морфологические изменения, происходящие в коре надпочечников [3], проявляющиеся в гипертрофии спонгиозитов и гиперсекреции ими глюкокортикоидных гормонов [4]. Решающая же роль нейрогормональных механизмов целостного организма при стрессе сопряжена с повреждениями структур различных отделов головного мозга. Кроме того, вследствие относительно быстро возникающих при стрессе сдвигов липидного состава биомембран клеток, особенно в легких, изменяется их структура [2, 3].

В настоящем сообщении представлены результаты морфологического изучения структурных постстрессорных изменений в надпочечниках, коре головного мозга и легких при действии нового противоопухолевого антибиотика астерина¹, полученного из растения семейства Asteraceae.

Методика

Эмоционально-болевого стресс (ЭБС) воспроизводили подвешиванием половозрелых беспородных крыс массой 120—160 г на 18 ч за шейную кожную складку. Животным подопытной группы изучаемый антибиотик (50 мг/кг) вводили однократно перорально за

¹ Препарат получен в Институте микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного АН УССР А. С. Бондаренко — ведущим научным сотрудником отдела антибиотиков, возглавляемого акад. АН УССР В. В. Смирновым.

5—10 мин до стрессорного воздействия. Патоморфологический анализ легких и участка коры левой теменной области проводили на 20 крысах. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином (легкие) и по Нисслю (кора головного мозга).

Результаты и их обсуждение

При морфологическом изучении препаратов коры надпочечников крыс после ЭБС (контрольная группа) показано, что капсула надпочечника равномерна по толщине на всем протяжении, кровеносные сосуды умеренно расширены и заполнены кровью, между соединительнотканными волокнами капсулы определяются отдельные, а иногда группами, эпителиальные клетки. Подкапсулярно располагаются клетки клубочковой зоны, которая несколько расширена за счет увеличения объема клеток. Пучковая зона шире, чем у интактных крыс, радиальность расположения клеточных тяжей сохранена, но спонгиозиты набухшие, тесно прилегают друг к другу и иногда принимают угловатое очертание. Цитоплазма клеток пучковой зоны содержит многочисленные вакуоли, которые иногда сливаются и клетки приобретают вид «пустых». Ядра в таких клетках располагаются эксцентрично и чаще всего они гиперхромные. Вакуолизация спонгиозитов особенно выражена в наружных слоях пучковой зоны. Обращает на себя внимание расширение синусоидов, которые становятся четко заметными, особенно на границе клубочковой и пучковой зон. Синусоиды чаще всего заполнены форменными элементами крови. Сетчатая зона также несколько расширена, клетки ее светлые, слегка набухшие, ядра чаще нормохромные. Четко видны синусоиды, заполненные кровью. Таким образом, имеются признаки выраженного усиления функциональной активности клеток всех трех зон надпочечника, особенно явное усиление функции наблюдается в спонгиозитах.

Однократное введение противоопухолевого антибиотика астерина подопытным животным предупреждает характерную выраженность структурных постстрессорных изменений (рис. 1), проявившихся в надпочечниках крыс контрольной группы. Так, после введения изучаемого антибиотика, капсула надпочечника становится равномерной толщины, местами слегка разволокнена, мышечные элементы капсулы сокращены, в связи с чем капсула приобретает волнистый вид. Подкапсулярно располагающаяся клубочковая зона состоит из крупных клеток со светлой цитоплазмой и почти на всем протяжении соответствующих интактному состоянию. Пучковая зона несколько расширена, четкой трабекулярной структуры клеток не наблюдает-

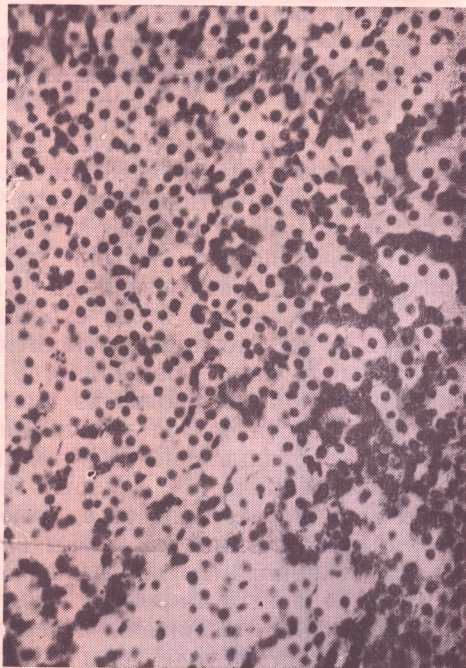


Рис. 1. Пучковая зона коры надпочечника крыс, получавших астерин. Изменений не обнаружено. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

ся, однако на отдельных участках все же просматривается радиальность расположения спонгиозитов. Последние то более, то менее набухшие, иногда округлой или полигональной формы, и в этих случаях их цитоплазма вакуолизирована, а ядра светлые, слегка набухшие. Но в большей части этой зоны клетки прямоугольной формы, чаще содер-

жат гиперхромные ядра, и цитоплазма этих клеток мелкозернистая. Клетки сетчатой зоны тесно прилежат друг к другу, в связи с чем сетчатость рисунка этой зоны сглажена. Встречаются небольшие участки, преимущественно в пучковой зоне, в которых клетки находятся в состоянии выраженной дистрофии, наблюдается дискомплексация клеток, и границы между ними не определяются. Синусоиды полнокровны. Таким образом, наблюдаемые изменения свидетельствуют об усилении функциональной активности отдельных групп клеток клубочковой, пуч-

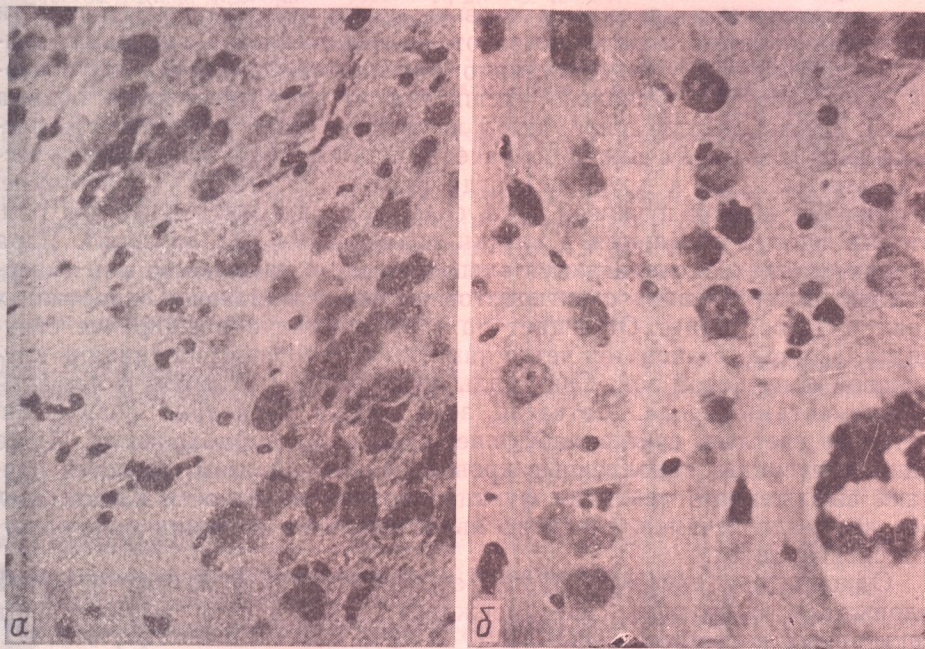


Рис. 2. Кора головного мозга крысы:

а — после эмоционально-солевого стресса (контроль; тигролиз в нейтроплазме, нечеткость границ клеток); б — после эмоционально-болевого стресса на фоне введения астерина (восстановление тигроида в нейронах). Окраска по Нисслю. $\times 400$.

ковой и сетчатой зон, причем в пучковой зоне функционально активных клеток больше. Общее впечатление, судя по структуре клеток пучковой зоны, что функциональная активность спонгиоцитов выше, чем в норме, но менее выражена, чем при ЭБС без астерина.

Морфологическое изучение препаратов коры головного мозга крыс контрольной группы позволило выявить также определенные структурные сдвиги в период после стресса (рис. 2, а). Так, пирамидные клетки коры в этот период отличаются полиморфизмом, и плотностью нейтроплазмы и ядер. Большинство нейроцитов находится в состоянии тигролиза, причем многие из клеток настолько бледно окрашены, что их границы становятся нечеткими, а иногда — едва видимыми. В то же время, обращают на себя внимание резко гиперхромные ядрышки и небольшое количество в ядрах гетерохроматина. Клетки глии уменьшены в размерах и содержат гиперхромные ядра. На других участках пирамидные клетки уменьшены в размерах, ядра их резко гиперхромные, а нейтроплазма уплотнена. Отдельные нервные клетки дистрофически изменены. Капилляры коры полнокровны. Сосуды мягкой мозговой оболочки расширены и переполнены кровью. В мозжечке клетки Пуркинье частью уплотнены и содержат резко гиперхромные ядра, а частью, наоборот, — слабо окрашены, вплоть до наличия клеток «теней». Клетки зернистого слоя содержат в основной своей массе гиперхромные ядра.

У животных подопытной группы, получавших антибиотик астерин, в целом реакция коры головного мозга и мозжечка напоминает такую у животных контрольной группы по характеру структуры нейро-

цитов коры и по характеру структуры клеток мозжечка. Однако в коре головного мозга наблюдается меньшее количество клеток с темной нейроплазмой и пикнотическими ядрами, а среди клеток Пуркинье темных клеток почти нет, а светлые клетки несколько больших размеров и имеют четкую плазмалемму (рис. 2, б). Кровеносные сосуды коры и мозжечка умеренно полнокровны. Клетки зернистого слоя содержат нормохромные ядра, причем последние более набухшие, т. е. создается впечатление, что они несколько больших размеров. Таким образом,

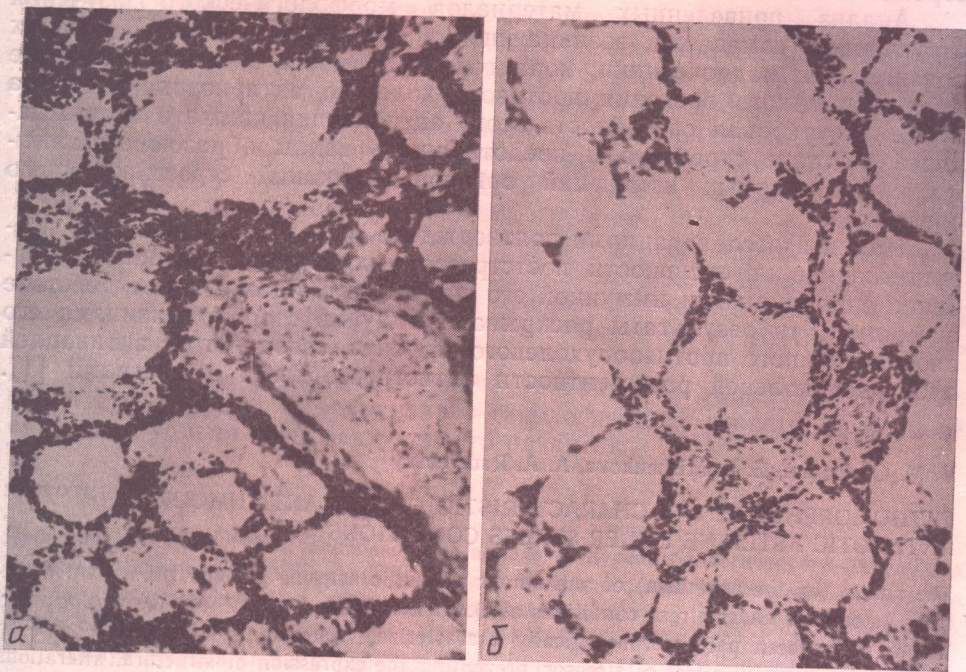


Рис. 3. Паренхима легкого крысы:

а — после эмоционально-болевого стресса (контроль; стаз в кровеносных сосудах, резкое расширение альвеол); б — после эмоционально-болевого стресса на фоне введения астерина (изменений в паренхиме легкого нет). Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$.

под действием изучаемого антибиотика изменения структуры коры головного мозга и мозжечка несколько менее выражены, чем в контроле.

При морфологическом изучении препаратов легкого крыс контрольной группы зарегистрированы выраженные изменения их структуры, вызванные ЭБС (рис. 3, а). Паренхима легкого представлена крупными ацинусами, выстланными уплощенными альвеолоцитами со слегка гиперхромными ядрами. Местами альвеолы растянуты, в некоторых из них имеются микроразрывы, а альвеолоциты в таких ацинусах содержат резко гиперхромные ядра. Межальвеолярные перегородки в растянутых альвеолах тонкие, капилляры, проходящие в них, полнокровны. Местами межальвеолярные перегородки утолщены, а кровеносные сосуды полнокровны и в некоторых из них наблюдается явление стаза. Стенки артериол в состоянии плазматического пропитывания. Вокруг мелких бронхиол наблюдаются очаговые скопления зерен гемосидерина. Артериолы и мелкие артерии, а также венулы полнокровны. Среди лимфогистиоцитарных инфильтратов, расположенных непосредственно у стенок бронхиол, встречаются плазматические клетки. Эпителий бронхиол умеренно набухший, но попадаются клетки (отдельные и группами) в состоянии гиперсекреции.

У подопытных животных, получавших перед стрессорным воздействием астерин, в структуре паренхимы легкого преобладают изменения гемодинамических расстройств. Последние проявляются в расширении и переполнении кровью капилляров межальвеолярных перегородок, а также артериол и венул, располагающихся вокруг мелких и

средних бронхиол. Не отмечается, как это наблюдается при стрессе, резкого расширения альвеол, а также признаков стаза в капиллярах (рис. 3, б). В то же время, эпителий бронхиол более набухший и местами находится в состоянии выраженной гиперсекреции. Таким образом, при введении антибиотика не обнаруживаются явления стаза в сосудах и резкое расширение альвеол, т. е. астерин в определенной мере смягчает выраженность постстрессорных изменений в паренхиме и строме.

Анализ приведенных материалов морфологического изучения структурных изменений, возникающих в организме при ЭБС, в таких органах, как надпочечники, кора головного мозга и легкие, на фоне предварительного введения противоопухолевого антибиотика астерина продемонстрировал способность этого антибиотика снижать повреждающее действие стрессора и предотвращать таким образом выраженность структурных изменений органов и тканей стрессированного организма.

Нашими исследованиями подтверждено выявленное ранее [5] предупреждение интенсивности постстрессорных реакций организма, особенно эндокринной и иммунной его систем, т. е. адаптогенное действие астерина. Эти результаты раскрывают одну из сторон механизма его опосредованного противоопухолевого эффекта, связанного с активацией противоопухолевой резистентности антистрессорными веществами [1].

V. M. Gordienko, E. L. Mishenkova, A. A. Radzievsky

PATHOMORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THE ANTITUMOUR ANTIBIOTIC ASTERINE UNDER STRESS CONDITIONS

The action (on the organism) of antitumour antibiotic asterine isolated from plant of family Asteraceae under stress conditions at D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology has been pathomorphologically characterized. Asterine is stated to be able to decrease the harmful effect of stressor, preventing the expression of structural alterations in adrenal glands, cortex and lungs of stress-subjected organism. Adaptogenic effect of antitumour antibiotic is confirmed.

T. G. Shevchenko University, Kiev
D. K. Zabolotny Institute of Microbiology
and Virology, Academy of Sciences of the
Ukrainian SSR, Kiev

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балицкий К. П., Шмалько Ю. П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. — Киев: Наук. думка, 1987. — 240 с.
2. Березовский В. А., Горчаков В. Ю., Працюк Р. Г. О коррекции состояния сурфактантной системы легких // Врачеб. дело. — 1985. — № 6. — С. 36—40.
3. Горизонтов П. Д., Белоусова О. И., Федотова М. И. Стресс и система крови. — М.: Медицина, 1983. — 239 с.
4. Селье Г. Новое о гормонах и механизме их действия. — Киев: Наук. думка, 1977. — С. 27—51.
5. Смирнов В. В., Лисяный Н. И., Мишенкова Е. Л. и др. Некоторые механизмы антистрессорного действия противоопухолевого антибиотика П6 // Биотехнология и биотехника (София). — 1989. — № 6. — С. 11—13.

Киев. ун-т им. Т. Г. Шевченко
М-ва высш. и средн. спец. образования УССР
Ин-т микробиологии и вирусологии
им. Д. К. Заболотного АН УССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 02.10.89

Зависимость успеваемости студентов от индивидуально-типологических свойств их нервной системы

Одной из проблем физиологии высшей нервной деятельности человека является связь индивидуально-типологических характеристик личности с эффективностью обучения. По мнению Стрелая [5], успешность обучения — не простая функция способностей, а во многом зависящая от свойств темперамента, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что способность к научению должна рассматриваться как самостоятельный фактор высшей нервной деятельности и как один из ведущих в структуре основных свойств нервной системы [14].

Умственная деятельность человека во многом определяется уровнем его общей возбудимости, или так называемой активации [8, 9]. Определенный уровень активации также обусловлен типом нервной системы и может оказывать различное влияние на эффективность обучения [8, 13].

Цель нашей работы — изучение зависимости эффективности обучения студентов от индивидуально-типологических свойств их нервной системы и уровня интеллектуального развития.

Методика

Испытуемыми были 195 студентов обоего пола 3—5 курсов биологического факультета Киевского университета в возрасте 21—25 лет. У каждого испытуемого вычисляли средний балл успеваемости за 6—9 сессий и определяли основные индивидуально-типологические свойства.

«Силу» нервной системы определяли по методике Небылицына [3], вычисляя такие ее показатели, как градиент «силы» по соотношению значений латентного периода (ЛП) на самый слабый (40 дБ) и самый сильный (120 дБ) звуковые сигналы, а также коэффициент « b » уравнения регрессии $y = a + bx$, показывающего изменения значений ЛП сенсомоторных реакций при ступенчатом усилении раздражителей (40, 60, 80, 100 и 120 дБ). Чем слабее нервная система, тем меньше значения градиента «силы» и коэффициента « b », которые колебались в пределах 0,82—1,95 и 0,09—2,11 соответственно.

Функциональную подвижность нервных процессов определяли на приборе ПНН-2 как минимальное время экспозиции раздражителей, при котором испытуемый делал не более 5% ошибок в серии из 30 сигналов. Чем меньше время экспозиции, тем выше функциональная подвижность нервных процессов. В наших исследованиях время экспозиции колебалось от 900 до 300 мс. По числу ошибочных реакций в серии из 500 раздражителей, предъявляемых в максимально возможном для испытуемого темпе, определяли работоспособность головного мозга, которая была тем выше, чем меньше число ошибок [6].

Коэффициент интеллектуальности (КИ) определяли в баллах, используя тест Еузенк [10]. Под интеллектом понималась совокупность свойств человека, обеспечивающих определенную успешность деятельности. Обычно выделяют две основные стороны интеллекта: вербальную часть, включающую прежде всего знание, и невербальную, отражающую природные психофизиологические возможности индивида. В используемом нами тесте предусмотрены задания, раскрывающие обе стороны интеллекта человека, т. е. уровень его общих способностей. В наших исследованиях значения КИ были от 82 до 145 баллов.

Результаты

Средний балл успеваемости по всей выборке испытуемых составлял $4,13 \pm 0,05$, причем студенты разных курсов имели примерно одинаковую успеваемость: III курс — $4,34 \pm 0,09$ и IV—V курсы — $(4,15 \pm 0,16)$ баллов. Несущественно отличались студенты этих курсов и по уровню

КИ, который составлял у студентов III курса $118,6 \pm 2,8$ и у студентов IV—V курсов — $(120,6 \pm 3,1)$ баллов. Тем не менее, по всей выборке испытуемых установлена определенная зависимость эффективности обучения от уровня интеллектуального развития студентов ($r=0,48$; $P<0,01$). Корреляционный анализ выявил также достоверную связь между средним баллом успеваемости за все 6—9 сессий и основными показателями «силы» нервной системы (по возбуждению) — градиентом «силы» ($r=0,46$; $P<0,01$) и коэффициентом «b» ($r=0,61$; $P<0,01$), а также между средним баллом успеваемости и функциональной подвижностью нервных процессов ($r=0,38$; $P<0,05$). Значительная зависимость существует и между эффективностью обучения и работоспособностью головного мозга ($r=0,49$; $P<0,01$).

Для более детального изучения зависимости успешности обучения от индивидуально-типологических свойств нервной системы человека все испытуемые были разделены на три группы: «отличники» (средний балл успеваемости $4,74 \pm 0,03$), «хорошисты» ($4,1 \pm 0,03$) и «троечники» ($3,33 \pm 0,4$). Полученные результаты в целом по выборке и по каждой из этих групп показаны в таблице.

Оказалось, что по обоим показателям «силы» нервной системы, работоспособности головного мозга и уровню интеллектуального развития «отличники» превосходят «хорошистов» и «троечников». Однако «хорошисты» и «троечники» по всем этим показателям достоверно не отличаются друг от друга. Следовательно, эффективность обучения человека нельзя свести только к зависимости от врожденных свойств его нервной системы. Как показывают наши многолетние наблюдения, на успеваемость оказывают большое влияние психологические и социальные факторы, особенно у «хорошистов», что в совокупности с довольно высоким уровнем их КИ, средними значениями градиента «силы» и работоспособности головного мозга повышает эффективность обучения.

Следует также отметить, что в пределах групп коэффициенты корреляции между индивидуально-типологическими показателями нервной системы и успеваемостью студентов редко превышают 0,3, в частности, это наблюдается у «хорошистов» ($r=0,32$; $P<0,05$) и «отличников» ($r=0,39$; $P<0,05$) при сравнении среднего балла их успеваемости со значением КИ. Кроме того, у «отличников» выявлена довольно высокая корреляция ($r=0,67$; $P<0,01$) показателей «силы» нервной системы с работоспособностью нервных клеток головного мозга. В целом по выборке установлена достоверная корреляция ($r=0,38$; $P<0,05$) среднего балла успеваемости с функциональной подвижностью нервных процессов, однако в группах «отличников», «хорошистов» и «троечников» взаимосвязи этих показателей практически не наблюдается, что

Зависимость успеваемости студентов от основных индивидуально-типологических свойств нервной системы

Исследуемый показатель	Вся выборка	«Отличники»	«Хорошисты»	«Троечники»
Средний балл успеваемости	$4,135 \pm 0,05$	$4,74 \pm 0,03^{**}$	$4,09 \pm 0,03^{**}$	$3,33 \pm 0,4$
Коэффициент интеллектуальности	$112,9 \pm 1,3$	$120,2 \pm 1,86^*$	$111,5 \pm 2,08$	$105,15 \pm 2,5$
Градиент «силы» нервной системы	$1,34 \pm 0,025$	$1,41 \pm 0,05^*$	$1,32 \pm 0,03$	$1,27 \pm 0,04$
Коэффициент «b»	$0,89 \pm 0,1$	$1,46 \pm 0,12^*$	$0,72 \pm 0,06$	$0,69 \pm 0,11$
Подвижность нервных процессов, мс	$595,9 \pm 12,0$	$540,8 \pm 16,9^*$	$596,9 \pm 19,2^*$	$673,7 \pm 21,1$
Работоспособность головного мозга, % ошибок	$13,5 \pm 1,1$	$10,9 \pm 1,0^*$	$13,2 \pm 1,3$	$16,7 \pm 2,6$

Примечание. Достоверность по сравнению с группой «троечников» — $^{**} P<0,01$; $^* P<0,05$.

указывает на однородный характер показателей у испытуемых этих групп. Кроме того, если в целом по выборке имеется достоверная связь ($r=0,46$) между средним баллом успеваемости и градиентом «силы» нервной системы, то подобная связь сохраняется только у «отличников» ($r=0,32$; $P<0,05$), а у «хорошистов» и «троечников» ее выявить не удается.

Следует также подчеркнуть, что в группе «троечников» нет корреляции среднего балла успеваемости со всеми изучаемыми показателями (градиентом «силы», КИ, подвижностью нервных процессов), а в группе «хорошистов» достоверная корреляция наблюдается только успешности обучения с КИ ($r=0,32$; $P<0,05$).

Обсуждение

Таким образом, успешность обучения в высшем учебном заведении во многом зависит от врожденных свойств нервной системы человека, в частности, «силы» нервной системы (по возбуждению), выносливости (работоспособности) нервных клеток головного мозга, функциональной подвижности нервных процессов и интеллектуального развития.

Ластовченко [2] ранее установила довольно высокую корреляцию ($r=0,46$) комплекса индивидуальных психофизиологических показателей (ЛП сложных зрительно-моторных реакций, устойчивость внимания и др.) при поступлении в вуз со средней успеваемостью за два года обучения у курсантов, хотя парные коэффициенты корреляции между успеваемостью и отдельными психофизиологическими показателями были невелики (порядка 0,2). Наиболее заметно, особенно в первом семестре, успеваемость курсантов зависела от таких показателей, как общая возбудимость нервной системы (т. е. ее активация), сила и подвижность процесса возбуждения.

По данным, полученным Левовицким [5], при массовых тестированиях по опроснику Стреляу учеников 5—8 классов средней школы, успешность обучения коррелировала прежде всего с «силой» процесса возбуждения ($r=0,522$), подвижностью нервных процессов ($r=0,415$) и интеллектуальным развитием ($r=0,369$).

Установлено, что в основе многих аспектов индивидуальных отличий и познавательной деятельности лежит фактор общего уровня интеллекта [4, 10, 12]. По некоторым данным [11], способность к обучению на 70 % связана с генетическими факторами и только на 20 % зависит от условий внешней среды. Довольно четкая связь между уровнем интеллектуального развития и эффективностью обучения выявлена у школьников и взрослых людей [7].

В 1964 г. Грэй [1] выдвинул концепцию о том, что значение «силы» нервной системы отражает уровень ее активации. При объективно равных условиях каждый индивид характеризуется некоторым типичным для него уровнем активации ЦНС, необходимым для реализации конкретной деятельности. Имеющаяся корреляция экстраверсия — интроверсия и сила — слабость нервной системы [5] свидетельствует в пользу связи индивидуальной активации с «силой» нервных процессов.

Исходя из этого, одним из важнейших факторов успешности обучения должна быть активация ЦНС, поскольку она обусловлена «силой» нервной системы, что и показано в наших исследованиях. Это подтверждается и следующими данными. Так, если из всей выборки испытуемых подобрать индивидов со слабой (градиент «силы» менее 1,2) и с сильной нервной системой (градиент «силы» более 1,5), то их успеваемость будет составлять $4,06 \pm 0,1$ и $4,46 \pm 0,09$ ($P<0,01$) соответственно.

В трех сериях наших исследований (всего 195 испытуемых) установлена достоверная взаимосвязь (порядка 0,4—0,6) эффективности обучения с такими индивидуально-типологическими свойствами нервной системы человека, как «сила» нервной системы по возбуждению, подвижность нервных процессов, интеллектуальное развитие и работоспособность головного мозга.

Анализ индивидуальных психофизиологических параметров показал, что выявленные закономерности характерны для большинства испытуемых. Поэтому низкий уровень успеваемости, как правило, сочетается с низкими значениями КИ, градиента «силы» нервной системы и функциональной подвижности нервных процессов, а высокий уровень успеваемости — с высокими значениями интеллектуального развития, «силы» нервной системы, функциональной подвижности нервных процессов.

Однако нередко случаи, когда у человека с высокой успеваемостью обнаруживается низкое значение градиента «силы» нервной системы. Тогда происходит определенная компенсация одних свойств за счет других. Так, например, у группы испытуемых ($n=6$) со средним баллом успеваемости $4,75 \pm 0,1$ были очень низкие значения градиента «силы» нервной системы ($0,92 \pm 0,04$), но это компенсировалось высокими значениями КИ ($131 \pm 3,7$) и функциональной подвижности нервных процессов ($452 \text{ мс} \pm 60 \text{ мс}$).

Следовательно, в целом эффективность обучения студентов определяется не одним каким-либо психофизиологическим свойством, а их комплексом.

Выводы

1. Успеваемость студентов прежде всего зависит от «силы» нервной системы (по возбуждению) и уровня интеллектуального развития. Немаловажное значение имеют также работоспособность головного мозга и функциональная подвижность нервных процессов.

2. Успешность обучения студентов определяется совокупным действием всех этих факторов, поэтому, например, в случае низкого значения «силы» нервной системы у хорошо успевающих студентов это компенсируется высокими значениями уровней интеллектуального развития и функциональной подвижности нервных процессов. Большое значение имеют также социально-психологические факторы.

G. M. Chaichenko

DEPENDENCE OF STUDENTS' PROGRESS ON INDIVIDUAL-TYOLOGICAL PROPERTIES OF THE NERVOUS SYSTEM

A reliable correlation ($r=0,47$) between cognitive ability and educational achievement has been determined in 195 students (men and women) aged 21-25. Progress in studies depends also on such individual-typological properties as «strength» of the excitation process ($r=0,46$), work reliability ($r=0,49$) and functional «mobility» of the nervous brain processes ($r=0,38$). On the whole, teaching efficiency is determined by a complex of psychophysiological state indices rather than by one of these indices.

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

Список литературы

1. Грэй Д. А. Сила нервной системы, интроверсия — экстраверсия, условная реакция и реакция активации // Вопр. психологии. 1968. — № 3. — С. 77—89.
2. Ластовченко В. Б. Эффективность умственной деятельности и индивидуальные психофизиологические функции у студентов // Гигиена и санитария. — 1979. — № 5. — С. 36—39.
3. Небылицын В. Д. Время реакции и сила нервной системы // Докл. АПН РСФСР. — 1960. — № 2. — С. 99—102.
4. Пейси Т., Манган Г. Типология нервной системы и личность // Журн. высш. нерв. деят. — 1987. — 37, вып. 1. — С. 13—21.
5. Стрелая Я. Роль темперамента в психическом развитии. — М.: Прогресс, 1962. — 232 с.
6. Трошихин В. А., Молдавская С. И., Кольченко Н. В. Функциональная подвижность нервных процессов и профессиональный отбор. — Киев: Наук. думка, 1978. — С. 55—62.

7. Budhorska W., Wlodarski Z. Psychologia uczenia się.— Warszawa, Państwowe wyd. naukowe, 1970.— 388 p.
8. Demoja C. A., Reitano M., Caracciolo E. General arousal and performance // Percept. and Mot. Skills // 1985.— 61, N 3.— Pt. 1.— P. 747—753.
9. Duffy E. Activation and behavior.— New York: Willey, 1962.— 352 p.
10. Eysenk H. The biological basis of personality.— Springfield: C. T. Charles, 1967.— 399 p.
11. Gill C. E., Jardine R., Martin N. E. Further evidence for genetic influence on educational achievement // Brit. J. Educat. Psychol.— 55, N. 3.— P. 240—250.
12. Mackintosh N. J. The biology of intelligence? // Brit. J. Psychol.— 1986.— 77.— P. 1—18.
13. Phaf R. H., Wolters G. Induced arousal and incidental learning during rehearsal // Amer. J. Psychol.— 1986.— 99, N 3.— P. 341—354.
14. Vernon P. A. Individual differences in general cognitive ability // The neurophysiology of individual differences (Eds L. C. Hartlage, C. F. Felzrow).— New York, Plenum Publ. Corp., 1985.— P. 125—150.

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

Материал поступил
в редакцию 27.02.89

НОВЫЕ КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА «НАУКОВА ДУМКА»

ПЕРЕЧЕНЬ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ / И. Н. Алексеева, Т. М. Брызгина, С. И. Павлович, Н. В. Ильевич.— 12 л.— 2 р. 60 к. План 1991 № 494 (III квартал)

В монографии проанализированы данные литературы о путях влияния печени на иммунологическую реактивность организма, а также о роли иммунных механизмов в повреждении и регенерации печени. Представлены результаты собственных исследований об изменении некоторых звеньев гуморального иммунного ответа при экспериментальном повреждении печени различного генеза: токсического, иммунного, вследствие нарушения воротного кровоснабжения. Обсуждаются механизмы изменения иммунореактивности при патологии печени.

Для медиков, биологов, физиологов, патофизиологов, иммунологов и клиницистов. Заказать это издание можно в магазине издательства «Наукова думка». (252001 Киев 1, ул. Кирова 4), который высылает книги иногородним заказчикам наложенным платежом.

Индивидуальные покупатели должны оформлять заказы на почтовых открытках, где указываются автор и название книги, номер по плану, необходимое число экземпляров и адрес, по которому должно быть отправлено заказное издание. Организации и предприятия оформляют заказы гарантийными письмами.

Прием предварительных заказов в магазине издательства прекращается за три месяца до выхода издания в свет.

Своевременное оформление заказов — гарантия приобретения заинтересовавшей Вас книги.

УДК 612.178.1:615.214.2.015

О. О. Маркова, В. В. Файфура, С. Н. Вадзюк, Р. В. Свистун

Дія резерпіну на холінергічні процеси в серці

Резерпін відомий як симпатолітичний та седативний засіб. Є, проте, окремі повідомлення, що він може не тільки пригнічувати тонус симпатичної нервової системи, але й активізувати холінергічні процеси [2, 3]. Тому такі характерні симптоми, як сповільнення серцевих скорочень, звуження зіниць, прискорення кишкової перистальтики, властиві для хворих, лікованих препаратами раувольфії, можна розглядати як сукупний наслідок симпатолітичного і ваготропного ефектів. Наявність холінергічного компонента в фармакодинаміці резерпіну підтверджують наші попередні дослідження [4], в яких показано, що на фоні введення препарату суттєво підсилюються реакції серця на екзогенний ацетилхолін. Метою даної роботи було з'ясування механізмів перебудови холінергічного контролю серця в умовах резерпінізації.

Методика

Досліди виконані на білих щурах масою 150—200 г. Вивчали вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансфери [КФ 2.3.1.6] в передсердях і шлуночках серця контрольних тварин і тварин, яким одноразово вводили резерпін (0,25 %-ний рауседил, що вироблений в Угорщині, вводили кожній тварині по 7,5 мг/кг в черевну порожнину). Ацетилхолін визначали біологічним методом на прямому м'язі живота жаби [10] і виражали в наномолях на 1 г свіжої тканини. Активність холінацетилтрансфери також визначали біологічним методом [9] і виражали в мікромолях ацетилхоліну, синтезованого 1 г висушеної ацетоном тканини за 1 год. Статистичну відмінність між середніми оцінювали за критерієм t /Стьюдента.

Результати і їх обговорення

Одноразове введення резерпіну викликало різку брадикардію, що свідчить про зміщення вегетативного балансу в бік переважання холінергічної регуляції. Максимальний ефект проявлявся через 8 год після ін'єкції. На кінець доби спостерігалася часткова нормалізація ритму, що відбиває поступове вирівнювання холінергічно-адренергічних взаємовідносин. Це співпадає з часом зникнення резерпіну з організму [5].

Дослідження негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну на серце виявило високу готовність його відповідати на холінергічні стимули на протязі 24 год після введення резерпіну.

Для пояснення механізмів підвищення чутливості серця резерпінізованих тварин до ацетилхоліну були досліджені вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансфери в міокарді (таблиця).

Після введення резерпіну знайдено підвищений вміст ацетилхоліну в серці. В передсердях це підвищення виявилось менш значним, ніж у шлуночках, що узгоджується з даними Malpica і співавт. [6].

Не дивлячись на те, що через 8 год після введення резерпіну вміст ацетилхоліну в серці достовірно збільшився, активність холінацетилтрансфери, що синтезує медіатор, на цей час зовсім не змінилася.

Тільки через 24 год активність ферменту достовірно зросла, порівняно з контролем: в передсердях — на 31,6 %, в шлуночках — на 27,2 %, тобто приблизно однаково в обох відділах серця. Підвищений вміст ацетилхоліну через 8 год можна пояснити, виходячи з результатів дослідження холінестеразної активності міокарду резерпінізованих щурів [1]. Встановлено, що до 8-годинного терміну активність холінестерази передсердь знижується на 18,8 %, шлуночків — на 27,3 %. Відповідно послаблюється гідроліз медіатора.

Вміст ацетилхоліну і активність холінацетилтрансферази в серці контрольних і резерпінізованих щурів ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Варіант досліджу	Ацетилхолін		Холінацетилтрансфераза	
	Передсердя	Шлуночки	Передсердя	Шлуночки
Контроль	21,49 $\pm$ 1,282(13)	2,18 $\pm$ 0,091(16)	4,37 $\pm$ 0,338(12)	3,56 $\pm$ 0,347(11)
Резерпін				
через 8 год	25,96 $\pm$ 0,936(7)*	4,65 $\pm$ 1,147(7)***	4,28 $\pm$ 0,277(15)	3,58 $\pm$ 0,323(15)
через 24 год	27,22 $\pm$ 0,294(16)**	6,04 $\pm$ 0,118(16)***	5,75 $\pm$ 0,319(8)**	4,53 $\pm$ 0,210(16)**

Примітки: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,01$ (порівняно з контролем); в дужках — кількість дослідів.

Таким чином, дія резерпіну на холінергічні процеси в серці зводиться до підсилення негативно-хронотропних ефектів ацетилхоліну і збільшення його вмісту в серцевій тканині. Резерпін створює умови для нагромадження медіатора і підвищує рівень холінергічної регуляції. В ранній період після введення резерпіну (через 8 год) збільшення вмісту ацетилхоліну в серці відбувається через обмеження його гідролізу, а пізніше (через добу) до цього механізму приєднується активізація синтезу.

Oesch та Thoenen [8] спостерігали підвищення активності холінацетилтрансферази в симпатичному ганглії резерпінізованих щурів. Через 24 год після введення резерпіну (7,5 мг/кг) холінацетилтрансфераза верхнього шийного симпатичного вузла збільшилася в 2,5 рази. В дослідях з більш тривалим (2—3 доби) введенням резерпіну встановлено, що підвищення активності холінацетилтрансферази пов'язане з синтезом нового ферменту, а не з активацією його молекули чи зменшенням розпаду [7]. Отже, резерпін виступає в ролі індуктора холінацетилтрансферазної активності. Для прояву його дії потрібно біля доби.

Отримані нами результати свідчать про те, що брадикардія і висока готовність серця резерпінізованих тварин відповідати на вагусні впливи пов'язані не тільки із спустошенням депо моноамінів у міокарді, але й з прямою активацією холінергічних механізмів.

E. A. Markova, V. V. Faifura, S. N. Vadzyuk, R. V. Svystun

EFFECTS OF RESERPINE ON CHOLINERGIC PROCESSES IN THE HEART

Experiments on white rats show that reserpine creates conditions for acetylcholine accumulation in the heart. In early periods after reserpine administration (within 8 hours) this process depends on restriction of mediator hydrolysis. In more distant periods (within 24 hours) synthesis activation adds to the mentioned mechanism.

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

1. Бергер Э. Н., Файфура В. В., Довгало Ю. П., Шугалей Ю. С. Влияние резерпина на холинэстеразу крови и сердца крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1973.— 74, № 2.— С. 49—51.
2. Меерсон Ф. З., Дмитриева Т. М. Влияние гиперфункции сердца на реализацию отрицательно-хронотропного эффекта блуждающего нерва // Докл. АН СССР.— 1962.— 145, № 5.— С. 1184—1187.
3. Мотовилова Т. П. Влияние резерпина на моторную функцию желудочно-кишечного тракта // Фармакология и токсикология.— 1964.— 27, № 5.— С. 528—530.
4. Файфура В. В. Сердечно-тормозные эффекты ацетилхолина у крыс с экспериментальным тиреотоксикозом и гипотиреозом в условиях резерпинизации // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1977.— № 4.— С. 74—76.
5. Чекман И. С. Механизмы действия антиадренергических средств // Фармакология и токсикология. Респ. межвед. сб.— Вып. 9.— Киев: Здоров'я, 1974.— С. 62—67.
6. Malpica J. F., Jurupe H., Campos H. A. Actions of reserpine and tyramine on the acetylcholine content of brain stem, heart and blood of the rat // Arch. int. pharmacodyn. et ther.— 1970.— 185, N 1.— P. 13—19.
7. Mandell A. J., Knapp S. The effects of chronic administration of some cholinergic and adrenergic drugs on the activity of choline acetyltransferase in the optic lobes of the shick brain // Neuropharmacology.— 1971.— 10, N 4.— P. 513—516.
8. Oesch F., Thoenen H. Increased activity of the peripheral sympathetic nervous system: induction of choline acetyltransferase in the preganglionic cholinergic neurone // Nature.— 1973.— 242, N 5399.— P. 536—537.
9. Tuček S. The distribution of choline acetylase in the cardiac auricles of rats, rabbits, cats and guinea-pigs // Physiol. bohemosi.— 1964.— 13, fasc. 1.— P. 39—47.
10. Vlk J., Tuček S. Distribution of acetylcholine in the auricles of the mammalian heart // Ibid.— 1961.— 10, fasc. 1.— P. 65—71.

Тернопол. мед. ін-т М-ва
охорони здоров'я УРСР

Матеріал надійшов
до редакції 02.10.89

УДК 577.1.08.+576.382.32

Г. В. Пинчук, Л. Н. Пинчук

Изучение влияния связывания антигенной детерминанты тетродотоксинчувствительного белка на пролиферативный ответ мононуклеарных клеток селезенки мыши, индуцируемый фитогемагглютинином

Антигенная детерминанта ИФБ-4, идентифицируемая одноименными моноклональными антителами к тетродотоксинчувствительному белку, выделенному из ткани головного мозга млекопитающих, очищенному с помощью электрофореза и проявляющему свойства тетродотоксинчувствительного натриевого канала при встраивании в липосомы [1, 2, 8], была обнаружена на лимфоцитах человека [9] и грызунов [3, 4]. Моноклональные антитела ИФБ-4 оказывали выраженное митогенное действие на мононуклеарные клетки млекопитающих в культуре [3, 4, 9] и модифицировали эффекты экзогенного интерлейкина-2 [3]. Это послужило основанием для предположения, что структура лимфоцитарной поверхности, обладающая антигенным родством с тетродотоксинчувствительным белком, вовлечена в механизм активации иммунокомпетентных клеток.

Известно, что связывание антителами некоторых мембранных белков, имеющих отношение к активации лимфоцитов, в частности, Т-клеточного антигенраспознающего рецептора и ассоциированного с ним кластера белков CD3 [7] и рецептора интерлейкина-2 [6], приводит к угнетению пролиферативного ответа на лектиновые митогены. Задачей настоящей работы было установить, влияет ли связывание антигенной детерминанты ИФБ-4 на пролиферативный ответ, индуцируемый в культуре мононуклеарных клеток мыши фитогемагглютинином (ФГА).

Методика

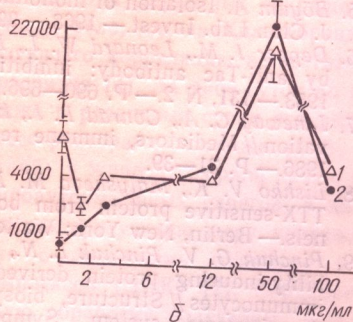
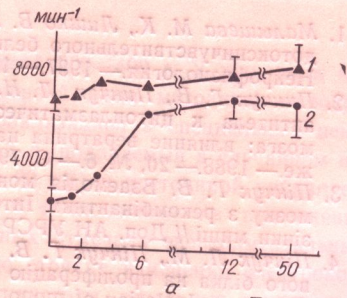
Мононуклеарные клетки (МНК) получали из селезенки мышей линии СВА (возраст 8–16 нед) центрифугированием в градиенте плотности фиколла и верографина [5]. В опытах использовали также МНК, освобожденные от моноцитов инкубацией на пластиковой поверхности [10]. Культивирование клеток в среде, содержащей антитела ИФБ-4 либо контрольные иммуноглобулины (иммуноглобулиновую фракцию сыворотки крови интактных мышей), осуществляли в условиях, не отличавшихся от описанных ранее [3, 4]. Период культивирования составлял 72 ч. В культуры добавляли разное количество ФГА (препарат марки «РНА-М», фирмы «Calbiochem», США). Интенсивность пролиферации оценивали по включению ^3H -тимидина (ВО «Изотоп», СССР), который вводили в среду за 16 ч до окончания культивирования в таком количестве, чтобы его активность составляла $3,7 \cdot 10^4$ Бк на $2 \cdot 10^5$ клеток. Для оценки включения изотопа использовали жидкостный сцинтилляционный счетчик «RackBeta» (фирма «ILKB», Швеция).

Результаты и их обсуждение

Как видно из рисунка, а антитела ИФБ-4 (0,5 мкг белка иммуноглобулиновой фракции в 1 мл) не влияли на пролиферативный ответ, индуцируемый ФГА в культуре МНК. Однако субмитогенная доза ФГА (1,5 мкг/мл) достоверно ($P < 0,05$) ослабляла собственный митогенный эффект антител ИФБ-4. Как видно из рисунка, б антитела ИФБ-4 не влияли и на слабый пролиферативный ответ МНК, индуцируемый ФГА после удаления из культуры клеток моноцитов. В этих условиях собственный митогенный эффект антител ИФБ-4 не модифицировался лектина.

Результаты, аналогичные представленным на рис. 1 и 2, были получены при введении в культуральную среду антител ИФБ-4 в концентрациях 0,1; 3,0 и 50 мкг/мл (на рисунке не показано).

Таким образом, моноклональные антитела ИФБ-4, обладая митогенным действием без ФГА, не способны модифицировать митогенный эффект данного лектина. Митогенное действие антител



Зависимость интенсивности пролиферации (по результатам включения ^3H -тимидина в клетку) мононуклеарных клеток селезенки, содержащих (а) и не содержащих (б) моноциты, от концентрации фитогемагглютинина (средние данные трех независимых экспериментов):

1 — при добавлении антител ИФБ-4 (0,5 мкг/мл) в культуральную среду; 2 — при добавлении контрольных иммуноглобулинов.

ИФБ-4 существенно угнетается ФГА в его субмитогенной концентрации при наличии в культуре МНК моноцитов и в меньшей мере, чем митогенное действие ФГА, зависит от наличия моноцитов (сравните рисунки, а и б). Эти особенности не характерны для моноклональных антител, направленных к Т-клеточному рецептору антигена и к ассоциированным с данным рецептором структурам, принимающим участие в антигенном распознавании. Не обладают подобными свойствами и антитела к рецептору интерлейкина-2 [6, 7, 10]. На основании этого можно предположить, что лимфоцитарный антигенный гомолог тетродоксинчувствительного белка головного мозга не идентичен указанным структурам и вовлечен в альтернативные пути активации лимфоцитов. Для более точного представления об этих механизмах необхо-

димы биохимическая идентификация лимфоцитарного гомолога тетродотоксинчувствительного белка и характеристика экспрессирующей данную структуру субпопуляции лимфоцитов.

G. V. Pinchuk, L. N. Pinchuk

STUDIES IN THE INFLUENCE OF ANTIGENIC
DETERMINENTS OF TETRODOTOXIN-SENSITIVE PROTEIN
ON THE PROLIFERATIVE RESPONSE OF MONONUCLEAR CELLS
OF MOUSE SPLEEN INDUCED BY PHYTOHEMAGGLUTININ

Mammalian brain-derived «tetrodotoxin-sensitive protein» has been shown to share an epitope with as yet unidentified structure of the human and rodent lymphocyte surface. Previously obtained observations that a monoclonal antibody to this epitope induces a proliferative response of murine splenic mononuclear cells are confirmed. However, this antibody fails to modify the phytohemagglutinin-induced response. Moreover, lectin with submitogenic concentration inhibited the antibody-induced response provided that monocytes were present in the culture. The antibody-induced proliferation appeared to be less monocyte-dependent than the lectin-induced one. Taken together, these findings argue against hypothesis that a lymphocyte structure with epitope of the «tetrodotoxin-sensitive protein» is associated with either T cell receptor for antigen or interleukin-2 receptor.

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Малышева М. К., Лишко В. К., Жукарева В. А. и др. Очистка растворимого тетродотоксинчувствительного белка из ткани головного мозга крупного рогатого скота // *Нейрофизиология*.— 1987.— 19, № 2.— С. 202—209.
2. Пинчук Г. В., Пинчук Л. Н., Герасименко О. В., Клеринг П. Г. Моноклональные антитела к цитоплазматическому тетродотоксинчувствительному белку головного мозга: влияние вератрина на связывание антител с клетками нейробластомы // *Там же*.— 1988.— 20, № 6.— С. 794—800.
3. Пинчук Г. В. Взаємодія моноклональних антитіл до тетродотоксинчутливого білка мозку з рекомбінантним Інтерлейкіном-2 у культурах моноклеарних клітин селезінки миші // *Доп. АН УРСР*.— Сер. Б.— 1989.— № 6.— С. 67—69.
4. Пинчук Л. М., Пинчук Г. В. Вплив моноклональних антитіл до тетродотоксинчутливого білка на проліферацію лімфоцитів у культурі // *Там же*.— № 1.— С. 77—80.
5. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*— 1968.— 99 (Suppl. 27).— P. 71—81.
6. Depper J. M., Leonard W. J., Robb R. J. et al. Blockade of the interleukin-2 receptor by anti-Tac antibody: inhibition of human lymphocyte activation // *J. Immunol.*— 1983.— 131, N 2.— P. 690—696.
7. Janeway C. A., Conrad P. J., Horowitz J. B. et al. Steps in the process of T cell activation // *Mediators, immune regulation and immunotherapy*.— New York etc.: Wiley, 1986.— P. 31—39.
8. Lishko V. K., Malysheva M. K., Zhukareva V. A. Purification and properties of the TTX-sensitive protein from bovine brain soluble fraction // *Receptors and ion channels*.— Berlin, New York: Walter de Gruyter and Co., 1987.— P. 187—193.
9. Pinchuk G. V., Pinchuk L. N., Gerasymenko O. V., Nikolayenko L. M. Sodium-permeability-inducing protein derived from brain cells has its homologues expressed on immunocytes // *Structure, biosynthesis and functions of the molecular elements of the immune system*. Symposium. June 2—4, 1987.— Pushchino (Abstracts).— Pushchino, 1987.— P. 10.
10. Stingl L. A., Sinska A., Landesmann U., Smolen J. S. Induction of interleukin-2 responsiveness and proliferation in resting peripheral T cells by monoclonal anti-CD3 (T3) antibodies does not require the presence of macrophages // *Clin. and Exp. Immunol.*— 1987.— 68, N 1.— P. 146—155.

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

Материал поступил
в редакцию 31.10.89

Динамика аутоиммунного процесса у морских свинок при выработывании у них экспериментального невроза

Изучению характера взаимодействия двух интегративных систем организма — нервной и иммунной, обеспечивающих гомеостаз, уделяется в последнее время большое внимание. В связи с этим особый интерес приобретают проблема аутоиммунного процесса при функциональной патологии высшей нервной деятельности и роль иммунной системы в возникновении функциональной патологии церебральных систем. В ряде клинических и экспериментальных иммунологических исследований было показано наличие нейроаутоиммунных сдвигов при функциональной патологии высшей нервной деятельности [3, 10]. Интересно, что этим сдвигам в этиологии и патогенезе заболевания придается, как правило, вторичное, т. е. внесенное патологическим процессом значение. До настоящего времени остается недостаточно ясной патогенетическая роль нейроаутоиммунных реакций в развитии неврозов. Задачей настоящего исследования явилось изучение характера нейроаутоиммунного процесса на разных стадиях развития экспериментального невроза.

Методика

Эксперименты проводили на 40 морских свинок массой 300—400 г. У животных выработывали экспериментальный невроз (по предложенной нами методике) одновременным воздействием следующими факторами: иммобилизацией в специальных пеналах, электроболевым раздражением (ток силой 0,1—0,3 А, подаваемый в случайном порядке) светом (частота 0,1—0,8 Гц), звуком (частота 30 дБ) и постоянной вибрацией. Сеансы выработывания невроза проводили от 2 до 6 ч ежедневно на протяжении 14—18 сут. По истечении этого срока у всех животных отмечали экспериментальный невроз, о возникновении которого судили по наличию стойких изменений электрокортикограммы и следующих вегетативных показателей: частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД) и массы тела, индекса Хильдебрандта, выраженного отношением ЧСС к ЧДД и характеризующего корреляцию вегетативных функций до возникновения невроза и во время его развития [4]. За двое суток до выработывания невроза (контрольные значения), а также в различные сроки его развития (значения на 7-е и 14-е сутки воздействия стресс-факторами, а также на 2-, 4-, 8-, 16-, 32- и 40-е сутки после прекращения воздействий) у животных брали кровь, определяли по общепринятым методикам глубину нейроаутоиммунных сдвигов, в частности реакцию повреждения нейтрофилов (РПН), характеризующую меру повреждения сенсibilизированных нейтрофилов при контакте с антигенами головного мозга [7], концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [2], содержания нейроаутоантител в плазме крови [5]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением критерия t Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований было выявлено, что развитие экспериментального невроза сопровождается значительными изменениями специфических (РПН, содержание нейроаутоантител) и неспецифических (ЦИК) по отношению к мозгу показателей иммунологической реактивности. Анализ полученных результатов показал, что на 7-е сутки воздействия стресс-факторами наблюдается резкое увеличение повреждаемости нейтрофилов, при низком содержании противомозговых антител и ЦИК (таблица), что свидетельствует о большей активности клеточных реакций по сравнению с гуморальными на этой

стадии вырабатывания невроза. Наблюдаемые изменения показателей РПН, вероятно, связаны с увеличением содержания в крови мозговых антигенов, вследствие стресс-индуцированного повышения перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран нейронов [1], усиления проницаемости гематоэнцефалического барьера [10] и поступления антигенного материала в лейкоциты с последующими глубокими ферментативными сдвигами в них. Повторный контакт клеток с аллергеном *in vitro* сопровождается усилением ответа [9]. Этот тип реакции относится к реакциям гиперчувствительности замедленного типа [8]. Высокая повреждаемость нейтрофилов отмечается на всех этапах развития экспериментальной патологии и снижается к 32-м суткам после прекращения воздействий, вызывающих невроз, хотя и остается достоверно выше ее контрольных значений. Иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидов и катехоламинов, содержание которых в начальный период стресс-реакции повышено [11], может быть одной из причин низкой концентрации ЦИК и нейроаутоантител в плазме крови, значительное увеличение концентрации которых наблюдалось на 14-е сутки вырабатывания невроза, что свидетельствует о вовлечении к этому сроку гуморального звена иммунологической реакции в патологический процесс. В дальнейшем значения этих показателей оставались высокими, с несущественным снижением лишь к концу наблюдения (к 40-м суткам после прекращения стресс-воздействия). Раннее вовлечение клеточных факторов, по сравнению с гуморальными, при развитии аутоиммунного процесса свидетельствует об их большей чувствительности и отражает их более древнее эволюционное происхождение [3]. Анализ ЭКОГ и вегетативных нарушений позволил выявить первые признаки экспериментального невроза на 14-е сутки, начиная с момента воздействия стресс-факторами. Именно в этот период возникало нарушение корреляции вегетативных функций с индексом Хильдебрандта, значение которого достигало максимума к 8-м суткам после прекращения стресс-воздействий ($2,1 \pm 0,34$ в контроле; $1,8 \pm 0,3$, $P < 0,001$ на 14-е сутки вырабатывания невроза и $1,6 \pm 0,1$ к 8-м суткам после прекращения вырабатывания), что соответствует пику развития экспериментального невроза. В среднем по всей группе после стресс-воздействий отмечали потерю массы тела на $55,0 \pm 8$ г, в последующие сроки наблюдения масса животных стабилизировалась. По мере углубления невротических нарушений высшей нервной деятельности в период от 2 до 8 сут в ЭКОГ лобной, теменной и слуховой зон появлялась хорошо выраженная бета-активность с исчезновением межполушарной асимметрии. Таким образом, нейроаутоиммунные сдвиги сопровожда-

Иммунологические показатели крови морских свинок при вырабатывании у них экспериментального невроза

Вариант опыта	Концентрация иммунных комплексов, г/л	Интенсивность преципитации, усл. ед.	Относительная повреждаемость нейтрофилов, %
До воздействия стресс-факторами (за 2 сут)	$3,18 \pm 0,04$	$0,03 \pm 0,003$	$9,75 \pm 0,10$
Во время воздействия стресс-факторами:			
на 7-е сутки	$3,35 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,003$	$25,15 \pm 0,50$
на 14-е сутки	$5,41 \pm 0,05$	$1,02 \pm 0,04$	$25,20 \pm 0,18$
После воздействия стресс-факторами:			
на 2-е сутки	$5,20 \pm 0,05$	$1,25 \pm 0,04$	$25,85 \pm 0,42$
на 4-е сутки	$5,30 \pm 0,04$	$1,31 \pm 0,03$	$22,60 \pm 0,41$
на 6-е сутки	$5,51 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,02$	$25,10 \pm 0,50$
на 8-е сутки	$5,29 \pm 0,03$	$1,31 \pm 0,03$	$25,90 \pm 0,10$
на 16-е сутки	$5,30 \pm 0,03$	$0,89 \pm 0,04$	$24,80 \pm 0,10$
на 32-е сутки	$4,50 \pm 0,03$	$0,63 \pm 0,03$	$14,55 \pm 0,14$
на 40-е сутки	$3,88 \pm 0,04$	$0,55 \pm 0,05$	$13,35 \pm 0,13$

$P < 0,001$

ют развитие экспериментального невроза, что свидетельствует об их возможном вкладе в углубление возникающей патологии. Вероятный механизм этого процесса заключается в фиксации нейроаутоантител на поверхности нервных клеток, что сопровождается их сенсибилизацией, активацией протеолитических ферментов, разрушающих липидную оболочку и субклеточные структуры и как следствие этого вызывающие нарушение структурно-функциональной целостности нейронов. Высвобождение биологически активных веществ из альтерированных нейронов способно индуцировать по принципу обратной связи дальнейшее углубление патологического процесса.

Таким образом, проведенные исследования характера вовлечения нейроаутоиммунных механизмов в развитие экспериментального невроза позволили установить, что максимальная концентрация аутоантител к нервной ткани, ЦИК и изменения РПН наблюдаются уже в начальной стадии развития стресс-индуцированной функциональной патологии высшей нервной деятельности, что может свидетельствовать о вкладе аутоиммунных механизмов в углубление патологического процесса.

E. G. Zarkeshev, O. L. Plestsov, B. K. Kiikbaeva

DYNAMICS OF THE AUTOIMMUNE PROCESS DURING THE EXPERIMENTAL NEUROSIS DEVELOPMENT

Pathogenetic role of the neuroautoimmune reactions in dynamics of the experimental neurosis development has been investigated. Application of the dynamic approach in estimation of the pathological process has permitted analyzing changes in the immunological indices in dynamics of the experimental neurosis development. The results obtained testify to that maximum content of autoantibodies to the nervous tissue, circulating immune complexes and changes in the reaction of neutrophili injury are observed in the beginning of the experimental neurosis development.

Institute of Physiology, Academy of Sciences
of the Kaz. SSR, Alma-Ata

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетянц М. Г. Экспериментальные неврозы и их фармакологическая терапия.— М.: Наука, 1988.— С. 17—19.
2. Барановский И. В. Определение циркулирующих иммунных комплексов методом спектрофотометрии // Лаб. дело.— 1982.— № 12.— С. 739.
3. Гуревич З. П. Особенности иммунопатологического компонента при эндогенных психозах в связи с влиянием иммунодепрессантов // Нейроиммунология в клинике и эксперименте // Под ред. А. А. Портнова, А. П. Чуприкова.— М.: Медицина, 1975.— С. 30—38.
4. Заркешев Э. Г., Плестцов О. Л. Методика получения экспериментальных неврозов у морских свинок и крыс // Изв. АН КазССР.— 1989.— № 4.— С. 88—89.
5. Квирикадзе В. В. Количественный метод определения аутоантител в плазме крови с помощью реакции Уанье // Лаб. дело.— 1984.— № 7.— С. 417.
6. Монаенков А. М. Материалы к физиологической концепции аутоиммунитета // Тер. архив.— 1969.— № 7.— С. 17.
7. Нагоев Б. С. Изменённый способ определения показателя повреждения нейтрофилов с помощью люминисцентной микроскопии // Лаб. дело.— 1985.— № 6.— С. 378.
8. Пашутова Е. К. Исследование некоторых факторов гуморального и клеточного иммунитета у больных психозом послеродового периода // Нейроиммунология в клинике и эксперименте // Под ред. А. А. Портнова, А. П. Чуприкова.— М.: Медицина, 1975.— С. 92—97.
9. Фрадкин В. А. Реакция нейтрофилов крови, как показатель инфекционной и лекарственной аллергии // Сов. медицина.— 1962.— № 9.— С. 46.
10. Цейтлин В. Л. Некоторые показатели иммунологической реакции у больных с соматовегетативными нарушениями невротического характера // Проблемы аутоаллергологии в практической медицине // Тез. докл.— Таллин: Юхиселу, 1975.— С. 283—284.
11. Monjan A. A., Collector. Stress induced modulation of immyne response // Science,— 1977.— 196, N 1.— P. 307—308.

Ин-т физиологии АН КазССР,
Алма-Ата

Материал поступил
в редакцию 02.10.89

Выявление потенциалозависимых калиевых каналов плазматической мембраны секреторных клеток

Результаты пропускания через плазматическую мембрану клеток слюнной железы виноградной улитки толчков деполяризующего тока указывают на то, что мембрана этих клеток не способна генерировать потенциалы действия, однако ей свойственно задержанное выпрямление [1]. Это свидетельствует о наличии в мембране секреторных клеток потенциалозависимой калиевой проводимости. Цель нашей работы — выявление в плазматической мембране секреторных клеток потенциалозависимого выходящего калиевого тока.

Методика

Опыты проведены на изолированных клетках слюнной железы личинки хирономуса. Препарирование желез и изолирование клеток осуществляли в физиологическом растворе, состав которого описан ранее [3]. Клетки изолировали, используя миниатюрный режущий инструмент, а не протеолитические ферменты, поскольку последние вызывают изменение электрофизиологических свойств клеточной мембраны [2, 4]. Калиевый ток регистрировали при наличии лишь калиевого трансмембранного градиента. Остальные проникающие через мембрану ионы заменяли во вне- и внутриклеточном растворах непроницающими ионами. При этом внутриклеточную перфузию осуществляли изотоническим (97,43 ммоль/л) раствором K_2HPO_4 . Во внеклеточном растворе NaCl заменяли эквимоллярным количеством $tris-PO_4$. Вне- и внутриклеточный растворы содержали 5,55 ммоль/л глюкозы; pH внеклеточного раствора поддерживали на уровне 7,2, внутриклеточного — 7,0. Для регистрации калиевого тока использовали метод фиксации потенциала в условиях внутриклеточной перфузии [7]. Мембранный потенциал (МП) фиксировали на нулевом уровне и контролировали универсальным вольтметром В7-16. За присасыванием клеток следили с помощью осциллографа С1-18. Для смещения МП использовали положительные импульсы длительностью 2,5 с. Возникающие в ответ на смещение МП токи измеряли электрокардиометром ЭКМ-01, который предназначен для визуального наблюдения, запоминания и цифрового измерения амплитуд и интервалов времени электрофизиологических сигналов.

Результаты и их обсуждение

Измерения показали, что при поддерживаемом потенциале -50 мВ деполяризация мембраны до нуля не приводила к появлению выходящего тока. Поэтому МП фиксировали на нулевом уровне и смещали его в сторону положительных значений. Ток не возникал и при смещении МП до $+5$ мВ (рис. 1). Смещение МП до $+10$ мВ вызвало появление в 7 из 9 клетках выходящего тока амплитудой от 0,05 до 0,1 нА. Дальнейшее смещение МП в область положительных значений сопровождалось увеличением тока (см. рис. 1, а, б), которое следует связывать с повышением потенциалозависимой калиевой проводимости и увеличением движущей силы диффузии ионов калия — разности между МП и калиевым равновесным потенциалом ($E_K = -88$ мВ). Расчеты показали, что потенциалозависимая калиевая проводимость мембраны клеток составляет лишь $0,6 \cdot 10^{-9}$ См при потенциале $+10$ мВ, а при потенциале $+80$ мВ она достигает $0,23 \cdot 10^{-7}$ См. Таким образом, порог активации тока находится в области $+10$ мВ, а повышение калиевой проводимости мембраны при смещении МП в область положительных значений свидетельствует об увеличении доли находящихся в проводящем состоянии калиевых каналов.

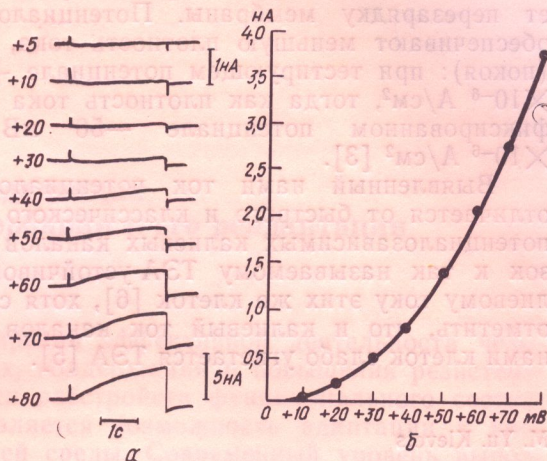
В результате анализа осциллограмм (см. рис. 1, а) установлено, что ток характеризуется медленным нарастанием по экспоненте. За-

метной инактивации не наблюдается. Измерения на 20 клетках показали, что при тестирующем потенциале $+50$ мВ ток нарастает до максимума в течение (1409 ± 75) мс, а постоянная времени активации составляет (652 ± 57) мс.

Направление тока в условиях лишь калиевого трансмембранного градиента уже указывает на его калиевую природу. Для более убедительного подтверждения природы тока мы изучали зависимость его амплитуды от калиевого градиента. В 9 опытах измеряли вначале ток при тестирующем потенциале $+40$ мВ и естественном калиевом градиенте: $[K^+]_в = 194,86$ и $[K^+]_н =$

Рис. 1. Калиевые выходящие токи на диализируемых секреторных клетках слюнной железы личинки хирономуса:

а — осциллограммы токов для указанных слева значений мембранного потенциала (поддерживаемый потенциал — 0; $[K^+]_в = 194,86$; $[K^+]_н = 5,36$ ммоль/л); б — вольт-амперная характеристика (средние значения максимумов) тока.



$= 5,8$ ммоль/л (рис. 2). Сила тока составила в среднем $(0,7 \pm 0,1)$ нА. Затем регистрировали ток при том же тестирующем потенциале в условиях внутренней перфузии клеток раствором, содержащим $97,43$ ммоль/л K^+ , и нашли, что его сила составляет $(0,37 \pm 0,07)$ нА. Таким образом, снижение на 50 % внутриклеточного содержания K^+

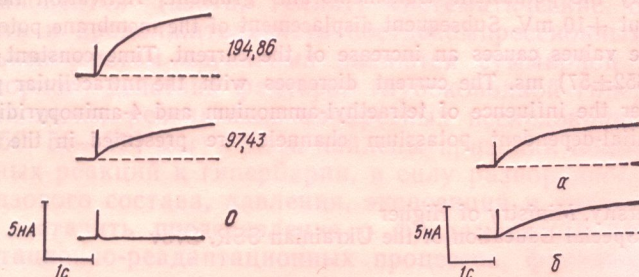


Рис. 2. Зависимость выходящего калиевого тока от трансмембранного градиента ионов калия. Справа указана внутриклеточная концентрация K^+ , ммоль/л. Поддерживаемый потенциал — 0, тестирующий — $+40$ мВ.

Рис. 3. Уменьшение выходящего калиевого тока при действии тетраэтиламмония (ТЭА) на наружную поверхность мембраны:

а — ток при тестирующем потенциале $+40$ мВ; б — уменьшение тока при действии ТЭА.

сопровождается уменьшением силы тока на 48 %. Ток не регистрировался (см. рис. 2), когда внутриклеточную перфузию осуществляли бескалиевым раствором (трис- PO_4). Зависимость амплитуды тока от калиевого градиента убедительно свидетельствует о том, что ток переносится K^+ .

Ток характеризуется слабой чувствительностью к блокаторам потенциалозависимых калиевых каналов. Действие тетраэтиламмония (ТЭА, 10 ммоль/л) на наружную поверхность мембраны (рис. 3) вызывало уменьшение силы тока в среднем лишь на $(18,11 \pm 4,99)$, а на внутреннюю — на $(17,57 \pm 2,79)$ %. Внеклеточное действие 4-аминопиридина (10 ммоль/л) сопровождалось уменьшением силы тока не более чем на 18 %.

Приведенные результаты позволяют сделать заключение о функционировании в плазматической мембране секреторных клеток слюн-

ной железы личинки хирономуса высокопороговых потенциалозависимых калиевых каналов, которые активируются в области положительных значений МП. Наряду с калиевыми каналами утечки, которые не управляются МП и служат путями для диффузии K^+ из клеток в состоянии покоя, они обеспечивают, по-видимому, выход из клеток K^+ в ходе реполяризации мембраны после деполяризующего воздействия химическим стимулятором секреции при условии, что последний вызывает перезарядку мембраны. Потенциалозависимые калиевые каналы обеспечивают меньшую плотность тока, чем калиевые каналы утечки (покоя): при тестирующем потенциале $+80$ мВ она составляет $3,75 \times 10^{-6}$ А/см², тогда как плотность тока калиевых каналов утечки при фиксированном потенциале -50 мВ составляет $(19,29 \pm 3,43) \times 10^{-6}$ А/см² [3].

Выявленный нами ток потенциалозависимых калиевых каналов отличается от быстрого и классического задержанного калиевого тока потенциалозависимых калиевых каналов нейронов моллюсков, но близок к так называемому ТЭА-устойчивому неинактивирующемуся калиевому току этих же клеток [6], хотя слабо угнетается ТЭА. Следует отметить, что и калиевый ток каналов утечки мембраны изучаемых нами клеток слабо угнетается ТЭА [5].

М. Yu. Klevets

DELECTION OF THE POTENTIAL-DEPENDENT POTASSIUM CHENNELS OF THE PLASMA MEMBRANE IN THE SECRETORY CELLS

Outward current of the salivary gland cells membrane of chironomus larva activated by the displacement of the membrane potential to the region of positive values has been registered by the voltage-clamp method under conditions of intracellular dialysis in the presence of only the potassium transmembrane gradient. Activation threshold of the current is abobut $+10$ mV. Subsequent displacement of the membrane potential to the region of positive values causes an increase of the current. Time constant of the current activation is (652 ± 57) ms. The current decreases with the intracellular potassium concentration, under the influence of tetraethyl-ammonium and 4-aminopyridine. Thus, high threshold potential-dependent potassium channels are presented in the secretory cells membrane.

I. Franko University, Ministry of Higher and Secondary Special Education of the Ukrainian SSR, Lvov

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клевец М. Ю., Шуба М. Ф. Электричні характеристики плазматичної мембрани клітин слинної залози виноградного слимака // Фізіол. журн.— 1974.— 20, № 6.— С. 540—542.
2. Клевец М. Ю., Долиба Н. М. Влияние некоторых ферментов на потенциал покоя клеток слюнной железы личинки хирономуса // Актуальные проблемы современной физиологии.— Киев: Наук. думка, 1986.— С. 8—9.
3. Клевец М. Ю. Изучение проводимости ионов плазматической мембраной секреторных клеток в состоянии покоя методом внутриклеточного диализа // Физиол. журн.— 1986.— 32, № 2.— С. 224—227.
4. Клевец М. Ю. Влияние факторов, действующих на белки, на натриевый и калиевый токи утечки мембраны секреторных клеток // Там же.— 1989.— 35, № 2.— С. 3—6.
5. Клевец М. Ю. Блокирующие влияния на трансмембранный калиевый ток в состоянии покоя секреторных клеток // Нейрогуморальная регуляция клеточных механизмов секреторного процесса: Вестн. Львов. ун-та. Сер. биол., вып. 19.— Львов: Виш. шк., Изд-во Львов. ун-та, 1989.— С. 31—35.
6. Костюк П. Г., Крышталь О. А. Механизмы электрической возбудимости нервной клетки.— М.: Наука, 1981.— 203 с.
7. Крышталь О. А., Пидопличко В. И. Внутриклеточная перфузия гигантских нейронов улитки // Нейрофизиология.— 1975.— 7, № 3.— С. 327—329.

Львов. ун-т им. И. Франко

М-ва высш. и сред. спец. образования УССР

Материал поступил
в редакцию 31.10.89

УДК 612(204.1)

С. А. Гуляр, В. Н. Ильин

Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptации после декомпрессии

Необходимым условием расширения эффективной деятельности человека в экстремальных условиях, поддержания и повышения резистентности организма, профилактики расстройств функционального состояния в период реадaptации является возможность адаптации к конкретным факторам окружающей среды. Современный уровень выполнения глубоководных работ предусматривает использование технологий и методологических принципов погружений с полным насыщением тканей организма инертными газами [63]. Многосуточное воздействие комплексов факторов гипербарии модифицирует физиологические ответные реакции организма человека на повышенную плотность дыхательной среды, гипероксию, высокое парциальное давление инертных газовых компонентов (азота, гелия), систематические охлаждения. Выраженность и продолжительность постдекомпрессионных изменений функциональных систем организма являются суммарной характеристикой стрессорного действия факторов глубоководной гипербарии [10]. Хотя в большинстве результатов конкретных исследований [2, 14, 24, 43—45, 48—50, 53—59] могут быть найдены признаки общих черт приспособительных реакций к гипербарии, в силу разнородности и обилия вариантов газового состава, давления, экспозиций и видов водолазных работ цель, составить представление о фундаментальных закономерностях адаптационно-реадaptационных процессов, фактически не преследовалась.

Анализ литературных данных и материалов собственных исследований [9—15, 24] приводит к следующим заключениям. Нарушение исходного равновесия организма с нормобарической нормоксической средой обуславливает сдвиги в организме человека, наиболее выраженные в течение первого часа после компрессии. При этом реакции организма на гипербарические факторы в определенной мере отражают общую схему адаптации, предложенную Селье [32, 33, 62].

Первая фаза ответных физиологических реакций человека в гипербарических условиях по своей сущности близка к первой фазе общего адаптационного синдрома [1, 6, 32, 33, 62], о чем свидетельствуют значительные стресс-перестройки, происходящие в организме в этот период в ответ на действие экстремальных условий. Усиливается неспецифическая иммунологическая реактивность организма [31], активируется функция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [5, 13]. Проявляется разнонаправленность изменений дыхания, кровообращения и крови в отношении транспорта кислорода [9, 45, 57]. Происходит мобилизация защитных сил организма, обеспечивающая компенсацию острого стрессорного действия гипербарии и дополнительное их накопление для реализации реакций организма во вторую фазу адаптации [7, 11].

Со стороны дыхания первичной реакцией на гипербарическое воздействие в *начальную фазу адаптации* является усиление вентиляции, которое в гипероксических условиях приводит к увеличению скорости поступления O_2 в легочный резервуар и парциального давления O_2 в нем. Роль урежения ритма дыхания, увеличения дыхательного объема и функционального мертвого дыхательного пространства (влияние плотности) в эту фазу заключается в ограничении избыточного поступления O_2 в альвеолы [9, 10, 24]. Проникновение O_2 в избытке в артериальную кровь приводит к усилению его физического растворения в плазме, увеличению содержания O_2 и его напряжения (pO_2), насыщения им гемоглобина. После такого «модулирующего» влияния гипероксии на артериальные хеморецепторы p_aO_2 уже не несет информативную функцию о соответствии доставки O_2 метаболическим потребностям [23], а при значении p_aO_2 170 мм рт. ст. артериальные хеморецепторы «денервируются» и в дальнейшем в регуляции дыхания не участвуют [41]. Одновременно полностью окисленный гемоглобин выключается из транспорта CO_2 , что обуславливает постепенную ретенцию CO_2 , усиливающуюся еще и в результате нарушения его выведения из альвеол под влиянием плотной дыхательной среды. Гиперкапния в течение некоторого времени также поддерживает гипервентиляцию, однако в связи с развитием адаптации к CO_2 [25, 28, 61] вклад этого механизма в стимуляцию структур дыхательного центра снижается.

В *начальную фазу адаптации* высокое pO_2 в крови приводит к активации блуждающего нерва [34], проявляющейся в брадикардии, с одной стороны, и снижении сократительной способности миокарда (уменьшении ударного объема), — с другой [16, 17]. Это обуславливает снижение объемной скорости кровотока и, соответственно, скорости транспорта O_2 артериальной кровью, что, являясь важным приспособительным механизмом, направленным на ограничение доставки избытка O_2 к тканям, по отношению к выведению CO_2 имело отрицательное значение (ретенция CO_2 , респираторный ацидоз). Одновременно включается ряд других защитных по отношению к гипероксии механизмов — снижение линейной скорости кровотока, сужение периферических сосудов, увеличение шунтирования крови в легких, снижение диффузионной способности альвеоло-капиллярного барьера [19, 32, 52]. Увеличение кислородного запроса при нагрузках способствовало возникновению венозной гипоксемии [9, 10].

В первые часы действия гипербарии наиболее заметно проявляется действие индифферентных газов, парциальное давление которых повышается пропорционально изменениям общего давления. Если рассматривать (N_2+O_2)-среду при давлении до 5—6 кгс/см² (0,05—0,06 МПа), то основными признаками ее влияния будут симптомы азотного наркоза. Общий механизм наступающих сдвигов — нарушение внутреннего торможения, приводящее к снижению электрической активности, ослаблению нисходящих влияний коры головного мозга и последующему растормаживанию подчиненных функциональных структур [20]. Эти сдвиги, наряду с заметным увеличением плотности (N_2+O_2)-среды, становятся препятствием для дальнейшего безопасного повышения давления. Применение менее плотного гелия, не обладающего наркотическим действием, отодвигает глубинный барьер, однако, начиная с давления выше 20 (0,2), особенно после 30 кгс/см² (0,3 МПа), развивается нервный синдром высоких давлений [39, 40]. Он характеризуется двигательными нарушениями (тремор, расстройства координации движений), понижением уровня бодрствования (сонливость, «микросон» и др. [47]. Описанные изменения в центральной нервной системе (ЦНС) усиливаются при ускорении компрессии, наличии гипероксии и гиперкапнии [9, 36].

В дальнейшем, по мере ослабления стрессорного влияния факторов компрессии и насыщения организма газовой средой, начальная стресс-реакция исчезает, появляются (неодинаковые во времени) эле-

менты *устойчивой адаптации* ЦНС, дыхания и кровообращения. На данной стадии основные адаптационные реакции организма на гипербаррию представляют собой изменения висцеральных систем, направленные на компенсацию гипероксии, повышенной плотности атмосферы, продолжает усиливаться наркотическое действие азота (в среде N_2+O_2), стабилизируются изменения ЦНС (в среде $He+O_2$) [10, 39, 55].

Постепенно развивается новое состояние организма, при котором стрессорное действие гипербарии уравнивается адаптационными сдвигами в организме. Существование такой фазы относительно устойчивой адаптации обеспечивается, вероятно, наличием новой доминанты, образующей те параметры гомеостаза, которые требуются для активной деятельности организма в условиях постоянного действия среды повышенной плотности [3, 10, 13].

В условиях последующего многосуточного, достаточно интенсивного действия перечисленных выше факторов в *фазу устойчивой адаптации*, вероятно, формируется системный характерный структурный «след», закрепляющий эту доминанту. На уровне центральной регуляции этот «след» может характеризоваться консолидацией целого комплекса временных связей, обеспечивающих устойчивую реализацию вновь приобретенных навыков [29]. В частности, усиление тонуса парасимпатического отдела вегетативной нервной системы обеспечивает приспособительное снижение чувствительности дыхательного центра к CO_2 [14, 25], увеличение бронхомоторного тонуса, приводящее к снижению фракционных скоростей форсированного выдоха, но предупреждающее возникновение коллапса и повышающее экономичность функционирования дыхательной системы [10]. Такое изменение вегетативного баланса способствует увеличению альвеоло-артериального градиента pO_2 [37], ограничивающему гипероксемию и таким образом уменьшающему доставку O_2 к тканям при гипероксии [10], а также перестройке регуляции сердечной деятельности и сосудистого тонуса. В сердце структурный «след» выражается умеренной гипертрофией миокарда, в дыхательном аппарате — гипертрофией дыхательных мышц [42]. Последнее особенно важно, так как в сочетании с приспособительными изменениями в системе кровообращения оно обеспечивает в условиях гипербарии поддержание аэробной мощности организма на уровне, достаточном для его оптимального энергообеспечения.

Можно предположить, что структурный «след» проявляется и в увеличении мощности антиоксидантной системы, о чем свидетельствует повышение содержания супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы [8, 51]. Однако когда действующий на организм фактор чрезвычайно силен, приспособительные реакции оказываются неосуществимыми. В результате первоначальные нарушения гомеостаза сохраняются, а эффективная функциональная система и системный структурный «след» не формируются [29]. Для гипербарии таким «концентрированным» стрессорным фактором являются общее гидростатическое давление и скорость его нарастания (компрессии). Выявлена зависимость соотношения продолжительности и выраженности первой фазы адаптации, сроков устойчивой адаптации от остроты гипербарического стрессора [9, 14]. Чем больше гидростатическое давление и скорость компрессии, тем продолжительнее начальная фаза адаптации [9]. Следует отметить, что значение скорости нарастания давления (компрессии) в развитии ряда вегетативных сдвигов в организме еще окончательно не выяснено. Имеются лишь работы, указывающие на развитие упомянутых неблагоприятных изменений функций ЦНС при относительно быстрой безостановочной компрессии [14, 21, 39, 47]. Предполагается также, что нервный синдром высоких давлений может трактоваться и как стрессорная реакция на быстрый перепад парциального давления гелия [10].

При более высоких давлениях не для всех систем организма на-

ступает устойчивое равновесие, в частности, это относится к внешнему дыханию и кровообращению. В данном случае имеет место другой, отмеченный выше для интенсивных раздражителей, путь адаптации, а именно — проявление тенденции к истощению адаптационных резервов и переходу адаптивной стресс-реакции в патологическую (*дезадаптация*). Об этом свидетельствуют изменения поведенческих реакций, резистентности, развитие дыхательной недостаточности [10, 12, 31]. Спорным остается вопрос о возможности адаптации к гипербарии вообще. Считают, что адаптация к гипербарии не возникает, имеется лишь некоторая компенсация действия гипероксии, плотности, повышенного парциального давления азота или гелия за счет функциональных сдвигов, к которым и происходит адаптация, надежность же ее весьма недостаточна («ненастоящая» адаптация) [9, 18].

Помимо действия раздражителя чрезмерной интенсивности причиной превращения адаптационной реакции в патологическую может быть низкий исходный уровень функционального состояния всего организма или какой-либо из стресс-лимитирующих систем [29], что обусловлено недостаточной специфической их тренированностью. В связи с этим следует отметить, что для повышения резистентности и профилактики стрессорных осложнений логично использовать тренирующее воздействие предварительной адаптации к стрессорным факторам длительного насыщенного погружения и активацию механизмов их компенсации. Согласно результатам наших исследований, при многократном участии акванавтов в насыщенных погружениях, вследствие постепенного повышения эффективности их стресс-лимитирующих систем, происходит постепенное угасание стресс-реакции, оказываются устраненными чрезмерный катаболический эффект стресса и стрессорные повреждения [9, 10]. Таким образом, сформировавшийся структурный «след», вероятно, не просто увеличивает возможность физиологической системы, ответственной за адаптацию, но делает ее функционирование более экономичным и надежным и, следовательно, «цена» адаптации оказывается значительно сниженной. По-видимому, в результате этих перестроек и представилась возможность говорить о формировании новой «гипербарической» нормы физиологических параметров [10, 13, 47], поэтому было бы более точно для оценки адаптации организма сравнивать изменения функций отдельных систем именно с этой «нормой».

На фоне постоянного стрессорного действия гипербарии, которое, как показано выше, в основном, может быть компенсировано приспособительными реакциями различных систем организма, при переходе к нормобарическим условиям неизбежно наличие дополнительного стрессора — декомпрессии [13, 26, 60]. Этот процесс, имеющий различную продолжительность в зависимости от глубины погружения, характеризуется пересыщением тканей организма индифферентным газом, образованием газовой микроэмболии и изменениями микроциркуляции. Для ускорения рассорбции используется вдыхание газовых смесей с высоким содержанием O_2 . Все это в период декомпрессии, увеличивая нагрузку на организм в целом и механизмы транспорта газов в частности, обуславливает дополнительные изменения в пост-декомпрессионный период состояния организма.

Обобщая приведенные выше данные, можно отметить следующие особенности адаптации организма к условиям продолжительного насыщенного погружения.

1. Реакция организма человека на действие факторов гипербарии имеет фазный характер: фаза *начальной* (срочной, несовершенной) *адаптации* («тревоги»); фаза *относительно устойчивой адаптации* (напряжения) и фаза *дезадаптации* (истощения), если реакция развивается по типу физиологического стресса или патологического соответственно; фаза *острой реадaptации* (в период действия дополнительного стрессора — декомпрессии).

2. Продолжительность начальной фазы и сроки устойчивой адаптации зависят от интенсивности гипербарического стрессора и функционального состояния организма. Чем выше гидростатическое давление и скорость компрессии и (или) хуже исходное функциональное состояние организма, тем продолжительнее начальная фаза адаптации, заметнее физиологические сдвиги и короче фаза устойчивой стабилизации. В экстремальных случаях возможны истощение адапционных возможностей организма и переход начальной адаптивной стресс-реакции в патологическую (фаза дезадаптации).

3. При продолжительном и интенсивном действии гипербарических факторов или многократном повторении «насыщенных» погружений в организме возможно формирование системного функционального, а затем и структурного «следа». Его «архитектура» определяется индивидуальными особенностями организма и конкретным набором гипербарических факторов. Сформировавшийся «след» не только увеличивает возможности физиологической системы, ответственной за адаптацию, но и делает ее функционирование более экономичным и надежным. Кроме того, системный структурный «след» определенное время сохраняется, и при повторном действии факторов «насыщенного» погружения начальная стресс-реакция ослабляется, что снижает катаболический эффект стресса и ослабляет стрессорные повреждения.

4. Суммарное действие гипербарии можно обобщить понятием «общий синдром высоких давлений». К его компонентам отнесем синдромы — нервный (результат биологического действия инертных газов), респираторный (расстройства газообмена, вызванные гипероксией и гиперденсией), циркуляторный (нарушения транспорта респираторных газов кровью в результате гипероксемии и гиперкапнии) и обменный (изменения белкового, липидного, углеводного и гормонального статуса, вызванные биохимическим и биофизическим действием респираторных и инертных газов). Дезадаптация наступает со стороны системы, испытывающей наибольшее воздействие конкретным сочетанием факторов гипербарии [10].

Процесс обратного приспособления (реадаптация) структуры и функции организма при возвращении к естественным условиям внешней среды направлен на восстановление относительного постоянства его внутренней среды. Применительно к гипербарической физиологии под реадаптацией понимается восстановление устойчивости организма в нормобарических условиях после гипербарического и декомпрессионного воздействий.

В литературе сравнительно мало данных об особенностях восстановительных процессов в организме после продолжительного действия экстремальных факторов внешней среды. Так, есть указания на то, что динамика реадаптации не обязательно совпадает с временным течением адаптации: как правило, восстановление функций отдельных систем и всего организма идет более медленно [38]. Кроме того, основными физиологическими закономерностями восстановления функций организма после интенсивного и продолжительного стрессорного воздействия являются: неравномерность восстановления физиологических функций, которую следует рассматривать не только как периоды быстрого и медленного восстановления, но и как период постэкстремальной стабилизации сдвигов или даже период дальнейшего ухудшения функционального состояния отдельных систем организма; гетерохронность восстановления различных систем организма; фазность восстановительного процесса в организме [10, 11, 13, 27]. Выраженность физиологических сдвигов в фазу реадаптации и их продолжительность зависят от интенсивности воздействия каждого из экстремальных факторов. При оценке динамики и продолжительности последствия необходимо учитывать закономерность сдвигов и восстановления всех систем, участвовавших в адаптации, а также характер внутри- и межсистемных функциональных взаимосвязей в организме [27, 38]. Меха-

низм некоторых закономерностей восстановительных процессов в организме гипотетически можно объяснить, исходя из концепции сформировавшегося при адаптации системного структурного «следа» [29]. Согласно этой концепции, структурный «след» определенное время сохраняет результаты взаимодействия организма и стрессорных факторов. Этот памятный «след», как таковой, влияет на резистентность организма не только к тому фактору гипербарии, к которому шла адаптация, но и к другим, в том числе и нормобарическим (так называемая перекрестная адаптация). Например, адаптация к гипероксии или к интенсивным физическим нагрузкам, возникающая при погружениях с полным насыщением тканей инертными газами и сопровождающаяся увеличением расхода ресурсов конкретных функциональных систем и организма в целом, может привести к нарушениям функции других, относительно мало участвующих систем или к формированию дезадаптации к другим экстремальным факторам. Подтверждением этому могут служить данные о снижении эффективности иммунной системы и резистентности организма к инфекциям (простудным, гнойничковым и др.) [12, 13, 31].

Кроме того, повторное приспособление к нормобарическим условиям может происходить тяжелее, чем к гипербарическим, что обусловлено ограничением приспособительных возможностей организма за счет их истощения во время предыдущего продолжительного воздействия неблагоприятными факторами. Поэтому фазу реадаптации можно рассматривать и как результат суммарного действия гипербарии. Поскольку эта фаза представляет собой в сущности восстановление (а не «истощение», приводящее к «болезни адаптации» по Селье [32, 33]), завершающееся в течение некоторого времени нормализацией функционального состояния организма, можно считать, что реадаптация для рассматриваемого диапазона глубин и экспозиций характеризуется наличием не патологического, а физиологического стресса.

В целом, возвращение к наземным (гипобарическим по отношению к предыдущим) условиям существования, сопровождающееся переменой состава дыхательной смеси (относительно гипоксической), обилием сенсорных раздражителей, появлением обычных, но избыточных для водолазов социальных обязанностей, может рассматриваться как очередное стрессорное воздействие, которое вызовет новую перестройку (ответную реакцию и возобновление исходного состояния).

Реадаптация после декомпрессии протекает фазно и проходит следующие этапы: острые проявления (начальная фаза), неполное приспособление (фаза неустойчивого состояния), относительно устойчивое состояние (фаза относительно устойчивой стабилизации) и полное приспособление (фаза полного восстановления).

В начальную фазу реадаптации (продолжительностью 3—5 сут) сразу после окончания декомпрессии у водолазов наблюдаются общее утомление и астенизация, лабильность параметров дыхания и кровообращения, угнетение газообмена, снижение умственной и физической работоспособности на фоне торможения функции коры надпочечников, вегетативные расстройства, нарушения терморегуляции, связанные с с продолжительным или частым нахождением в условиях гипотермии, ослабление неспецифической иммунной резистентности. Отмечаются устойчивое снижение бронхиальной проходимости и уменьшение легочных объемов, гипофункция дыхательной мускулатуры, снижение чувствительности дыхательной системы к CO_2 , ослабление насосной функции сердца и вегето-сосудистая дистония [2, 10, 11, 13, 31, 47, 50, 57].

Выраженность и симптоматика постдекомпрессионного астенического синдрома зависят от конкретных сочетаний факторов гипербарии и интенсивности воздействия каждого из них, а также от индивидуальных особенностей и исходного состояния организма. Так, однократное действие сатурационного погружения определяет преходящие сдвиги

обструктивного и рестриктивного типов в дыхательных путях, наиболее выраженные в течение первой недели после декомпрессии, а затем быстро нивелирующиеся [10]. Такой характер постдекомпрессионных расстройств можно трактовать как системный функциональный «след».

Многократные гипербарические воздействия приводят к некоторому снижению выраженности начальной фазы постдекомпрессионного синдрома, однако последующие остаточные явления, проявляющиеся в расстройствах вегетативной нервной системы, бронхиальной проходимости, микроциркуляции и метаболизма, имеют тенденцию к накоплению в связи с тем, что скорость регрессии сдвигов для разных систем неодинакова — для обменных процессов она наименьшая [10, 14, 15]. Это можно трактовать как проявление структурного постгипербарического «следа».

Фаза неустойчивого состояния, охватывающая 6—15-е сутки реадaptации, характеризуется частичным восстановлением функций отдельных систем организма. Практически полностью возвращаются к исходному состоянию легочный объем и объем максимальной вентиляции легких, исчезают тахикардии, лабильность сердечного ритма и нормализуется артериальное давление. Но остаются без регрессии или даже усиливаются нарушения бронхиальной проходимости, сохраняются напряженность и неэкономичность функционирования сердечно-сосудистой системы при физических нагрузках, вегетососудистая дистония на фоне одновременно умеренного возбуждения симпатических и парасимпатических отделов нервной системы. Это определяет снижение физической работоспособности, наблюдаемое наряду с ухудшенной антиинфекционной резистентностью и повышением напряженности иммунных реакций [10, 13, 43].

В этот период возможно углубление функциональных сдвигов в отдельных системах организма (сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной), которое может привести к еще большему, чем в начальную фазу, ухудшению отдельных, испытывавших ранее наибольшую функциональную нагрузку, физиологических функций (бронхиальная проходимость, сократительная активность миокарда, аутоиммунные реакции).

Фаза относительно устойчивой стабилизации функционального состояния организма водолазов обычно наблюдается в период 2—4 нед после декомпрессии. Функции большинства систем организма восстанавливаются, однако это восстановление может быть неполным, и часто происходит их стабилизация на более низком, чем исходный, уровне. В частности, не восстанавливается проходимость средних и мелких бронхов. Физическая работоспособность, хотя теперь уже и не отличается от исходного высокого уровня, характеризуется неполным восстановлением отдельных показателей дыхания, кровообращения, двигательного аппарата, крови, что приводит к удлинению периода постнагрузочных сдвигов [15].

Фаза полного восстановления, характеризующаяся нормализацией функций всех систем организма, может длиться до полугода и более. Если в этот период повторно осуществить воздействие факторами «насыщенного» погружения, то возможны потенцирование и накопление в организме функциональных нарушений, в частности, в системе дыхания (бронхиальная проходимость), обменных процессах [15].

Следует отметить, что наличие и продолжительность фаз реадaptации зависят от остроты и симптоматики постдекомпрессионного астенического синдрома, которые, как отмечалось выше, в свою очередь, определяются глубиной погружения и продолжительностью пребывания в гипербарических условиях, типом стресса, по которому проходила адаптация, индивидуальными особенностями организма [10, 14], а также социальными условиями, в которых происходит реадaptация водолазов.

Таким образом, как следует из приведенных данных, современные воззрения на адаптационно-реадaptационные процессы при гипербарии

закljučаются в их фазности, зависящей от конкретного набора факторов гипербарии и исходного состояния организма. Существенное значение имеет вид стресса (компрессионный, гипероксический, гипотермический, декомпрессионный и др.), определяющий выраженность и продолжительность функциональных сдвигов в различные фазы. Адаптационные или компенсаторные ответные реакции, вероятно, имеют тенденцию приводить сначала к функциональным, а затем и к структурным перестройкам, адекватным конкретным ведущим факторам. Их регрессия длится дольше периода действия гипербарии. Возможны явления перекрестной дезадаптации и декомпенсации наиболее «нагруженных» систем. Необходимо дальнейшее накопление экспериментальных данных для более детальной характеристики функционально-структурных изменений при гипербарии.

S. A. Gulyar, V. N. Ilyin

CONTEMPORARY CONCEPTIONS OF HUMAN ORGANISM ADAPTATION TO HYPERBARIA AND ITS READAPTATION AFTER DECOMPRESSION

The data presented in the recent literature and the authors' results allow formulating basic positions of the conception on the phase adaptation to the increased density of gas mixtures (nitrogen, helium) with complete saturation. Each of the three phases is shown to depend on the intensity of hyperbaric stress and the organism state. A hypothesis is advanced that formation of the system functional and then a structural trace is possible in response to the repeated influences of prolonged hyperbaria. Cross deadaptation and decompensation of the systems which endure the highest functional load under hyperbaria are shown to be possible. A general syndrom of high pressures which unite nerve, respiratory, circulatory and metabolic components is characterized. Phases of the readaptation period are determined. Changes in main systems depending on periods after decompression are described.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаджанян Н. А., Гневушев В. В., Катков А. Ю. Адаптация к гипоксии и биоэкономика внешнего дыхания.— М.: Изд-во Ун-та Дружбы народов, 1987.— 186 с.
2. Алина Ж. Экспедиции «Преко́нтинент» и их перспективы // Нефть и море: Тр. I Междуна. конгр. по разраб. мор. нефт. месторождений.— М., 1967.— Т. 1.— С. 83—90.
3. Аршавский И. А. Механизмы и особенности физиологического и патологического стресса в различные возрастные периоды // Актуальные проблемы стресса.— Кишинев: Штиинца, 1976.— С. 5—23.
4. Бреслав И. С. Паттерны дыхания: Физиология, экстремальные состояния, патология.— Л.: Наука, 1984.— 206 с.
5. Гмыря В. И. Некоторые биохимические показатели адаптации человека к длительному пребыванию в подводной лаборатории на глубине 30 м // Подводные медико-физиологические исследования.— Киев, 1975.— С. 130—134.
6. Горизонтов П. Д. Общая характеристика и знание реакции стресса // Вестн. АН СССР.— 1975.— № 8.— С. 81—89.
7. Горизонтов П. Д. Стресс: Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни // Гомеостаз.— М.: Медицина, 1976.— С. 428—458.
8. Герасимов А. М., Граменицкий П. М., Панченко Л. Ф. Внутриклеточные механизмы защиты от токсического действия кислорода // Гипербарическая оксигенация: Клиническое применение и техника безопасности.— М., 1975.— С. 251—252.
9. Гуляр С. А. Респираторные и гемодинамические механизмы регуляции кислородных режимов организма человека при гипербарии.— Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1988.— 474 с.
10. Гуляр С. А. Транспорт респираторных газов при адаптации человека к гипербарии.— Киев: Наук. думка, 1988.— 296 с.
11. Гуляр С. А., Барац Ю. М., Киклевич Ю. Н. Основные закономерности адаптации человека к условиям подводных лабораторий на малых глубинах // Успехи физиол. наук.— 1974.— 5, № 3.— С. 82—101.
12. Гуляр С. А., Сахно П. Н. Влияние условий подводных лабораторий на развитие заболеваний у акванавтов // Подводные медико-физиологические исследования.— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 64—70.
13. Гуляр С. А., Шапаренко Б. А., Киклевич Ю. Н. и др. Организм человека и подводная среда.— Киев: Здоров'я, 1977.— 183 с.

14. Гуляр С. А., Ильин В. Н. Действие факторов гипербарической среды на центральную нервную систему // Физиол. журн.— 1987.— 33, № 6.— С. 86—98.
15. Гуляр С. А., Ильин В. Н., Моисеенко Е. В. и др. Последствия адаптации к гипербарии: Постдекомпрессионный синдром у человека // Нарушение механизмов регуляции и их коррекция.— Тез. докл. IV Всесоюз. съезда патофизиологов, 3—6 окт. 1989 г. Кишинев.— М., 1989.— С. 587.
16. Евстропова Г. Н. Электрическая активность миокарда в покое и при работе во время многосуточного пребывания в условиях гипербарии // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1977.— 84, № 9.— С. 259—262.
17. Евстропова Г. Н. Изменение электрической активности миокарда в покое и при работе в условиях гипербарии (6 и 11 кгс/см² He-H₂O₂) // Человек и животные в гипербарических условиях: Функциональное состояние организма и пути повышения его резистентности.— Л.: Наука, 1980.— С. 29—32.
18. Жиронкин А. Г. Токсическое действие кислорода // Экологическая физиология человека: Адаптация человека к экстремальным условиям среды.— М.: Наука, 1979.— Т. 3.— С. 40—44.
19. Жиронкин А. Г., Панин А. Ф., Сорокин П. А. Влияние повышенного парциального давления кислорода на организм человека и животных.— Л.: Медицина, 1965.— 187 с.
20. Зальцман Г. Л., Зиновьева И. Д. Описание внешних проявлений гипербарического азотного, водородного, аргонного и гелиевого наркоза и животных // Гипербарическая эпилепсия и наркоз.— Л.: Наука, 1968.— С. 186—196.
21. Зальцман Г. Л., Кучук Г. А., Гургенидзе А. Г. Основы гипербарической физиологии.— Л.: Медицина, 1979.— 230 с.
22. Коваленко Е. А., Черняков И. М. Кислород тканей при экстремальных факторах полета // Probl. косм. биологии.— 1972.— Т. 21.— С. 17—24.
23. Колчинская А. З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка.— Киев: Наук. думка, 1973.— 320 с.
24. Колчинская А. З., Гуляр С. А., Королев Ю. Н. Изменения дыхания акванавтов при длительном пребывании в подводной лаборатории на глубине 30 м // Подводные медико-физиологические исследования.— Киев, 1975.— С. 100—117.
25. Комро Дж. Г., Форстер Р. Э., Дюбуа А. Б. и др. Легкие: Клиническая физиология и функциональные пробы.— М.: Медгиз, 1961.— 169 с.
26. Куренков Г. И. Особенности регуляции дыхания и кровообращения в условиях гипербарии // VII Междунар. конгр. по гипербар. медицине: Тез. докл.— М.: Медицина, 1981.— С. 195—196.
27. Луговцев В. П. Физиологические закономерности восстановительных процессов после напряженной мышечной деятельности: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук.— Киев, 1987.— 47 с.
28. Маршак М. Е. Физиологическое значение углекислоты.— М.: Медицина, 1969.— 143 с.
29. Меерсон Ф. З., Пшеничкова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.— М.: Медицина, 1988.— 256 с.
30. Мясников А. П. Медицинское обеспечение водолазов, аквалангистов и кессонных рабочих.— Л.: Медицина, 1977.— 208 с.
31. Сахно П. Н. Иммунологическая реактивность организма человека при 52-ситочном пребывании в подводной лаборатории // Подводные медико-физиологические исследования.— Киев: Наук. думка, 1975.— С. 136—144.
32. Селье Г. История адаптационного синдрома.— М.: Медицина, 1960.— 254 с.
33. Селье Г. На уровне целого организма.— М.: Наука, 1972.— 122 с.
34. Сорокин П. А. Влияние вдыхания O₂ при нормальном и повышенном давлении на гемодинамику и ЭКГ человека // Функции организма в условиях измененной газовой среды.— М.; Л., 1958.— Т. 2.— С. 46—60.
35. Сорокин А. П. Методологические аспекты адаптации // Философские и социально-гигиенические аспекты учения о здоровье и болезни.— М.: Медицина, 1975.— С. 59—70.
36. Шифрина К. М. Особенности приспособительных реакций внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы животных в условиях дыхательной гипероарии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1967.— 21 с.
37. Яхонтов Б. О., Селко В. В. Альвеолярный газообмен в условиях гипербарии // Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний.— Киев: Наук. думка, 1979.— Т. 3.— С. 90—96.
38. Adolf E. F. General and specific characteristics of physiolocal adaptations // Amer. J. Physiol.— 1956.— 184, N 1.— P. 18—28.
39. Bennett P. B. The high pressure nervous syndrome: man // The physiology and medicine of diving and compressed air work.— London: Bailliere Tindal, 1975.— P. 248—262.
40. Brauer R. W. The high pressure nervous syndrome: animals // Ibid.— P. 231—247.
41. Dejours P. Chemoreflexes in breathing // Physiol. Rev.— 1962.— 42.— P. 335—347.
42. Dembert M. L., Mooney L. W., Ostfeld A. M., Lacroix P. G. Multiphasic health profiles of Navy divers // Undersea Biomed. Res.— 1983.— 10, N 1.— P. 45—61.
43. Chouteau J., Guillern R., Hee J. Influence de la respiration sous pression de melanges respiratoires (O₂-N₂) normoxiques sur P₂O₂ chez le lapin // C. r. Acad. Sci.— 1969.— 268, N 22.— P. 2718—2720.
44. Dressendorfer R. H., Hong S. K., Morlick Z. E. et al. Hana Kai II: a 17-day satura-

- tion dive at 18,6 ATA. 5. Maximal oxygen uptake // Undersea Biomed. Res.—1977.—4, N 2.—P. 77—87.
45. Fisher A. B., Hyde R. W., Puy Ricardo J. M. et al. Effect of oxygen at 2 atm on the pulmonary mechanisms of normal man // J. Appl. Physiol.—1968.—24, N 4.—P. 529—536.
 46. Fructus P. Aspects médicaux de la plongée à saturation.—Marseille: Wilmington, 1968.—87 p.
 47. Fructus X., Brauer R. W., Dimov S. et al. Syndrome nerveux des hautes pression // Programme de recherches sur l'utilisation de divers malanges pour les plongees très profondes.—Marseille: Wilmington, 1968.—P. 57—62.
 48. Hamilton R. W., Kenyon D. J., Freitag M., Schreiner H. R. NOAA OPS I and II: Formulation of excursion procedures for shallow undersea habitats. UCRJ—731.—Tarrytown; New York: Union Carbide Corp., 1973.—176 p.
 49. Hong S. K. Hana Kai II: a 17-day dry dive at 18,6 ATA saturation // Nav. Res. Rev.—1978.—31, N 10.—P. 16—24.
 50. Hong S. K., Smith R. M., Webb P., Matsuda M. Kai II: a 17-day saturation dive at 18,6 ATA. 1. Objectives, design and scope // Undersea Biomed. Res.—1974.—4, N 3.—P. 211—220.
 51. Kimball R. E., Redday K., Peirce T. H. et al. Oxygen Toxicity: argumentation of antioxydant defense mechanism in rat lung // Amer. J. Physiol.—1976.—230, N 5.—P. 1425—1431.
 52. Lambertsen C. J. Effects of oxygen at high partial pressure // Handbook of Physiology. Section 3. Respiration.—Washington, 1965.—Vol. 2.—P. 1027—1046.
 53. Lambertsen C. J. Chronic nitrogen exposure study // Tectite-2: Scientist in the sea.—Washington, 1971.—Ch. I.—P. 25—35.
 54. Lambertsen C. J. Prediction of physiological limits to human undersea activity and extension of tolerance to high pressure // Advance in physiological sciences. Environmental Physiology.—Budapest: Pergamon press, 1981.—Vol. 18.—P. 143—146.
 55. Lambertsen C. J., Wright W. B. Multiday exposure of men to high nitrogen pressure and increased airway resistance at natural expired oxygen tension: a 14-day continuous exposure to 5,2 % O₂ in N₂ at 4,0 atmospheres absolute pressure // Aerospace Med.—1973.—44, N 7.—P. 826—827.
 56. Miller J. W., Lambertsen C. J. Project Tectite: an open sea study of prolonged exposures to a nitrogen—oxygen environment at increased ambient pressure // Underwater Physiology: Proc. 4th Symp.—New York: Asad. press, 1971.—P. 551—558.
 57. Ohta Y., Arita H., Nakayata H. et al. Cardiopulmonary function and maximal aerobic power during a 14-day saturation dive at 31 ATA (Seadragon IV) // Underwater Physiology VII: Proc. of the Symp.—Bethesda, 1981.—P. 209—221.
 58. O'Reilly J. P. Hana Kai II: a 17-day dry saturation dive at 18,6 ATA. VI. Cognitive performance, reaction time and changes // Undersea Biomed. Res.—1977.—4, N 3.—P. 297—305.
 59. Salzano J. V., Camporesi E. M., Moon R. E., Stolp B. D. Arterial acid-base parameters at depth to 650 meters // Ibid.—1982.—9, N 1.—P. 36.
 60. Scaglione G. C., Gattuso C. La stress nella fisiopatologia subacquea // Minerva Med.—1974.—65, N 86.—P. 4505—4523.
 61. Scano A., L'iperossia // Riv. med. aeronaut. e spaz.—1958.—21, N 1.—P. 88—118; N 2.—P. 337—361; N 3.—P. 539—566; N 4.—P. 765—799.
 62. Selye H., Rawlings R. Essentials of the stress concept // Int. J. Tissue React.—1980.—2, N 2.—P. 113—118.
 63. Workman R. D., Bond G. F., Mazzone W. F. Prolonged exposure of animals to pressurised normal and syntetic atmospheres // NMRL.—New London, 1962.—P. 19.—(Rep. N 374).

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

Материал поступил
в редакцию 15.11.89

УДК 615.814.1 (048)

Ю. П. Лима́нский

Гипотеза о точках акупунктуры как полимодальных рецепторах системы эоце́птивной чувствительности

Очень давно эмпирически было обнаружено, что прижигание или вкалывание игл в определенные ограниченные зоны кожи человека, проводимое с целью лечения, может вызывать закономерные реакции его систем и органов, приводящие к положительным изменениям функционального состояния организма и выздоровлению. Тысячелетние наблюдения этого эффекта дали начало традиционному учению восточной медицины «о жизненных точках и каналах тела», а также многочисленным теориям иглоукалывания, иглотерапии, акупунктуры, игло-рефлексотерапии и практическим методикам их применения.

В настоящее время считается общепризнанным, что стимуляция ограниченных зон кожи (точек акупунктуры), обладает высоким лечебным эффектом, реализующимся с помощью нервной системы. Также широко распространено мнение о том, что точки акупунктуры — это реально существующие анатомические образования, размещенные в коже и подлежащих тканях. Полагают, что точки акупунктуры как локальные кожные образования, значительно отличающиеся структурой, физиологическими и биофизическими свойствами от окружающих их покровов тела, имеют сенсорную природу и запускают сложные рефлекторные механизмы [2, 5, 7].

Морфологическая характеристика точек акупунктуры. В пользу тезиса о том, что для точек акупунктуры свойственны признаки сенсорных органов, свидетельствует наличие у многих из них истонченного слоя эпидермиса, большое число инкапсулированных рецепторов и свободных нервных окончаний, лежащих под ними пучков нервов разного калибра, спиралеобразных сосудистых сеток, окруженных безмиелиновыми волокнами. Подавляющее большинство точек акупунктуры располагается вдоль нервных стволов или их разветвлений, у мест выхода нервов из костных отверстий, над сосудисто-нервными пучками, в областях прикрепления сухожилий к мышцам, над кровеносными и лимфатическими сосудами [4]. Нередко к точке акупунктуры от артерии, расположенной параллельно коже, направляется перпендикулярная ветвь, сопровождаемая веной и лимфатическим сосудом. Стенки артерии, идущей перпендикулярно к коже, образованы только эндотелием, лежащим на базальной мембране. Артерии окружены немиелиновыми сплетениями, а вдоль вены и лимфатического сосуда к коже подходят миелиновые волокна. Эндотелий стенок артерий, идущих в кожу, а также лимфатических сосудов, содержит большое число вакуолей, резко возрастающее после стимуляции точек акупунктуры. Терминалы немиелиновых волокон, распределенных в коже точек акупунктуры, содержит микровезикулы [18]. В большинстве точек акупунктуры обнаружены четко очерченные перфорации поверхностных фасций, через которые проходят нервно-сосудистые пучки в оболочке из рыхлой соединительной ткани [15].

Площадь точек акупунктуры колеблется в пределах нескольких миллиметров, они характеризуются большей, чем окружающая их кожа, чувствительностью к давлению. В них происходят интенсивные метаболические процессы, сопровождающиеся усиленным поглощением кислорода и повышенным инфракрасным излучением. Характерными признаками точек акупунктуры являются низкое электрическое сопротивление (3—300 кОм по сравнению со 150—1500 кОм в 2 мм и 450—5000 кОм в 10 мм от точек акупунктуры) и повышенная (примерно на 0,4 °C) температура [4, 14]. Вместе с тем некоторые авторы не обнаруживают каких-то отклонений электрических свойств участков кожи, относящихся к точкам акупунктуры [17] или вообще отрицают существование таких свойств [10]. Это дает основание считать, что характеристические свойства кожи точек акупунктуры не всегда можно увязывать с некоторыми ее биофизическими параметрами, однако с морфологическими их связь, как видно, бесспорна.

Методы и эффекты стимуляции точек акупунктуры. Долгое время для стимуляции использовались различные модификации иглоукалывания, давления и прогревания точек акупунктуры. Позже было обнаружено, что охлаждение точек, их вибромассаж, стимуляция вакуумом, электрическим током, а также действие на точки магнитных или электромагнитных полей, лазерного, ультрафиолетового излучения способны вызывать не меньший, чем при классической акупунктуре, лечебный эффект.

Существенным фактором, воздействующим на организм больного человека при использовании классических и современных методов стимуляции точек акупунктуры, является продолжительность стимуляции. В соответствии с древними канонами, она может колебаться от нескольких минут до нескольких недель. В ходе терапии не менее существенны и другие факторы, в частности время суток, выбор точек, порядок их сочетания, интенсивность стимуляции. Последнему фактору придается особое значение.

Введение игл в точки акупунктуры чаще всего вызывает у больных так называемые предусмотренные ощущения, а именно: тяжести, распирания, онемения, ломоты, прохождения электрического тока, тепла, холода. В ряде случаев они сопровождаются нежелательными вегетативными реакциями, такими как повышенная потливость, бледность, падение артериального давления. Некоторые из «предусмотренных» ощущений возникают при надавливании на точки акупунктуры, приложении к ним электрического тока, однако воздействие другими факторами (например, магнитным полем, ультрафиолетовым и лазерным излучением), несмотря на лечебный эффект, не сопровождается какими-либо ощущениями. Возникает впечатление, что «предусмотренные» ощущения не содержат в себе конкретной сенсорной информации, подобной той, которая связана с активацией рецепторов, вызывающих чувства осязания, давления, боли, тепла, холода. Сенсорные ощущения, описанные при стимуляции точек акупунктуры, во многом сходны с ощущениями человека при активации глубоких рецепторов соматосенсорной системы (рецепторов сухожилий, связок, мышц, надкостницы) и рецепторов висцеральной системы [11—13, 22].

Эффекты, вызванные стимуляцией точек акупунктуры, подчиняются принципам топической организации в центральной нервной системе, в связи с чем четко прослеживается специфическая направленность акупунктурного воздействия на функциональные системы и отдельные органы. Вместе с тем, это специфическое воздействие во многих случаях сопровождается общими эффектами, вызванными стимуляцией определенных точек акупунктуры, или протекает на их фоне [19]. Клинические исследования подтверждают специфичность точек акупунктуры относительно неакупунктурных точек. При сравнении плацебо, ложной и реальной акупунктуры с целью лечения больных, страдающих хроническим болевым синдромом, положительный эффект отмечен у 30, 50 и 70 % больных соответственно [16]. Обнаружены

различия и в нейрофизиологических механизмах анальгезии, вызываемой стимуляцией акупунктурных и неакупунктурных точек. Показано, что анальгезия, возникающая при воздействии на акупунктурную точку, обусловлена активацией эндогенной опиоидной системы, охватывающей задний, латеральный и, частично, передний отделы гипоталамуса, а также латеральную септальную область, цингулярный пучок, дорсальную часть гиппокампа и габенуло-интерпедункулярный тракт, тогда как анальгезия, развивающаяся после раздражения неакупунктурной точки, реализуется преимущественно через серотонинергическую систему (латеральную часть центрального серого вещества среднего мозга) и, частично, пептидергические нейроны переднего отдела гипоталамуса [20].

Стимуляция точек акупунктуры вызывает изменения деятельности сенсорных и моторных функций мозга, вегетативной и эндокринной систем, сопровождающиеся соответствующими изменениями ЭЭГ и ЭМГ, повышением в некоторых структурах головного и спинного мозга, а также в спинномозговой жидкости и крови, концентрации определенных аминокислот, пептидов, гормонов и других физиологически активных веществ. Это приводит, в одном случае, к развитию сложных рефлекторных ответов, которые проявляются в развитии седативных состояний, анальгезии, изменении эмоциональных реакций и психических функций. В другом случае, рефлекторные ответы реализуются в противовоспалительных эффектах, возвращении к исходным значениям показателей периферического и центрального кровообращения, восстановлении оптимальной деятельности пищеварительной, дыхательной, эндокринной, иммунной и мышечной систем, нормализации различных обменных процессов [2, 4]. Создается впечатление, что стимуляция точек акупунктуры приводит к активации собственных защитных механизмов в борьбе с функциональными и инфекционными заболеваниями, а также повышению функций всех регуляторных систем, позволяющих организму оказывать эффективное противодействие постоянно меняющимся множественным факторам окружающей среды. *Возможные сенсорные функции точек акупунктуры.* Если рассматривать точки акупунктуры как специфические зоны кожи, обладающие особыми рецепторными свойствами, то возникают следующие вопросы. Почему стимуляция этих точек приводит к появлению плохо очерченных ими или какими-то особыми сенсорными ощущениями? Почему стимуляция точек акупунктуры приводит к развитию сложных физиологических ответов или определенных лечебных эффектов? Какие сенсорные функции выполняют точки акупунктуры, когда они не подвергаются искусственной стимуляции? В чем заключается биологическая целесообразность физиологических реакций организма, вызванных воздействиями на точки акупунктуры?

Можно утверждать, что точки акупунктуры, как специфические зоны кожи, обладающие свойствами рецепторов, принадлежат соматосенсорной системе. Это утверждение основывается на возможности «выключения» акупунктурной стимуляции введением местных анестетиков в глубь этих точек или в область близлежащего нервного ствола [12], а также на наличии широкого спектра стимулов, являющихся адекватными для активации рецепторов соматосенсорной системы. Вместе с тем мы видим, что, помимо механических (давление, вибрация, вакуум) и температурных (тепло, холод) воздействий, точки акупунктуры способны воспринимать электромагнитную энергию (свет, электрические и магнитные поля). Это дает основание полагать, что в них существуют электромагниторецепторы — сенсорные окончания, для которых адекватными стимулами могут быть изменения напряженности электромагнитных полей. Обращает на себя внимание также возможность вызывать физиологические ответы организма созданием локальных областей вакуума над точками акупунктуры [4]. Эффект любого из этих адекватных стимулов, отличающихся рядом физических

характеристик, может быть обусловлен действием на организм разнообразных физических процессов, происходящих в природе.

Известно, что все живое на Земле постоянно испытывает влияние различных факторов внешней среды: света, тепла, холода, влаги, гравитационного поля, барометрического давления, гелиогеофизических флюктуаций и т. п. Очевидно, каждый из этих факторов сыграл определенную роль в эволюции, в результате которой земные организмы приспособились к их влияниям и выработали по отношению к ним защитные механизмы.

Среди факторов внешней среды, которые воздействуют на человека, важное место занимает непрерывно изменяющееся электромагнитное поле, создаваемое взаимодействием магнитного поля Земли и солнечного излучения. Естественный электромагнитный полевой фон Земли является эволюционно сложившимся условием, необходимым для нормальной жизнедеятельности человека [3]. Однако его возмущения (магнитные бури) вызывают в организме человека нарушения ряда физиологических функций, прежде всего функций сердечно-сосудистой и эндокринной систем [6]. Кроме того, многие люди, особенно страдающие хроническими заболеваниями, чувствительны к изменению комплекса метеофакторов, таких как атмосферное давление, температура воздуха, влажность, скорость ветра [21]. Остается пока неясным, чем человек воспринимает колебания электромагнитного поля Земли и действие метеофакторов и как эта информация достигает центральной нервной системы. Известно, однако, что человек реагирует на изменение напряженности магнитного поля в 0,08 А/м (или в 0,001 Э¹; см. для сравнения: напряженность магнитного поля Земли составляет 0,4 Э; сильная магнитная буря изменяет напряженность этого поля на сотые или тысячные доли [6, 8]).

Известна способность живых организмов контролировать окружающие их электрические поля. Показано, что электрочувствительные животные, в частности некоторые водные позвоночные (морские и пресноводные рыбы), а также хвостатые земноводные, имеют сенсорные системы, снабженные электрорецепторами, улавливающими незначительный градиент напряженности электрического поля (около 0,01 мкВ/см), создаваемый с помощью источников низкочастотного переменного или постоянного тока. У таких животных электрорецепторы сконцентрированы преимущественно в толще кожи головы и значительно реже встречаются в толще кожи туловища и хвоста. Каждый электрорецептор образован группой электрорецепторных клеток, окруженных нервными окончаниями. Рецепторы погружены в интраэпидермальные полости, характеризующиеся высокой электропроводностью, но окруженные кожей, обладающей большим сопротивлением [9]. Обнаружено несколько типов электрорецепторов, которые играют важную роль в способности животных этих классов общаться и ориентироваться в пространстве [1]. Неэлектрочувствительные животные также обладают чувствительностью к электрическим полям. Их поведенческие реакции проявляются, однако, при градиенте напряженности электрического поля, на три-четыре порядка превышающем значение градиента, характерного для электрочувствительных животных [1]. Считают [1], что электрорецепторные образования и сходные с ними структуры могут быть обнаружены и у других водных и наземных позвоночных (в том числе и у самых высокоорганизованных их представителей). По мнению других авторов [3], некоторые представители микроорганизмов (бактерии) и животных (пчелы, тунцы, голуби) имеют магнетитовые электромагниторецепторы, с помощью которых осуществляется ассимиляция энергии, регуляция генетических функций и корреляция гомеостатических и восстановительных процессов. Авторы считают, что роль электромагниторецепции в гомеостазе заключается в формировании в ответ на внешние сигналы сложной от-

¹ Э (эрстед) = $[10^3/(4\pi)]$ А/м = 79,5775 А/м — единица напряженности магнитного поля, срок изъятия которой окончился 1 января 1980 г.

ветной реакции организма, заключающейся в изменениях собственного внутреннего и внешнего электромагнитного полей. Эти изменения должны предупредить (нейтрализовать или усилить) биологический эффект соответствующих периодических или аperiodических колебаний солнечной активности и внешних электромагнитных полей Земли.

Если принять гипотезу о том, что акупунктурные точки являются самостоятельными рецепторными органами, предпочтительно реагирующими на изменения электрических и магнитных свойств окружающей среды, то из вышесказанного можно понять, почему акупунктурные точки удается активировать не только адекватными стимулами соматосенсорной системы (давлением, механическими колебаниями, температурными и химическими воздействиями), но и стимулами, в основе действия которых заложена электрическая или магнитная энергия (электропунктура, электроакупунктура, чрезкожная стимуляция нервов, магнитопунктура и лазеропунктура). Такая полимодальность акупунктурных точек как самостоятельных рецепторных органов еще более сближает их с электрорецепторами, которые, как известно [1], помимо высокой чувствительности к изменению электрических полей также чувствительны к магнитным полям, механическим и температурным стимулам.

Мысль о том, что точки акупунктуры человека могут выполнять функции электромагниторецепторов подтверждается и сходством морфофункциональных характеристик этих точек (высокая концентрация нервных окончаний, низкое электрическое сопротивление, полимодальность) с такими же характеристиками электрорецепторов рыб.

Контраргументом предположению о том, что точки акупунктуры являются полимодальными рецепторами соматосенсорной системы, способными реагировать на электрические и магнитные поля, могут быть сведения, явно указывающие на прямое действие энергии этих полей на клеточные структуры. Однако прямое действие было обнаружено в результате экспериментальных исследований влияния на организмы и клетки лишь высокоинтенсивной энергии электромагнитных полей, которая в естественной обстановке не наблюдается [3].

Гипотеза о системе экоцептивной чувствительности. Морфологическое строение точек акупунктуры и качество специфических сенсорных стимулов, которыми они активируются, характер вызванных ими сенсорных ощущений, особенности ответов различных функциональных систем, возможность запускать сегментарные и общие реакции организма позволяют выдвинуть предположение о том, что точки акупунктуры являются рецепторами сенсорной системы ранее неизвестной модальности. Мы полагаем, что эта сенсорная система человека, и, по-видимому, других млекопитающих, способна контролировать изменения тех факторов внешней среды, которые, будучи необходимыми для выживания индивидуума или вида, не несут, однако, информации, требующей немедленного осознания сенсорного сигнала и принятия конкретного решения. К ним относятся электрические и магнитные поля Земли и различные метеофакторы. Множество фактов доказано, что магнитные поля, электрические токи и различные колебательные процессы типа короткопериодических колебаний электромагнитного поля Земли с различными периодами, а также геомагнитные микропульсации, обладают выраженным отрицательным влиянием на живые организмы.

Систему, способную адекватно воспринимать и передавать в мозг сигналы об изменении электромагнитных полей Земли и влияниях метеофакторов, можно назвать системой «экоцептивной чувствительности», а ее рецепторы — «экоцепторами» (от греч. *oikos* — дом, жилище), используя для этого термин и первоначальное определение экологии как науки о влиянии факторов внешней среды на организм.

Нам хорошо известно о существовании гомеостаза — совокупности четко скоординированных нейрогуморальных реакций, направленных на поддержание и восстановление постоянства внутренней среды ор-

ганизма, необходимого для создания оптимального режима деятельности всех его функциональных систем. Такое отклонение параметров внутренней среды, как, например, уменьшение содержания воды в организме ниже допустимого предела (около 0,5 % массы) формирует общее чувство — жажду, основанную на интегрированной реакции многих типов рецепторов висцеральной системы и ряда структур ствола мозга (в частности, гипоталамуса), и мотивационный тип активности — «драйв», побуждение, направленное на уменьшение жажды, т. е. на поиск воды. Известен ряд других общих чувств (голод, усталость, духота, половое влечение). К общим чувствам, по-видимому, можно также отнести и те, которые возникают в организме под действием температур, приводящих к охлаждению или перегреву тела, т. е. к появлению признаков нарушения компенсаторных возможностей механизма терморегуляции (озноб, тепловая одышка). Побуждения ведут организм к поиску пищи и воды, они направлены на защиту организма от чрезмерных потерь энергетических ресурсов, на продолжение рода. Они могут существовать длительное время, но состояние побуждения прекращается после удовлетворения потребности.

Система эконоцептивной чувствительности по характеру сенсорных ощущений и особенностей физиологических ответов на стимуляцию афферентных входов, которые могут быть точками акупунктуры, во многом сходна с реакциями организма на изменение параметров внутренней среды, приводящих к возникновению общих чувств и развитию побуждений. Реакции, вызванные активацией системы эконоцептивной чувствительности, направлены на формирование защитных ответов тех органов и систем, функции которых могут измениться при длительном или чрезмерном воздействии на организм электромагнитных полей или метеофакторов. В естественных условиях рецепторы системы эконоцептивной чувствительности, заключенные преимущественно в точках акупунктуры, активируются, по-видимому, в течение продолжительного времени, так как изменения электромагнитных полей или колебания метеофакторов могут длиться десятки часов. Очевидно, это приводит к возбуждению нейрорегуляторных систем ствола мозга, и прежде всего гипоталамуса, а также ряда вентральных структур переднего мозга и эндокринной системы, влияющему на выброс в кровь, спинномозговую жидкость, органы, ткани и к нейронам, управляющим функциями висцеральных систем, разнообразных гормонов, аминокислот и пептидов, с помощью которых происходит адаптация организма к новым условиям внешней среды. Можно предположить, что, используя искусственную стимуляцию точек акупунктуры, в тех случаях, когда в организме произошли функциональные нарушения деятельности отдельных его систем, мы, вместо слабого и длительного адекватного стимулирования рецепторов системы эконоцептивной чувствительности, осуществляем более интенсивную, но короткую искусственную стимуляцию, которая, однако, достаточна для запуска в действие нейрорегуляторной системы мозга, являющейся ключевым звеном механизма адаптации.

Таким образом, система эконоцептивной чувствительности представляет собой особый афферентный вход, через который организм постоянно контролирует качественные и количественные параметры тех факторов внешней среды (электромагнитного поля Земли, метеофакторов), которые в случаях значительных их отклонений могут изменять деятельность жизненно важных функциональных систем организма. Эта информация интегрируется в мозгу с аналогичной информацией, полученной через систему висцеросенсорной чувствительности от внутренних органов, и используется мозгом для запуска адаптивных механизмов, направленных на ослабление или полную компенсацию отрицательных изменений в функциональных системах организма.

HYPOTHESIS ON THE ACUPUNCTURE POINTS AS POLYMODAL RECEPTORS OF THE ECOCEPTIVE SENSORY SYSTEM

Hypothesis is proposed that the human brain has the sensory system (ecoceptive sensory system) which responds to changes of the Earth electromagnetic fields (EEFs) and meteorologic factors (MFs). Acupuncture points which are activated easily by adequate somatosensory stimuli (mechanical, temperature) and electromagnetic fields (electropuncture, magnetopuncture) can be polymodal receptors of the ecoceptive sensory system. It is supposed that the sensory endings of acupuncture points are excited by sharp changes of EEFs and MFs. Through the neuronal brain stem structures, especially through hypothalamus, acupuncture points excitation starts the adaptive mechanisms intended to compensate the brain functional systems deviations, provoked by prolonged EEFs and unsettled weather environmental influences.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Броун Г. Р., Ильинский О. В. Физиология электрорецепторов.— Л.: Наука, 1984.— 287 с.
2. Вогралик В. Г., Вогралик М. В. Игло-рефлексотерапия (Пунктационная рефлексотерапия).— Горький: Волго-Вятское кн. изд-во, 1978.— 296 с.
3. Казначеев В. П., Михайлова Л. П. Бионформационная функция естественных электромагнитных полей.— Новосибирск: Наука, 1985.— 181 с.
4. Мачерет Е. Л., Самосюк И. З. Руководство по рефлексотерапии. 3-е изд., перераб. и доп.— Киев: Виц. шк., 1989.— 479 с.
5. Мачерет Е. Л., Самосюк И. З., Лысенюк В. П. Рефлексотерапия в комплексном лечении заболеваний нервной системы.— Киев: Здоров'я, 1989.— 232 с.
6. Мизун Ю. Г., Мизун П. Г. Космос и здоровье.— М.: Знание, 1984.— 144 с.
7. Подшибякин А. К. Значение активности точек кожи для эксперимента и клиники: Атореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Киев, 1960.— 54 с.
8. Холодов Ю. А. Шестой незримый океан (Очерки по электромагнитной биологии).— М.: Знание, 1978.— 112 с.
9. Шмидт-Нильсен К. Физиология животных: приспособление и среда, кн. 2: Пер. с англ. / Под ред. Е. М. Крепса.— М.: Мир, 1982.— 384 с.
10. Уоррен Ф. Медицинская акупунктура: Пер. с англ.— Киев: Виц. шк., 1981.— 223 с.
11. Cervero F. Visceral pain // Pain.— 1987.— Suppl. 4.— P. 81.
12. Chan S. H. H. What is being stimulated in acupuncture? Evaluation of the existence of a specific substrate // Neurosci. Biobehav. Rev.— 1984.— 8, N 1.— P. 25—33.
13. Chiang C.-Y. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia // Scientia Sin.— 1973.— 16.— P. 210.
14. Föry A. In-vivo skin respiration (CO₂) measurements in the acupuncture loci // Acupunctur. Electrother.— 1984.— 9, N 4.— P. 217—223.
15. Heine H. Anatomische Struktur der Akupunkturpunkte // Dtsch. Z. Akupunktur.— 1988.— 31, N 2.— P. 26—30.
16. Lewith G. T., Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture // Pain.— 1983.— 16, N 2.— P. 111—127.
17. Nauta Z., Broekhuijsen M. L. On the electrical impedance of the skin in and near acupuncture points in man // Abstr. of communications. 3 Int. Congr. of Physiol. Sci.— Helsinki; Finland, 1989.— P. 1531.
18. Niboyet J. Istologia dei punti cinesi in microscopia elettronica implicazioni neurofisiologiche // Riv. ital. Agopunt.— 1982.— 15, N 44.— P. 15—24.
19. Perciavalle V., Veroux G. Fundamental und wissenschaftliche Forschung über Akupunktur // Dtsch. Z. Akupunktur.— 1987.— 30, N 2.— P. 40—45.
20. Takeshige G. Differentiation between acupuncture and non-acupuncture points by association with analgesia inhibitory system // Acupunct. Electrother. Res Int. J.— 1985.— 10, N 2.— P. 195—203.
21. Trenkle H. Wetter und Mensch // Erfahrungsheilkunde.— 1986.— 35, N 4.— P. 239—242.
22. Zonglian H. A study of the histologic structure of acupuncture points and types of fibers conveying needling sensation // Chin. Med. J.— 1979.— 92, N 4.— P. 223—232.

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

Материал поступил
в редакцию 08.01.90

CONTENTS

Articles

BASHKOV G. V., SERGEEV I. Yu., MEDVEDEVA N. A., MAKAROV V. A. Fibrinolysis Stimulation at Cholinergic Vasodilative Reactions	3
SAGACH V. F., DMITRIEVA A. V. Role of Platelet-Activating Factor in the Development of Cardio-and Hemodynamic Changes During Postischemic Shock Reaction	8
GAVRISH A. S., KRAVETS S. A. Basic Regularities of the Lymph Flow Insufficiency Development in the Heart	15
SOBOLEV V. I., LAPENKO N. T. The Nature of Hypermetabolism and Tachycardia at Adaptation to Cold and Experimental Hyperthyroidism	22
BASHMAKOV Yu. K. The Effect of Lipomodulators on the Antigen-Specific Reactivity of Respiratory Tracts	28
ABU ASALI I. I., ROZANOV V. A., ROZANOV A. Ya. Protective Action of Energy Substrates, Vitamins, Coenzymes and Their Complexes as Affected by the Closed Space Factors on the Organisms	32
DUDAREV V. P., STROKACH L. N. The Influence of Hypoxia on the Activity of Glucoso-6-Phosphate Dehydrogenase in Erythrocytes of the Rats	37
MAKOGON N. V. Electron-Microscopic Studies in the Action of Antimembrane Heteroantibodies on the Rat Liver	42
BORISOV V. A. The Influence of Antigen-Induced Suppressor Factor of Spleen on Immune Response to Various Antigens	48
GROISMAN S. D., FISHER A. A., GELVIKH V. I., SHVYDCHENKO S. I., SHEVCHENKO O. A., KAZAKOVA S. V. Comparative Analysis of Clofelin Action on the Secretory Function of Human and Dog Stomach	51
SAENKO V. F., VIRCHENKO S. B., KUCHERENKO T. L., ETTINGER A. P., BELYANSKY L. S., MARKULAN L. Yu. Role of the Duodeno-Jejunal Junction in Regulation of the Duodenal Evacuatory Function	55
PAVLYUK I. M. Ethionium Effect on the Fatty-Acid Composition of Lipids in the Liver Tissue and Muscular Tissue of Hypotrophic Pigs	63
POPOVICH I. L., IVASIVKA S. V., YASEVYCH A. P., GAVDYAK M. V., BILYK I. I. Protective Effect of Organic Substances of Water Naftusya on the Erosive-Ulcerous Gastric Mucosal Injuries in Rats under Cold-Restraint Stress	68
BASMADZHYAN M. E., GEVORKYAN V. I., OVSEPYAN M. L., MARTIROSYAN I. M. Prolonged Hormone Secretion by Endocrine Cells Cultures of Human Fetus	76
POTYKHA O. P., TURCHIN I. S., TRONKO N. D. Cytologic and Hormonal Characteristic of Cell Culture in Neonatal Pig Testes	80
GORDIENKO V. M., MISHENKOVA E. L., REDZIEVSKY A. A. Pathomorphological Characteristic of the Antitumour Antibiotic Asterine Under Stress Conditions	84
CHAICHENKO G. M. Dependence of Students Progress on Individual Typological Properties of The Nervous System	89

Brief Notes

MARKOVA E. A., FAIFURA V. V., VADZYUK S. N., SVYSTUM R. V. Effect of Reserpine on Cholinergic Processes in the Heart	94
PINCHUK G. V., PINCHUK L. N. Murine Mononuclear Cell Proliferation Triggered by Phytohemagglutinin and Monoclonal Antibody to Brain «Tetradotoxin-Sensitive Protein»	96
ZARKESHEV E. Y., PLESTSOV O. L., KIKBAEVA B. K. Dynamics of the Autoimmune Process in Guinea Pigs During the Experimental Neurosis Development	99
KLEVETS M. Y. Detection of the Potential-Dependent Potassium Channels of the Plasma Membrane in the Secretory Cells	102

Surveys

GULYAR S. A., ILYIN V. N. Contemporary Conceptions of Man's Organism Adaptation to Hyperbaria and Its Readaptation After Recompression	105
--	-----

Discussion Problems

LIMANSKY Yu. P. Hypothesis on the Acupuncture Points as Polymodal Receptors of the Ecoceptive Sensory System	115
--	-----

Рефераты

УДК 612.18:621.155.12—06:612.89.014.46:615.217.24

Стимуляция фибринолиза при холинергических сосудорасширяющих реакциях / Башков Г. В., Сергеев И. Ю., Медведева Н. А., Макаров В. А. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 3—8.

В острых опытах на кошках исследовали изменение фибринолитической активности крови, оттекающей от скелетных мышц, при электростимуляции периферического конца перерезанной симпатической цепочки на фоне действия α -блокатора. Установлено, что данное воздействие приводит не только к повышению проводимости сосудистой сети, но и к стимуляции фибринолиза, которая связана с поступлением в кровь активаторов плазминогена (АП). Фибринолитический эффект воспроизводится при внутриаортальном введении ацетилхолина и блокируется атропином. Сосудорасширяющие эффекты введения папаверина и нитропруссиды натрия, сходные по интенсивности с холинергическими, не вызывают выброса АП. Предполагается наличие специфического механизма регуляции выброса АП с участием М-холинорецептора. Ил. 1. Табл. 1. Библиогр. 14.

УДК 616.001.36

Роль тромбоцитарного фактора в развитии нарушений кровообращения при постишемической шоковой реакции / Сагач В. Ф., Дмитриева А. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 8—14.

В опытах на наркотизированных собаках показано, что при развитии пост-реперфузионных нарушений кровообращения тромбоцитарный фактор (ТАФ), оказывая прямое или опосредованное действие на сердце и сосуды, принимает участие в снижении коронарного кровотока и сократительной функции сердца, увеличении растяжимости венозных сосудов, сопровождающемся депонированием крови и ограничением венозного возврата крови к сердцу, повышении сопротивления сосудов малого круга кровообращения. Блокада рецепторов ТАФ может быть использована для предупреждения нарушений кардио- и гемодинамики, развивающихся после реперфузии длительно ишемизированных тканей. Ил. 3. Библиогр. 22.

УДК 616.12:611.42

Основные закономерности развития недостаточности лимфообращения в сердце / Гавриш А. С., Кравец С. А. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 15—22.

На 63 взрослых кроликах исследовали морфофункциональные особенности лимфатического русла (ЛР) сердца в покое, при физической нагрузке, в динамике развития алиментарного атеросклероза (через 2, 8 и 16 нед после начала эксперимента), при острой и рецидивирующей коронарной недостаточности. Для выяснения обратимости изменений, возникающих при стойком нарушении лимфооттока, ЛР сердца исследовали через 16 нед после исключения холестерина из диеты животных, получавших его до этого в течение такого же периода времени. Лимфатическую сеть исследовали стереоангиоскопически на просветленных макро- и микроскопических препаратах, на полутонких срезах и электронно-микроскопически. Установлены стереотипные компенсаторно-приспособительные и патологические изменения различных отделов ЛР сердца, развивающиеся при остром и хроническом нарушении лимфооттока, определены общие закономерности морфофункциональной перестройки ЛР сердца при застое лимфы. На основании полученных результатов выделены и описаны четыре фазы развития этой перестройки: компенсаторная гиперфункция, обратимые патологические изменения, закрепление неадекватности лимфооттока и хроническая лимфоциркуляторная недостаточность. Ил. 3. Библиогр. 18.

УДК 612.53—612.44

Природа гиперметаболизма и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе / Соболев В. И., Лапенко Н. Т. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 3.— С. 22—28.

С помощью метода перекрестного кровообращения изучали вклад гуморальных и негуморальных компонентов в происхождение гиперметаболизма (повышенного уровня основного обмена) и тахикардии при адаптации к холоду и экспериментальном гипертиреозе. Потребление кислорода, частоту сердечных сокращений и ректальную температуру исследовали в периоды до и во время перекрестного кровообращения. Показано, что при экспериментальном гипертиреозе вклад гуморальных и негуморальных факторов в происхождение гиперметаболизма составляет 22 и 78 %, а в генезе тахикардии 44 и 56 % соответственно. При холодовой адаптации повышение уровня основного обмена на 77 % связано с гуморальными агентами и лишь на 23 % с изменениями стационарного характера. Природа адапционной тахикардии преимущественно гуморального происхождения (65 %). Ил. 1. Табл. 3. Библиогр. 12.

УДК 616—056.3:612.215

Влияние липомодуляторов на антигенспецифическую реактивность дыхательных путей / Башмаков Ю. К. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 28—32.

В опытах на морских свинках, подвергавшихся зондовому введению липомодуляторов в период развития индуктивной фазы сенсibilизации, изучена интенсивность контрактальной реакции изолированных колец трахеи на специфический аллерген. Холестерин способствовал возрастанию сократительной активности колец трахеи, тогда как клофибрат блокировал формирование антигенспецифической реактивности трахеи у сенсibilизированных животных. Табл. 1. Библиогр. 24.

УДК 577.112.3:616.155.21

Защитный эффект энергетических субстратов, витаминов, коферментов и их комплексов при действии на организм факторов замкнутого пространства / И. И. Абу Асали, В. А. Розанов, А. В. Розанов // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 32—37.

В эксперименте на мышах исследовали защитное действие аминокислот и других субстратов окисления (*L*-аспарагиновой кислоты, *L*-аспарагина, *L*-глутамата, пирувата, сукцината, ГАМК, α -кетоглутарата), коферментов, в частности, пиридоксаль-5'-фосфата, а также витаминно-коферментных комплексов в сочетании с субстратом окисления при пребывании в условиях замкнутого пространства. Наибольшим защитным эффектом обладали ГАМК, аспартат, глутамат по сравнению с α -кетоглутаратом и сукцинатом.

УДК 616.12—005.4+612.1.152.27

Влияние гипоксии на активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах крыс / Дударев В. П., Строкач Л. Н. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 37—42.

В опытах на крысах установлено, что при адаптации животных к среднегорью (пос. Терскол, КБ АССР, 2 100 м) активность Г-6-ФДГ повышается. Предварительная адаптация к условиям этой высоты оказывает положительное влияние при дополнительном действии в этих же условиях острой «барокамерной» гипоксии (7 500 м, 2—5 ч; 9 000 м, 1—3 ч): активность Г-6-ФДГ не снижается, а несколько повышается. При моделировании гемической гипоксии — нитритной метгемоглобинемии и фенилгидразиновой анемии в условиях равнины активность этого фермента тоже повышена. Это наблюдается также при введении ионола, особенно при гипоксическом состоянии организма. Табл. 3. Библиогр. 15.

Электронно-микроскопическое изучение действия антимембранных гетероантител на печень крысы / Макогон Н. В. // Физиол. журн.—1990.—36, № 4.— С. 42—47.

Введение гетероантител к плазматическим мембранам гепатоцитов (4 мг/100 г) в воротную вену печени крыс уже через 5 мин приводило к изменениям ультраструктуры печени, которые усиливались к 30-й минуте. Специфичность действия антимембранных антител (Ам) выявляли в сравнении с действием антител к суммарным антигенам (Ас) печени. Показано, что Ам изменяют преимущественно синусоидальную и латеральную области мембраны гепатоцита, существенно не нарушая структуру его цитоплазмы, внутриклеточных органелл и желчных каналикулов, эндотелиоцитов и звездчатых ретикулоэндотелиоцитов, что наблюдается при введении Ас печени. С помощью мембранного трейсера — коллоидного лантана установлено, что Ам увеличивают проницаемость плазмалеммы гепатоцитов, однако в меньшей мере, чем Ас печени. Ил. 2. Библиогр. 7.

Влияние антигениндуцированного супрессорного фактора селезенки на иммунный ответ к различным антигенам / Борисов В. А. // Физиол. журн.—1990.—36, № 4.— С. 48—51.

Изучали свойства супрессорного фактора (СФ) селезенки, образование которого индуцируется у мышей в результате иммунизации эритроцитами барана (ЭБ). СФ получали через 14 сут после иммунизации в виде супернатанта гомогенизированной ткани селезенки. Обнаружено, что внутрибрюшинное введение СФ снижает первичный и вторичный иммунные ответы при иммунизации мышей ЭБ и эритроцитами кролика (ЭК), подавляет также реакцию гиперчувствительности замедленного типа которую индуцировали введением ксеногенных клеток селезенки. СФ не оказывали влияния на продукцию антител к тимуснезависимому антигену — липополисахариду кишечных палочек. Активность СФ сохранялась при обработке сорбентом из антител к θ -антигену и полностью утрачивалась после обработки сорбентом из антител против Ig мыши. Сделан вывод об иммуноглобулиновой природе СФ. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 9.

Сравнительный анализ эффекта клофелина на секреторную функцию желудка у человека и собаки. / Гройсман С. Д., Фишер А. А., Гельвих В. И., Швыдченко С. И., Шевченко О. А., Казакова С. В. // Физиол. журн.—1990.—36, № 4.— С. 51—55.

Исследовали влияние агониста α_2 -адренорецепторов клофелина на секреторную активность желудка у человека и собаки. Учитывали объем выделявшегося желудочного сока, определяли его кислотность и содержание пепсина в нем. Установлено, что клофелин оказывал выраженное угнетающее действие на стимулированную инсулином секрецию у человека и собаки а также на базальную и вызванную гистамином секрецию у человека. Клофелин не изменял желудочную секрецию собак, стимулированную карбахолом, пентагастрином и гистамином. Клофелин может оказывать перспективным лекарственным средством для лечения больных с сочетанием у них гипертонической и язвенной болезней. Табл. 2. Библиогр. 16.

О роли дуодено-еюнального перехода в регуляции эвакуаторной функции двенадцатиперстной кишки / Саенко В. Ф., С. Б. Вирченко, Т. Л. Кучеренко, А. П. Эттингер, Л. С. Белянский, Л. Ю. Маркулан // Физиол. журн.—1990.—36, № 4.— С. 55—63.

В условиях хронического эксперимента на собаках при использовании методики множественного дренирования кишечных фистул показано, что в норме существует полная согласованность эвакуаторной деятельности желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Выключение дуодено-еюнального перехода (ДЕП) из эвакуаторного процесса снижает координацию опорожнения желудка и ДПК, существенно изменяет эвакуацию химуса из последней. Экспериментально подтверждается гипотеза о существовании в зоне ДЕП функционального сфинктера, играющего важную роль в регуляции эвакуаторной функции ДПК. Ил. 1. Табл. 2. Библиогр. 26.

Влияние этония на жирнокислотный состав липидов в ткани печени и мышечной ткани у поросят-гипотрофиков / Павлюк И. М. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 63—68.

Исследован жирнокислотный состав общих липидов ткани печени и мышечной ткани поросят нормо- и гипотрофиков. Установлено очень низкое относительное содержание полиненасыщенных жирных кислот в липидах ткани печени и мышечной ткани гипотрофиков по сравнению с нормотрофиками. Выявлена низкая активность липазы ткани печени гипотрофиков. При вскармливании этония содержание полиеновых жирных кислот в липидах ткани печени и мышечной ткани, а также активность липазы значительно повышаются. У гипотрофиков, получавших этоний, отмечено увеличение коэффициента эффективности метаболизма эссенциальных жирных кислот, среднесуточного прироста и сохранности молодняка. Табл. 2. Библиогр. 11.

УДК 615.796.3:616.155.194—085.796.3

Защитное действие органических веществ воды нафтуса на эрозивно язвенные повреждения слизистой оболочки желудка у крыс при иммобилизационно-холодовом стрессе / Попович И. Л., Ивасивка С. В., Ясевич А. П., Гавдяк М. В., Билык И. И. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 68—76.

В опытах на крысах установлено, что 7—11-суточный курс поения водой нафтусей оказывает отчетливый превентивный эффект на стрессорные повреждения слизистой оболочки желудка, снижая их частоту и ослабляя тяжесть. Этот эффект сочетается с гиперплазией и гипертрофией аргирофильных эндокриноцитов антральной слизистой оболочки, повышением содержания гастрина в антруме и сыворотке крови, а также уменьшением продолжительности барбитуратного сна. Гастропротективное действие нафтуса воспроизводится выделенными из нее органическими веществами, причем вводимыми в организм перорально и парентерально. В составе органического компонента воды зафиксированы парамагнитные центры, носителями которых являются, вероятно, обнаруженные ранее вещества катехоламиновой природы, генерирующие свободные радикалы. Для объяснения гастропротективного эффекта выдвинуты и обоснованы энтеринавая, антиоксидантная, адреналиноксидазно-индукционная и адаптационно-десенситизационная гипотезы. Ил. 5. Табл. 2. Библиогр. 28.

УДК 577.17+612.4

Продолжительность синтеза гормонов культурами эндокринных клеток плода человека // Басмаджян М. Е., Геворкян В. И., Овсепян М. Л., Мартирян И. М. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 76—79.

Установлена возможность продолжительного культивирования и накопления эндокринных клеток путем регулярных пассажей *in vitro*. При этом эндокринные клетки плода человека не утрачивают способности синтезировать гормон. Такие культуры могут быть использованы для изучения ряда общебиологических вопросов вне влияния нейрогуморальных факторов организма. Ил. 2. Библиогр.

УДК 611.018.1+612.018.2—612.61.616—084

Цитологическая и гормональная характеристика клеточных культур из семенников новорожденных поросят / Потиха О. П., Турчин И. С., Тронько Н. Д. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 80—84.

Получена клеточная культура семенников новорожденных поросят. На основании цитологических и цитохимических методов исследования идентифицированы клетки Лейдига, Сертоли, половые клетки и фибробласты. Гонадотропный гормон (0,1 ед/мл), введенный в питательную среду усиливает пролиферацию клеток Лейдига и повышает в них активность 3- β -оксистероиддегидрогеназы, увеличивает число липидных включений и стимулирует продукцию тестостерона. Клеточная культура может быть использована для лечения некоторых форм гипогонадизма. Ил. 3. Библиогр. 12.

Патоморфологическая характеристика действия на организм противоопухолевого антибиотика астерина в условиях стресса / Гордиенко В. М., Мищенко Е. Л., Радзиевский А. А. // Физиол. журн.— 36, № 4.— С. 84—88.

Представлены результаты морфологического изучения структурных пострессорных изменений в надпочечниках, коре головного мозга и легких при действии нового противоопухолевого антибиотика астерина, полученного из растения сем. Asteraceae в Институте микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного АН УССР. Нами подтверждено выявленное ранее адаптогенное действие астерина, способного снижать повреждающее действие стрессора и предотвращать, таким образом, выраженность структурных изменений органов и тканей стрессированного организма. Ил. 3. Библиогр. 5.

УДК 612.766.1

Зависимость успеваемости студентов от индивидуально-типологических свойств их нервной системы / Чайченко Г. М. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 89—93.

У 195 студентов 3—5 курсов биологического факультета Киевского университета установлена достоверная корреляция ($r=0,48$) между уровнем их интеллектуального развития и средним баллом успеваемости за 6—9 сессий. Успеваемость зависит также от таких индивидуально-типологических свойств, как «сила» нервной системы (по возбуждению; $r=0,46$), работоспособность головного мозга ($r=0,49$) и функциональная подвижность нервных процессов ($r=0,38$). Успешность обучения студентов определяется совокупным действием всех этих свойств и при низком значении одного из них у хорошо успевающих студентов это компенсируется усилением других. Табл. 1. Библиогр. 14.

УДК 612.178.1:615.214.2.015

Дія резерпіну на холінергічні процеси в серці / Маркова О. О., Файфура В. В., Вадзюк С. Н., Свистун Р. В. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 94—96.

В дослідях на білих щурах встановлено, що резерпін створює умови для нагромадження ацетилхоліну в серці. В ранні строки після введення резерпіну (через 8 год) це відбувається через обмеження гідролізу медіатора, а в більш віддалені строки (через 24 год) до вказаного механізму приєднується активація синтезу. Табл. 1. Бібліогр. 10.

УДК 577.1.08+576.382.32

Изучение влияния связывания антигенной детерминанты тетродотоксинчувствительного белка на пролиферативный ответ мононуклеарных клеток селезенки мыши, индуцируемый фитогемагглютинином / Пинчук Г. В., Пинчук Л. Н. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 96—98.

Тетродотоксинчувствительный белок головного мозга, обладающий свойствами натриевого канала при встраивании в липосомы, имеет антигенную детерминанту, представленную на поверхности лимфоцитов. Показано, что моноклональные антитела к этой детерминанте, обладая самостоятельным митогенным эффектом, не способны модифицировать митогенный эффект фитогемагглютинина в культурах мононуклеарных клеток селезенки мыши. Митогенное действие данных антител угнеталось фитогемагглютинином в субмитогенной концентрации при условии наличия в культуре моноцитов. Обсуждается возможная роль антигенного гомолога тетродотоксинчувствительного белка в механизмах активации иммунокомпетентных клеток. Ил. 2. Библиогр. 10.

УДК 612.112.91+617.089.22

Динамика аутоиммунного процесса при развитии экспериментального невроза / Заркешев Э. Г., Плещов О. Л., Киикбаева Б. К. // Физиол. журн.— 1990.— 36, № 4.— С. 99—101.

Исследовалась роль нейроаутоиммунных реакций в патогенезе функциональных нарушений высшей нервной деятельности. Использование динамического подхода в оценке развивающегося патологического процесса позволило проанализировать изменение специфических по отношению к мозгу и неспецифических показателей при выработке экспериментального невроза. В работе показано, что максимальное содержание аутоантител к нервной ткани, циркулирующих иммунных комплексов и изменение реакции повреждения нейтрофилов наблюдается уже в начальной стадии развития стрессиндуцированной патологии ВНД. Табл. 1. Библиогр. 11.

Выявление потенциалозависимых калиевых каналов плазматической мембраны секреторных клеток / Клевещ М. Ю. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 102—104.

Методом фиксации напряжения в условиях внутриклеточного диализа зарегистрирован активируемый смещением мембранного потенциала (МП) в область положительных значений выходящий ток мембраны секреторных клеток слюнной железы личинки хирономуса при наличии лишь калиевого трансмембранного градиента. Порог активации тока находится в области +10 мВ. Дальнейшее смещение МП в область положительных значений сопровождается увеличением тока. Ток характеризуется медленным нарастанием по экспоненте с постоянной времени активации (652 ± 57) мс и отсутствием заметной инактивации. Ток уменьшается при снижении внутриклеточной концентрации калия, под влиянием тетраэтиламмония и 4-аминопиридина. Сделан вывод о функционировании в мембране секреторных клеток высокопороговых потенциалуправляемых калиевых каналов. Ил. 3. Библиогр. 7.

УДК 612.(204.1)

Современные концепции адаптации организма человека к гипербарии и его реадaptации после декомпрессии / Гуляр С. А., Ильин В. Н. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 105—114.

На основании обзора данных литературы и результатов собственных исследований сформулированы основные положения концепции фазной адаптации к повышенному давлению газовых сред (азотной, гелиевой) с полной сатурацией. Показана зависимость каждой из трех фаз от интенсивности гипербарического стресса и состояния организма. Высказана гипотеза о возможности формирования системного функционального, а затем и структурного «следа» в ответ на многократное повторение продолжительного действия гипербарии. Выявлена возможность перекрестной дезадаптации и декомпенсации систем, испытывающих при гипербарии наибольшую функциональную нагрузку. Охарактеризован общий синдром высоких давлений, объединяющий нервный, респираторный, циркуляторный и обменный компоненты. Установлена фазность периода реадaptации и описаны изменения основных систем организма в зависимости от сроков после декомпрессии. Библиогр. 63.

УДК 615.814.1(048)

Гипотеза о точках акупунктуры как полимодальных рецепторах системы экцептивной чувствительности / Лиманский Ю. П. // Физиол. журн. — 1990. — 36, № 4. — С. 115—121.

Предложена гипотеза о том, что в ЦНС человека существует сенсорная система (система экцептивной чувствительности), которая реагирует на изменения электромагнитных полей Земли и метеофакторов (ЭПЗ и МФ). Точки акупунктуры, в естественных условиях легко активирующиеся адекватными стимулами соматосенсорной системы (механическими, температурными), а также широким спектром стимулов, использующих электромагнитную энергию (электро- и магнито-пунктура), могут быть полимодальными рецепторами системы экцептивной чувствительности. Предполагается, что сенсорные окончания, заключенные в точках акупунктуры, активируются во время резких изменений ЭПЗ и МФ и через нейронные структуры ствола мозга, в частности гипоталамуса, запускают адаптивные механизмы, направленные на компенсацию отрицательных отклонений в функциональных системах, вызванных продолжительными электромагнитными колебаниями и неблагоприятными погодными влияниями внешней среды. Библиогр. 22.

Физиологический журнал

ТОМ 36 4 1990

ISSN 0201-8489. Физиол. журн. 1990. Т. 36. № 4, 1—128

НАУКОВА ДУМКА