

и в сосудах, а окружающие ткани, цент, остаются изоосмотичными. Имер, когда при интенсивной мышечности артериальной крови, и гипоступает в неработающие органы ская ситуация складывается при

Можно полагать, что в тех случаях, а кровь будет иметь более рабочей гиперемии, первой «точка» станут нервные окончания, а вследствии на гладкую мышцу главным образом в более поздние

## OTOR

ed by the Tyrode solution with the con- effects produced by short-time infusion of stimulation of sympathetic chain while solution was studied. The hyperosmolarity in the different degree and velocity. mally-relaxed and preconstricted vessels reaction. It can be supposed that an induced a decrease in the vascular wall epinephrine followed by depression of The relationship of these compounds de- of osmolarity in different moments of

Г. П., Балабалкин М. И. Гиперосмолярность // Пробл. эндокринологии. — 1969. — 15,

Н. А. Изучение осмолярности артерий // Физiol. журн. СССР. — 1984.

резистивных кровеносных сосудов // Усп.

hyperosmolarity on the volume of vessels between cell volume and muscle activation // 4—495.

capillary fluid and protein movement in // N 3. — P. 340—349.

F. J. Resistive responses to local changes in bed // Amer. J. Physiol. — 1971. — 220,

Hert H. The distributions of sodium, potassium in the rat portal vein / Acta Physiol. 22.

in hemorrhagic hypotension // Acta Physiol. 1976. — 231. — P. 141—147.

et al. Interstitial hyperosmolarity may in diabetic nerve // J. Neuropathol. Exp.

tivity caused by changes of distension // 1986. — 23, N 2. — P. 100 (abstr.). muscle to external stimulation in hyper- 30—468.

Материал поступил  
в редакцию 24.09.90

УДК 616.651.11+616.153.963.43

І. М. Маньковська, А. І. Назаренко, В. І. Носар,  
Т. М. Говоруха, Н. Г. Сидоряк

## Нові шляхи патогенетичної корекції гемічної гіпоксії

Установлено, що профілактическое введение крысам ионола (дибунола) и таурина оказывает антигипоксическое действие при острой гемической гипоксии, проявляющееся в снижении содержания метгемоглобина в крови, повышении  $pO_2$  в скелетных мышцах, нормализации структуры гематопаренхиматозных барьераов, предотвращении или уменьшении падения скорости потребления кислорода тканями.

### Вступ

Проблема гемічної гіпоксії, особливо її форм, не зв'язаних з розвитком анемічних станів, набуває в наш час все більшого значення. Це пояснюється постійним зростанням забруднення навколишнього середовища і продуктів харчування речовинами, які сприяють посиленому створенню в організмі нездатних до оксигенациї дериватів гемоглобіну. Зокрема, окисленню гемоглобіну і переходу його в метгемоглобін сприяють нітрати і нітрити, барвники на основі аміносполук, лікарські речовини [10, 16 та ін.]. Крім того, гемічний тип гіпоксії дуже погано піддається корекції. Багато авторів [7, 8, 10, 17] зробили такий висновок, застосовуючи широкий спектр різних фармакологічних засобів, які звичайно викликають антигіпоксичний ефект при гіпоксичній і циркуляторній гіпоксії.

Все зазначене вище свідчить про необхідність пошуку нових патогенетичних шляхів корекції гострої гемічної гіпоксії (ГГГ), яка моделяється в експерименті введенням щуром водного розчину нітриту натрію.

Одним із застосованих нами засобів корекції було профілактичне введення щуром іонолу. Відомо, що іонолу притаманна детоксикаційна, протипухлинна, антиканцерогенна, геропротекторна та стрес-протекторна дія. Наші попередні дослідження показали ефективність застосування іонолу як антигіпоксантів при гострій та хронічній гіпоксичній гіпоксії [14]. Раніше всі ці ефекти пов'язували з антипероксидними властивостями іонолу і навіть відносили його до антиоксидантів прямої дії, що безпосередньо елімінують вільні радикали [3]. Однак, останнім часом деякі автори визнають, що це — лише гіпотеза, яка не має прямого експериментального підтвердження [4], і що повинні приєднуватися інші механізми, наприклад, центральне гальмування стрес-реакції [15].

Нарешті ми намагалися застосувати для корекції гемічної гіпоксії профілактичне введення щуром тауруну. 2-Аміноетансульфонілота (таурін) не так давно почала застосовуватися у клініці при серцевій недостачі і інфаркті міокарду. При гемічній гіпоксії таурін, наскільки нам відомо, не застосовувався.

### Методика

В експериментах на щурах-самцях лінії Вістар масою 180—220 г іонол (120 мг/кг) вводили у вигляді масляного розчину внутрішньобрюшинно, один раз на добу на протязі 3 діб до того, як було введено водний розчин нітриту натрію 5 мг/100 г підшкірно. Водний розчин тауруну вводили одноразово (100 мг/кг) внутрішньобрюшинно за 1 год до введення NaNO<sub>2</sub>.

Досліджували кисневі показники крові електрохімічними методами [12], вміст метгемоглобіну в крові за методом Кушаковського [10].

© І. М. Маньковська, А. І. Назаренко, В. І. Носар, Т. М. Говоруха, Н. Г. Сидоряк, 1992

швидкість кровотоку в м'язах методом водневого кліренсу, споживання кисню тканинами по Фіку або ін вітро в апараті Варбурга. Розподілення  $pO_2$  в м'язах вивчали полярографічним методом [1], дифузійну властивість (ДВ) для кисню гематопаренхіматозного бар'єру (ГПБ) м'язів розраховували за формулою, запропонованою в роботі Березовського і Носар [2]. Ультраструктурні особливості ГПБ досліджували електронномікроскопічним способом із застосуванням морфометричного аналізу. Біохімічні дослідження включали визначення активності глутатіонредуктази [9], активності ферментів циклу Кребса [5] і вмісту малонового діальдегіду (МДА) в тканинах [18]. Цифрові дані оброблені статистично з використанням критерію t Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

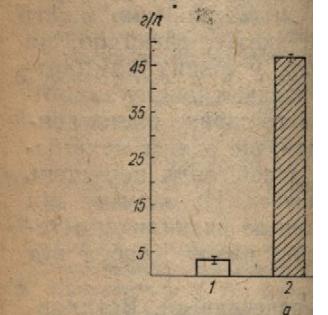
При введенні щурам нітрату натрію (5 мг/100 г) розвивається гемічний тип гіпоксії: зростає відносний вміст метгемоглобіну до 29,1%  $\pm 1,4\%$  загальної кількості гемоглобіну в крові (в контролі — 2,4%  $\pm 0,5\%$ ), зменшується киснева ємкість крові до 130 мл/л  $\pm 7$  мл/л (проти 180 мл/л  $\pm 12$  мл/л,  $P < 0,05$ ), знижується вміст  $O_2$  в артеріальній крові до 108 мл/л  $\pm 9$  мл/л (проти 155 мл/л  $\pm 6$  мл/л,  $P < 0,05$ ). При цьому  $pO_2$  артеріальної крові знизилось на 12% вихідного значення ( $P > 0,05$ ), швидкість кровотоку в м'язах зменшилась до 13,8  $\pm 1,7$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$  (проти 24,4 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$   $\pm 2,1$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$  у контролі,  $P < 0,05$ ).

Різких деструктивних змін зазнає ГПБ скелетних м'язів, що призводило до збільшення його товщини в 5—6 разів проти контрольного значення. Спостерігалася гіпергідратація ендотеліальних клітин, ущільнення і потовщення базального шару. В мітохондріях ендотеліоцитів спостерігалося зруйнування крист. Порушувалася структурна цілісність ендотелію, рееструвалося позакапілярне розташування еритроцитів. Перикапілярний простір був значно розширеній. Як показали розрахунки, ДВ ГПБ різко знизилася: від 0,49 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  мм рт. ст.  $^{-1}$  до 0,03 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  мм рт. ст.  $^{-1}$ . Всі ці зрушения призвели до того, що напруга кисню в літковому м'язі вже через 30 хв після введення нітрату натрію знизилася на 41,1%;  $pO_2$  складо 17,2 мм рт. ст.  $\pm 1,05$  мм рт. ст. (22,8 гПа  $\pm 1,39$  гПа) проти 29,2 мм рт. ст.  $\pm 0,92$  мм рт. ст. (38,8 гПа  $\pm 1,22$  гПа) у контролі ( $P < 0,001$ ). При цьому у тканині м'язів різко зросла кількість мікроділянок з низьким значенням  $pO_2$ : якщо у іншатих щурів число ділянок з  $pO_2$  0—4,0; 4,1—8,0 мм рт. ст. складало 2,4 і 6,5% загального числа досліджуваних «точок» відповідно, то при гострій гемічній гіпоксії відносний вміст таких гіпоксичних ділянок підвищувався до 8,3 і 14,2% відповідно. Швидкість споживання  $O_2$  м'язом достовірно знизилася: від 1,36 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$   $\pm 0,1$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$  у контролі до 0,78 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$   $\pm 0,1$  мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  100 г $^{-1}$  ( $P < 0,05$ ).

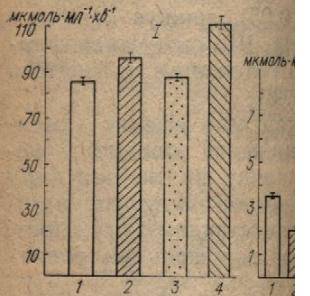
Результати наших досліджень показали, що головне значення в розвитку тканинної гіпоксії при ГГГ має зменшення кисневої ємкості крові і вмісту кисню в крові, зниження швидкості регіонального кровотоку, падіння швидкості масопереносу  $O_2$  кров'ю, невідповідність швидкості доставки  $O_2$  і швидкості його споживання клітинами, а також значне зменшення дифузійної властивості ГПБ.

Біохімічні дослідження показали, що розвиток тканинної гіпоксії супроводжувався зменшенням швидкості споживання  $O_2$  міокардом на 17,5% нормоксичного значення ( $P < 0,05$ ), печінкою — на 50% ( $P < 0,001$ ) при одночасному підвищенні концентрації МДА: в міокарді — на 100% ( $P < 0,001$ ), в печінці — на 120% ( $P < 0,001$ ). Активність ферментів циклу Кребса значно знижувалася в міокарді при ГГГ: сукцинатдегідрогенази на 57% нормоксичного значення, ізоцитратдегідрогенази — на 75%, малатдегідрогенази — на 76,5% ( $P < 0,001$  в усіх випадках). Активність глутатіонредуктази при ГГГ зменшувалася у міокарді на 40% нормоксичного значення ( $P < 0,05$ ).

Курсове профілактичне розвитку гіпоксії скелетної м'язової тканинні з ефектом «чистої» ГГГ. Розподілення  $pO_2$  в м'язах вивчали полярографічним методом [1], дифузійну властивість (ДВ) для кисню гематопаренхіматозного бар'єру (ГПБ) м'язів розраховували за формулою, запропонованою в роботі Березовського і Носар [2]. Ультраструктурні особливості ГПБ досліджували електронномікроскопічним способом із застосуванням морфометричного аналізу. Біохімічні дослідження включали визначення активності глутатіонредуктази [9], активності ферментів циклу Кребса [5] і вмісту малонового діальдегіду (МДА) в тканинах [18]. Цифрові дані оброблені статистично з використанням критерію t Стьюдента.



Мал. 1. Вплив іонолу на вміст кисню (мкл  $O_2$  · мг тканини) в печінці (б) щурів при додаванні  $NaNO_2$ ; 3 — введення



Мал. 2. Вплив іонолу на активність  $LDH$  (мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$ , I) та міокарді (мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$ , 3) — введення іонолу

Мал. 3. Вплив тауріну на активність  $LDH$  (I), ізоцитратдегідрогенази (ІІІ) щурів при гострій гемічній гіпоксії (3 — введення тауріну та  $NaNO_2$ )

зменшилося число мікроділянок з низьким значенням  $pO_2$  в м'язах (мм рт. ст. — до 4,2% та числа досліджуваних «точок»

Дифузійна властивість новила 0,12 мл  $\cdot$  хв $^{-1}$   $\cdot$  мм рт. ст. «чистої» ГГГ. Подібні зміни в товщині і ультраструктурі ГПБ відбуваються на цьому більш дифузійно-активному іонолу при гострій гемічній гіпоксії.

При вивченні механізму дії іонолу було встановлено, що він знижує концентрацію кисню в крові, яка зменшується від 100% в контролі до 50% в іонолі (мал. 1). Застосування іонолу при гострій гемічній гіпоксії знижує активність ферментів циклу Кребса в печінці та міокарді (мал. 2). Активність  $LDH$  зменшується від 85 до 80 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в контролі до 75 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в іонолі. Активність ізоцитратдегідрогенази зменшується від 95 до 80 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в контролі до 75 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в іонолі. Активність тауріну зменшується від 105 до 85 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в контролі до 80 мкмоль  $\cdot$  мін $^{-1}$   $\cdot$   $xv^{-1}$  в іонолі (мал. 3).

ISSN 0201-8489. Физiol. журн. 1992. Т. 38, № 2

ом водневого кліренсу, споживан-  
vitro в апараті Варбурга. Розпо-  
графічним методом [1], дифузійну  
паренхіматозного бар'єру (ГПБ)  
пропонованою в роботі Березовсь-  
особливості ГПБ досліджували  
застосуванням морфометричного  
алі визначення активності глута-  
тів циклу Кребса [5] і вмісту ма-  
нах [18]. Цифрові дані оброблені  
т Стюдента.

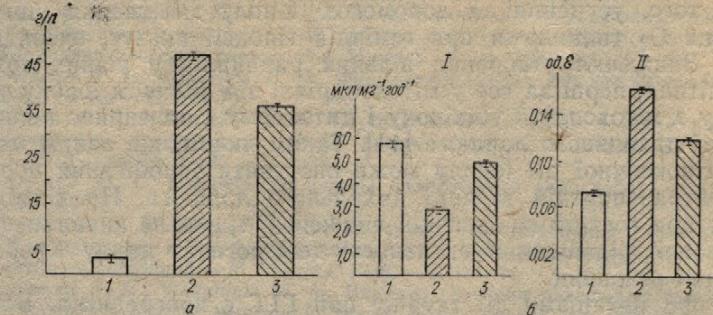
(5 мг/100 г) розвивається геміч-  
вміст метгемоглобіну до 29,1% ±  
ну в крові (в контролі — 2,4% ±  
сть крові до 130 мл/л ± 7 мл/л  
знижується вміст  $O_2$  в артеріальній  
155 мл/л ± 6 мл/л,  $P < 0,05$ ). При  
ось на 12% вихідного значення  
м'язах зменшилась до 13,8 ±  
 $x \bar{v}^{-1} \cdot 100 g^{-1} \pm 2,1$  мл  $\cdot x \bar{v}^{-1} \cdot 100 g^{-1}$

є ГПБ скелетних м'язів, що  
їни в 5–6 разів проти контроль-  
їдратациії ендотеліальних клітин,  
шару. В мітохондріях ендотеліо-  
рист. Порушувалася структурна  
закапілярне розташування ерит-  
ично розширеній. Як показали  
від 0,49 мл.хв<sup>-1</sup>.мм рт. ст.<sup>-1</sup>  
шенно призвели до того, що на-  
рез 30 хв після введення нітриту  
о 17,2 мм рт. ст.  $\pm 1,05$  мм рт. ст.  
. ст.  $\pm 0,92$  мм рт. ст. (38,8 гПа  $\pm$   
и цьому у тканині м'язів різко  
хим значенням  $pO_2$ : якщо у ін-  
4,0; 4,1–8,0 мм рт. ст. складало  
аних «точок» відповідно, то при  
вист таких гіпоксичних ділянок  
ено. Швидкість споживання  $O_2$   
мл.хв<sup>-1</sup>.100 г<sup>-1</sup>  $\pm 0,1$  мл.хв<sup>-1</sup>  $\times$   
 $\times 100$  г<sup>-1</sup>  $\pm 0,1$  мл.хв<sup>-1</sup>.100 г<sup>-1</sup>

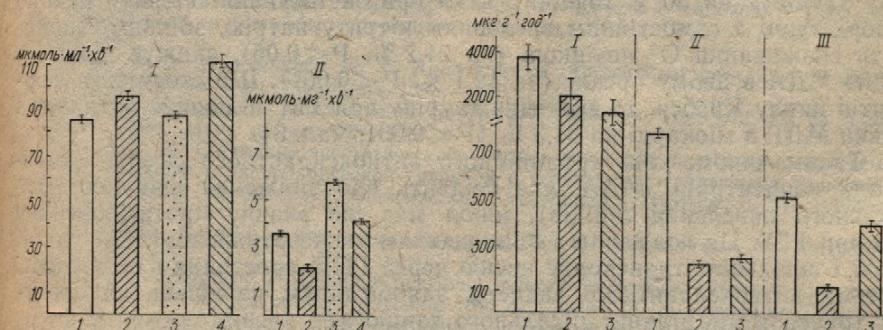
казали, що головне значення в  
тає зменшення кисневої ємкості  
швидкості регіонального крово-  
у  $O_2$  кров'ю, невідповідність  
о споживанням клітинами, а та-  
нності ГПБ.

що розвиток тканинної гіпоксії і споживання  $O_2$  міокардом на  $<0,05$ ), печінкою — на 50% і концентрації МДА : в міокарда 120% ( $P < 0,001$ ). Активність увалається в міокарді при ГГГ: зичного значення, ізоцитратдегідрази — на 76,5% ( $P < 0,001$ ) в уктазі при ГГГ зменшувалась на ( $P < 0,05$ ).

Курсове профілактичне введення іонолу запобігає якоюсь мірою розвитку гіпоксії скелетного м'яза, про що свідчило підвищення (у порівнянні з ефектом «чистої» ГГГ) середньотканинного  $pO_2$  до 23,0 мм рт. ст.  $\pm 0,2$  мм рт. ст. і швидкості споживання  $O_2$  м'язами — до 1,02 мл.  $\cdot$  хв $^{-1} \cdot 100$  г $^{-1} \pm 0,2$  мл.  $\cdot$  хв $^{-1} \cdot 100$  г $^{-1}$ . При цьому у тканині м'язів



Мал. 1. Вплив іонолу на вміст метгемоглобіну (г/л) в крові (а), швидкість споживання кисню (мкл О<sub>2</sub>·мг тканини<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup>, І) та вміст малонового діальдегіду (од. Е, ІІ) в печінці (б) щурів при гострій гемічній гіпоксії: 1 — нормоксія; 2 — гіпоксія (введення NaNO<sub>2</sub>); 3 — введення іонолу та NaNO<sub>2</sub>.



Мал. 2. Вплив іонолу на активність глутатіонредуктази в еритроцитах (мк моль·мл<sup>-1</sup> × X<sub>хв<sup>-1</sup></sub>, I) та міокарді (мкмоль·мг<sup>-1</sup>·хв<sup>-1</sup>, II): 1 — нормоксія; 2 — гіпоксія (введення NaNO<sub>2</sub>); 3 — введення іонолу на фоні нормоксії; 4 — введення іонолу та NaNO<sub>2</sub>.

Мал. 3. Вплив тауруну на активність (мкг формазана·г<sup>-1</sup> тканини<sup>-1</sup>·год<sup>-1</sup>) сукцинат-дегірогенази (I), ізоцитратдегідрогенази (II), малатдегідрогенази (III) в міокардії шурупів при гострій гемічній гіпоксії: 1 — нормоксія; 2 — гіпоксія (введення NaNO<sub>2</sub>); 3 — введення тауруну та NaNO<sub>2</sub>.

зменшилося число мікроділянок з низьким значенням  $pO_2$ : від 0—4,0 мм рт. ст.— до 4,2 % та від 4,1—8,0 мм рт. ст.— до 9,54 % загального числа досліджуваних «точок».

Дифузійна властивість ГПБ при введенні іонолу на фоні ГГГ ста- новила  $0,12 \text{ мл} \cdot \text{хв}^{-1} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}$ , що перевищувало в 4 рази таку при «чистій» ГГГ. Подібні зрушення свідчать про часткову нормалізацію товщини і ультраструктури ГПБ під впливом іонолу. Ми не зупиняємося на цьому більш детально, бо позитивні зміни ГПБ під впливом іонолу при гострій гемічній гіпоксії в основному подібні до ефекту іонолу при гострій гіпоксичній гіпоксії, що був нами описаний раніше [13].

При вивченні механізмів антигіпоксичної дії іонолу вдалося показати слідуоче. Введення іонолу достовірно знижує кількість метгемоглобіну в крові, яка зростає при застосуванні нітрату натрію (мал. 1, а). Застосування іонолу зменшувало зниження швидкості споживання  $O_2$  різними органами (в значній мірі — печінкою) в умовах ГГГ і сприяло паралельному зниженню вмісту МДА (мал. 1, б). Введення іонолу підвищувало активність одного з найважливіших ферментів антиоксидантного захисту — глутатіонредуктази у міокарді і еритроцитах (мал. 2). Останнє важливо ще й тому, що цей фермент бере без-

посередню участь у відновленні метгемоглобіну в гемоглобіні. Таким чином, ми показали, що в антигіпоксичний ефект іонолу може додати вагомий внесок індукція одного з основних ферментів метаболізму глутатіону, очевидно, з підвищенням концентрації останнього в тканинах (це вже припускалося для антиканцерогеної дії іонолу) [6].

Крім того, усунення за допомогою іонолу зменшення швидкості споживання  $O_2$  тканинами при гемічній гіпоксії вказує, очевидно, на слідуше. Зниження утворення вільних радикалів у різних компартиментах клітини, перш за все у мітохондріях, під впливом іонолу запобігає виходу з мітохондрій убіхіону і цитохрому  $c$  та сприяє відновленню функції дихального ланцюга [11]. Таким чином, ще одним механізмом антигіпоксичної дії іонолу може виступати запобігання порушень в електронтранспортній ділянці дихального ланцюга. На відміну від дії іонолу при гострій гіпоксичній гіпоксії [14] ми не виявили при гемічній гіпоксії підвищення активності дегідрогеназ циклу Кребса під впливом цієї речовини.

Дані про механізми дії тауріну при ГГГ є попередніми. Встановлено, що таурін ефективно усуває набряк цитоплазми ендотеліоцитів кровеносних капілярів міокарду, зменшує дистрофічні зміни мітохондрій ендотеліоцитів, в значній мірі відновлює структурну цілісність ендотелію. Результати наших досліджень показали, що введення тауріну зменшує на 30 % товщину ГПБ при застосуванні нітрату натрію у порівнянні з самостійним введенням нітрату натрію, збільшує швидкість споживання  $O_2$  печінкою (на 24,2 %,  $P < 0,05$ ), знижує концентрацію МДА в цьому органі (на 12,1 %,  $P < 0,001$ ). Що стосується ферментів циклу Кребса, то введення тауріну при ГГГ підвищує активність тільки МДГ в міокарді на 34,3 % ( $P < 0,001$ , мал. 3).

Таким чином, крім традиційного антиоксидантного ефекту (зменшення концентрації МДА, яке свідчить про зниження швидкості перекисного окислення ліпідів), іонол має ще значну протигіпоксичну дію при ГГГ. Це пов'язано з підвищеним кисневотранспортної функції крові і швидкості транспорту кисню через ГПБ, зростанням потужності системи антиоксидантного захисту, запобіганням порушень на електрон-транспортній ділянці дихального ланцюга.

Механізми позитивної дії тауріну при ГГГ з'язані, очевидно, з його впливом на енергетичні процеси в тканинах, композицію клітинних мембран і вміст внутрішньоклітинного кальцію [19], однак, вони потребують більш глибокого вивчення.

I. N. Mankovskaya, A. I. Nazarenko, V. I. Nosar,  
T. N. Govorukha, N. G. Sidoryak

#### NEW WAYS OF PATHOGENIC CORRECTION OF HEMIC HYPOXIA

It is stated that prophylactic administration of ional (dibunol) and taurine to rats exerts an antihypoxic effect in case of acute hemic hypoxia. It is expressed in a decrease of methemoglobin level in blood, increase of  $\rho O_2$  in the skeletal muscles, normalization of the structure of hematoparenchymatosus barriers, prevention or decrease in a fall of the rate of oxygen consumption by tissues.

A. A. Bogomoletz Institute of Physiology,  
Academy of Sciences of the Ukraine, Kiev

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Березовский В. А. Напряжение кислорода в тканях животных и человека. — Киев: Наук. думка, 1975. — 290 с.
2. Березовский В. А., Носарь В. И. Влияние гипероксических газовых смесей на мас- соперенос кислорода через гематопаренхиматозный барьер // Физiol. журн. СССР. — 1985. — 71, № 11. — С. 1403—1407.
3. Бурлакова Е. Б., Наджарян Т. Л. Биологические проблемы старения: замедление старения антиоксидантами // Итоги науки и техники. Общие проблемы биологии / ВИНИТИ. — М., 1986. — № 5. — С. 229.

4. Дегтярев И. А., Зайков Г. Е. биологическое действие // Хим.
5. Ещенко Н. Д., Путилина Ф. головного мозга // Нервная сис.
6. Колесниченко С. Л., Кулинская фенобарбитала, ионола и цАМ на угрюзунов // Укр. биохим.
7. Кораблев М. В., Курбат Н. М. торых метаболитов и лекарств коррекция гипоксических сост
8. Костюченко В. Н., Смычков поксии // Там же. — С. 69—70.
9. Кругликова А. А. Штутман ная активность печени кры- журн. — 1976. — 48, № 2. — С. 22.
10. Кушаковский М. С. Клиничес- на, 1968. — 324 с.
11. Лукьянова Л. Д. Биоэнергет состояний и подходы к их фа- гипоксических состояний. — М.
12. Маньковская И. Н. Филиппов на кислородный режим мыш- журн. — 1988. — 34, № 2. — С. 5.
13. Маньковская И. Н., Юрченко барьер миокарда крыс при ги- С. 7—13.
14. Маньковская И. Н., Юрченко окислительного метаболизма ное голодание и способы С. 89—96.
15. Мирсон Ф. З. Пшеникова ческим нагрузкам. — М.: Медицина.
16. Механизмы развития и компенсации. — Київ: Наук. думка, 1982.
17. Николай С. Д. Состояние эн- еческой гипоксии и гипербарии // Фармакол. коррекция С. 90—91.
18. Современные методы в био- 1977. — 391 с.
19. Azuma J., Hanaguchi T. Cal- isopropenol and by adriamyci- logy of taurine. Methods and applications. — P. 167—179.

Ін-т фізіології ім. О. О. Богомолець АН України, Київ

УДК 612.015.22

А. Я. Скляров

#### Характеристика впливу на динаміку напруження в слизистій оболочці ж

У дослідах на щурах ви- шлюнка за дією ацетилхоліну,  $PGE_2$  і АТФ. За зміною ро- порядку (від більш до мен- лін,  $PGE_2$ , норадреналін, ацетилхолін, серотонін, но- медіаторних речовин ( $P$ , холіном виявлені ефекти д

© А. Я. СКЛЯРОВ, 1992

ISSN 0201-8489. Физiol. журн.

емоглобіну в гемоглобін. Таким чином ефект іонолу може додати основних ферментів метаболізму концентрації останнього в тканинцерогенної дії іонолу) [6].

ю іонолу зменшення швидкості її гіпоксії вказує, очевидно, на х радикалів у різних компартіях, під впливом іонолу запобіглоому с та сприяє відновленням чином, що одним механізмом виступати запобігання порушеного ланцюга. На відміну від ксії [14] ми не виявили при гедегідрогеназ циклу Кребса під

чи ГГГ є попередніми. Встановляємо цитоплазми ендотеліоцитів. Дистрофічні зміни мітохондрій відновлює структурну цілісність як показали, що введення таурина застосуванні нітрату натрію нітрату натрію, збільшує швидкість 2%,  $P < 0,05$ , знижує концентрацію ГГГ ( $P < 0,001$ ). Що стосується ферменту ГГГ підвищує активність,  $0,01$ , мал. 3).

антиоксидантного ефекту (зменшуючи зниження швидкості пе- ає ще значну протигіпоксичну ям кисневотранспортної функції з ГПБ, зростанням потужності обіганням порушень на електролюга.

при ГГГ зв'язані, очевидно, з тканинах, композицію клітинного кальцію [19], однак, вони

ional (dibunol) and taurine to rats hypoxia. It is expressed in a decrease in the skeletal muscles, normalization of prevention or decrease in a fall of.

канах животных и человека. — Киев : биохимических газовых смесей на мас- матозный барьер // Физiol. журн. жи- хники. Общие проблемы биологии /

4. Дегтярев И. А., Зайков Г. Е. Ионол: распределение в организме, метаболизм и биологическое действие // Хим.-Фарм. журн.—1985.—19, № 12.—С. 1415—1424.
5. Ещенко Н. Д., Путилина Ф. Е. Роль цикла трикарбоновых кислот в метаболизме головного мозга // Нервная система.—Л.: Наука, 1973.—Вып. 13.—С. 23—40.
6. Колесниченко С. Л., Кулинский В. И., Манторова И. С., Шапиро Л. А. Влияние фенобарбитала, ионола и ЦАМР на активность ферментов метаболизма глутатиона у грызунов // Укр. биохим. журн.—1990.—62, № 4.—С. 60—66.
7. Кораблев М. В., Курбат Н. М., Евец М. А., Станкевич П. Б. Эффективность некоторых метаболитов и лекарственных средств при гемической гипоксии // Фармакол. коррекция гипоксических состояний.—Ижевск: Б. и., 1988.—С. 67—68.
8. Костюченко В. Н., Смычков В. Ф. Фармакологическая коррекция гемической гипоксии // Там же.—С. 69—70.
9. Кругликова А. А., Штутман Ц. М. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия // Укр. биохим. журн.—1976.—48, № 2.—С. 223—228.
10. Кушаковский М. С. Клинические формы повреждения гемоглобина.—Л.: Медицина, 1968.—324 с.
11. Лукьянова Л. Д. Биоэнергетические механизмы формирования гипоксических состояний и подходы к их фармакологической коррекции // Фармаколог. коррекция гипоксических состояний.—М.: Наука, 1989.—С. 11—44.
12. Маньковская И. Н., Филиппов М. М. Влияние гипоксии различного происхождения на кислородный режим мышечной ткани и механизмы его регуляции // Физиол. журн.—1988.—34, № 2.—С. 56—63.
13. Маньковская И. Н., Юрченко О. О. Влияние ионола на гематопаренхиматозный барьер миокарда крыс при гипоксической гипоксии // Там же.—1988.—34, № 6.—С. 7—13.
14. Маньковская И. Н., Юрченко О. О. Влияние ионола на ферментативные процессы окислительного метаболизма в миокарде при гипоксической гипоксии // Кислородное голодаание и способы коррекции гипоксии.—Киев: Наук. думка, 1990.—С. 89—96.
15. Меерсон Ф. З., Пшеникова М. Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.—М.: Медицина, 1988.—219 с.
16. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М. М. Середенко.—Киев: Наук. думка, 1987.—200 с.
17. Николай С. Д. Состояние энергетического обмена миокарда белых крыс при гемической гипоксии и гипербарической гипоксии в сочетании с сердечными гликозидами // Фармакол. коррекция гипоксических состояний.—Ижевск: Б. и., 1988.—С. 90—91.
18. Современные методы в биохимии / Под ред. В. Н. Ореховича.—М.: Медицина, 1977.—391 с.
19. Agata J., Hanaguchi T. Calcium overload induced myocardial damage caused by isoproterenol and by adriamycin. Possible role of taurine in its prevention // The biology of taurine. Methods and mechanisms.—New York; London: Plenum press, 1987.—P. 167—179.

Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця  
АН України, Київ

Матеріал надійшов  
до редакції 15.10.91

УДК 612.015.22

А. Я. Скляров

### Характеристика впливу медіаторних речовин на динаміку напруження кислорода в слизистій оболочці желудка

У дослідах на щурах визначена динаміка  $pO_2$  у слизовій оболонці шлунка за дією ацетилхоліну, норадреналіну, серотоніну, гістаміну  $PGE_2$  і АТФ. За зміною  $pO_2$  медіаторні речовини розмістили у такому порядку (від більш до менш вираженого впливу): серотонін, ацетилхолін,  $PGE_2$ , норадреналін, гістамін, АТФ. За тривалістю дії —  $PGE_2$ , ацетилхолін, серотонін, норадреналін, АТФ, гістамін. При сумісній дії медіаторних речовин ( $PGE_2$ , норадреналін, гістамін) з ацетилхоліном виявлені ефекти домінування і модулювання дії ацетилхоліну.

© А. Я. СКЛЯРОВ, 1992

## Введение

В настоящее время показано, что в эfferентных волокнах вегетативной нервной системы могут выделяться и одновременно действовать несколько медиаторных веществ. Некоторые нейроны содержат, а их аксоны могут одновременно выделять ацетилхолин и АТФ, ацетилхолин и серотонин, ацетилхолин и норадреналин и другие комбинации нейротрансмиттеров [3, 5, 10]. Показатель напряжения кислорода ( $pO_2$ ) в тканях комплексно отражает их метаболическую активность. Кроме того,  $pO_2$  в определенной мере может отражать состояние гемоциркуляторного русла [9, 12].

Цель нашего исследования — изучение влияния медиаторных веществ — ацетилхолина, норадреналина, серотонина, гистамина, АТФ и простагландина  $E_2$  (ПГЕ $_2$ ) на динамику  $pO_2$  в слизистой оболочке желудка крыс, а также совместного одновременного действия ацетилхолина с норадреналином, ацетилхолина с ПГЕ $_2$  и ацетилхолина с гистамином.

## Методика

Исследования проведены на 180 беспородных крысах массой 150—170 г. В острых опытах под нембуталовым наркозом (10 мкг/100 г) вскрывали брюшную стенку, производили надрез желудка и по большой кривизне в область тела желудка вставляли платиновый электрод. Запись  $pO_2$  производили полярографически [4]. Медиаторные вещества (200 и 100 мкг/кг) вводили внутривенно. Изучали действие отдельно вводившихся медиаторных веществ: ацетилхолина (АХ, ацетилхолин хлорид, отечественный препарат), норадреналина (НА, норадреналин гидротартрат, отечественный препарат), серотонина (С, серотонин креатининфосфат, фирмы «Reappal», Венгрия), гистамина (Г, гистамин дигидрохлорид, отечественный препарат), аденоцитринифосфорной кислоты (АТФ, отечественный препарат), простагландин  $E_2$  (ПГЕ $_2$ , Эстония).

При изучении совместного влияния медиаторных веществ их вводили одновременно внутривенно в дозе 200 мкг/кг. Полученные результаты обрабатывали статистически с учетом критерия  $t$  Стьюдента и однофакторного анализа на ЭВМ ДВК 3-М.

## Результаты и их обсуждение

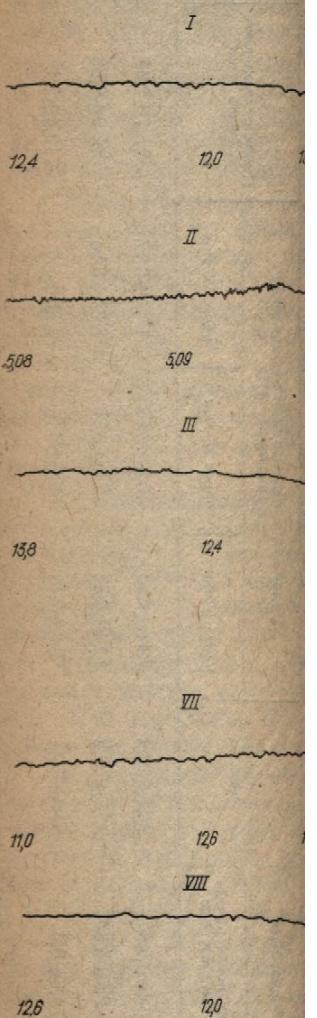
Характерные кривые динамики  $pO_2$  в слизистой оболочке желудка после введения медиаторных веществ представлены на рисунке. Статистически обработанные результаты приведены в табл. 1. После введения АХ, спустя, в среднем, 53 с, наблюдается резкое понижение  $pO_2$  на 60% (рисунок, а, I) по сравнению с исходным значением, причем в отдельных опытах  $pO_2$  снижалось до крайне низких значений — 0,1—0,8 кПа. В дальнейшем  $pO_2$  возвращалось к исходному и на 30-й минуте составляло 88% исходного.

Время до возвращения  $pO_2$  к исходному состоянию, или же стабилизация на новом уровне, составляло в среднем около 20 мин. Выраженного изменения показателей в зависимости от вводимой дозы медиатора не наблюдалось.

При проведении корреляционного анализа отмечены положительные связи между исходным значением  $pO_2$  и значением  $pO_2$  на 15-й минуте после введения медиатора ( $r=0,67$ ,  $P<0,05$ ), исходным значением  $pO_2$  и выраженностью изменения значения этого показателя относительно исходного ( $r=0,63$ ,  $P<0,05$ ); отрицательные связи отмечены между временем проявления эффекта и значением  $pO_2$  на 30-й минуте ( $r=-0,63$ ,  $P<0,05$ ), а также между продолжительностью эффекта и изменением  $pO_2$  ( $r=-0,61$ ,  $P<0,05$ ).

При проведении одно после введения АХ мера е 46%, спустя 15 мин — 27% К 30-й минуте мера его вл

После введения НА (и слизистой оболочки желуд ходному значению. Затем



Динамика  $pO_2$  (кПа) в слизистой (б) действий медиаторных веществ: серотонина, IV — ПГЕ $_2$ , V — гистамином, VII — ацетилхолина с гистамином.

период можно выделить де оно быстро (на протяжен нию или было выше него; ходному значению или ос тельность понижения  $pO_2$  13 до 23 мин. Отмечена п значение  $pO_2$  и его значе (r=0,75—0,9, P<0,05), а

фферентных волокнах вегетативные и одновременно действовать оторые нейроны содержат, а их ацетилхолин и АТФ, ацетилхолин и другие комбинации напряжения кислорода ( $pO_2$ ) габолическую активность. Кроме отражать состояние гемоцирку-

иение влияния медиаторных ве- серотонина, гистамина, АТФ и  $pO_2$  в слизистой оболочке же- временного действия ацетилхолина с ПГЕ<sub>2</sub> и ацетилхолина с ги-

городных крысах массой 150—160 г наркозом (10 мкг/100 г) и надрез желудка и по большой ставляли платиновый электрод. ески [4]. Медиаторные вещества но. Изучали действие отдельно ацетилхолина (АХ, ацетилхолин адреналина (НА, норадреналин), серотонина (С, серотонин чгрия), гистамина (Г, гистамин т), аденоинтрифосфорной кис- простагландин Е<sub>2</sub> (ПГЕ<sub>2</sub>,

медиаторных веществ их вво- 200 мкг/кг. Полученные резуль- четом критерия  $t$  Стьюдента и -М.

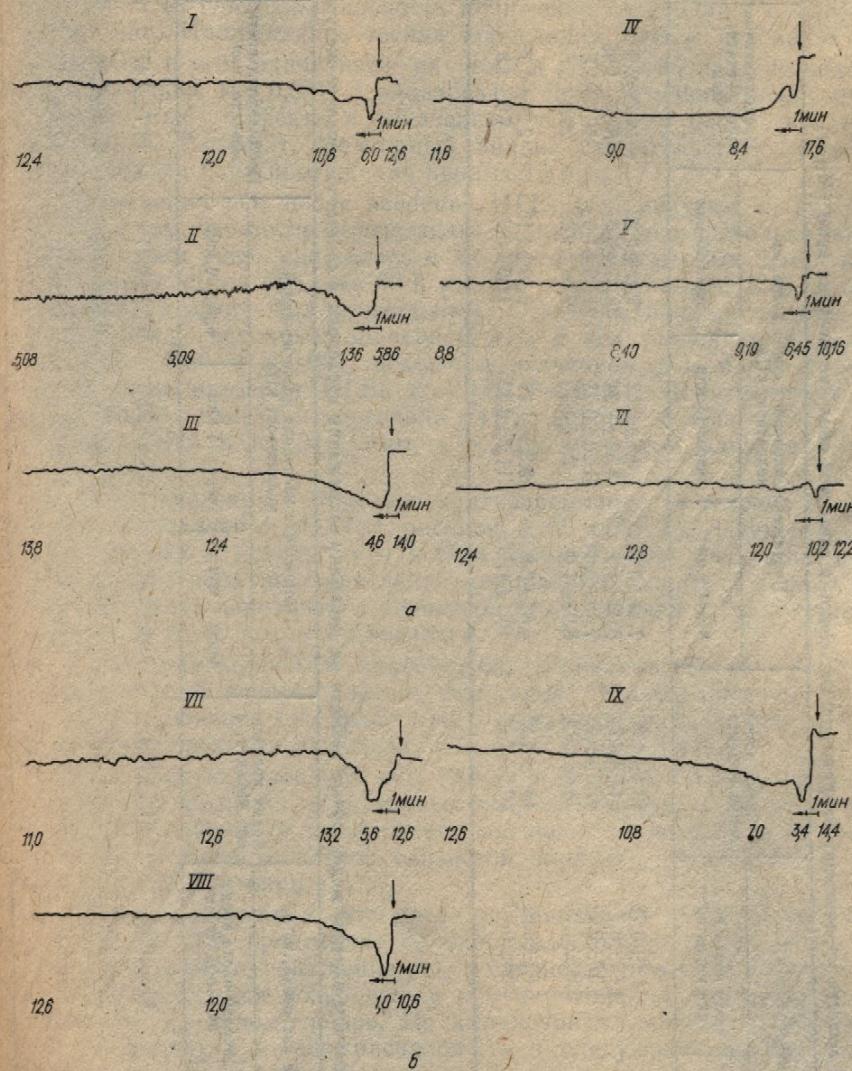
изистой оболочке желудка после авлены на рисунке. Статистиче- в табл. 1. После введения резкое понижение  $pO_2$  на 60% м значением, причем в отдель- изких значений — 0,1—0,8 кПа. дному и на 30-й минуте состав-

ному состоянию, или же стаби- среднем около 20 мин. Выра- чимости от вводимой дозы ме-

нализа отмечены положитель-  $pO_2$  и значением  $pO_2$  на 15-й 0,67,  $P < 0,05$ ), исходным зна- значения этого показателя 05); отрицательные связи от- яекта и значением  $pO_2$  на 30-й между продолжительностью эф- 0,05).

При проведении однофакторного анализа показано, что с'язу после введения АХ мера его влияния составила 67%, через 5 мин — 46%, спустя 15 мин — 27%, при этом действие его было достоверным. К 30-й минуте мера его влияния составила 12% и была недостоверной.

После введения НА (рисунок, а, II, табл. 1) спустя 65 с,  $pO_2$  в слизистой оболочке желудка понизилось на 54% по отношению к исходному значению. Затем  $pO_2$  постепенно повышалось, причем в этот



Динамика  $pO_2$  (кПа) в слизистой оболочке желудка при раздельном (а) и совместном (б) действии медиаторных веществ: I — ацетилхолина, II — норадреналина, III — се- ротонина, IV — ПГЕ<sub>2</sub>, V — гистамина, VI — АТФ, VII — ацетилхолина с норадренали- ном, VIII — ацетилхолина с гистамином, IX — ацетилхолина с ПГЕ<sub>2</sub>.

период можно выделить два варианта динамики  $pO_2$ . В первом случае оно быстро (на протяжении 5 мин) возвращалось к исходному значению или было выше него; во втором — постепенно возвращалось к исходному значению или оставалось ниже. В первом случае продолжительность понижения  $pO_2$  колебалась от 1,5 до 6 мин, во втором — от 13 до 23 мин. Отмечена положительная корреляция между исходным значением  $pO_2$  и его значениями на 5-й, 15-й и 30-й минутах динамики ( $r=0,75-0,9$ ,  $P < 0,05$ ), а также между продолжительностью пониже-

**Таблица 1.** Влияние медикаторных веществ на динамику напряжения кислорода в слизистой оболочке желудка крыс ( $M \pm m$ )

Вводимое вещество	Напряжение кислорода, кПа		Время проявления эффекта, с	Напряжение кислорода после введения медикаторов, кПа			Продолжительность эффекта, мин	Изменение напряжения кислорода относительно исходного значения, кПа
	исходное	сразу после введения медикаторов		через 5 мин	через 15 мин	через 30 мин		
Ацетилхолин	10,7±0,94	4,2±0,78	53,4±2,8	7,13±0,78	8,7±0,82	9,45±0,82	19,7±2,9	6,49±0,89
Норадреналин	8,96±0,95	4,15±6,7	64,8±0,9	8,08±1,2	8,59±0,94	8,31±0,9	8,87±1,9	4,79±0,76
Серотонин	14,2±0,68	4,07±0,62	87,0±9,4	7,08±0,64	11,28±0,93	11,9±1,5	19,3±1,5	10,1±0,99
Простагландин E <sub>2</sub>	12,39±1,14	5,93±1,0	33,6±2,0	5,93±1,0	7,4±1,1	9,09±1,29	29,0±2,69	6,49±0,92
Гистамин	9,44±0,81	6,82±0,61	43,9±4,25	8,87±0,8	9,32±1,05	9,79±1,15	2,26±0,75	2,61±0,49
АТФ	11,95±0,69	9,55±0,77	40,5±7,2	10,1±1,11	11,7±0,52	11,5±0,7	7,5±3,8	2,4±0,41

**Таблица 2.** Совместно с ацетилхолином влияние медикаторных веществ на динамику напряжения кислорода в слизистой оболочке желудка крыс ( $M \pm m$ )

Комбинанты вводимых веществ	Напряжение кислорода, кПа		Время проявления эффекта, с	Напряжение кислорода после введения медикаторов, кПа			Продолжительность эффекта, мин	Изменение напряжения кислорода относительно исходного значения, кПа
	исходное	сразу после введения медикаторов		через 5 мин	через 15 мин	через 30 мин		
Ацетилхолин и норадреналин	11,8±0,56	3,13±0,42	84,2±12,4	7,41±0,87	10,8±0,69	11,2±0,77	15,7±2,47	8,65±0,55
Ацетилхолин и ПГЕ <sub>2</sub>	11,4±0,96	2,8±0,35	96,6±13,2	4,84±0,55	7,0±0,75	8,85±0,94	26,9±2,96	8,56±0,87
Ацетилхолин и гистамин	11,6±0,66	4,6±0,6	54,0±5,4	8,4±0,5	9,7±0,6	12,0±1,0	12,4±2,1	7,0±0,8

ния  $pO_2$  и выраженность после введения НА мера  $\approx 15\%$ , а затем его влияние б

Динамика  $pO_2$  после имеет характерные черты получаса возвращение знач через 87 с. понизилось от т. е. на 71%. Продолжите ло 20 мин. Наблюдалась нием  $pO_2$  и его значения ( $r=0,81-0,85$ ,  $P<0,05$ ); о жительностью эффекта и ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ). Фак мере влияния С на протяже

Изменения  $pO_2$  после лялись в том, что после былось, а затем вновь снижал нем снижалось на 52%, на значения. Эффект был длияния между исходным зн ( $r=0,64-0,85$ ,  $P<0,05$ ), сразу после введения ПГЕ сразу после введения сост 15 мин — 37% и на 30-й м стоверным.

После введения Г отмечено понижение значения  $pO_2$  (см возвращалось к исходному шению. Отмечена положите нием  $pO_2$  и его значением в ной только сразу после его в

После инъекции АТФ пр которое быстро возвращалось АТФ изменение  $pO_2$  был сразу после введения состави

Анализируя колебания  $pO_2$  желудка до введения медиатчение  $pO_2$  зависит от локальной активности клеток ния и других факторов.

Интересно отметить, что Г, ПГЕ<sub>2</sub> и АТФ происходит менее выраженное понижение. Затем наблюдается возвращение на новом уровне. торные вещества можно рас ПГЕ<sub>2</sub>, НА, Г и АТФ. Действие определенным временем проявляется продолжительностью действия большему) их можно расположить С, АХ и ПГЕ<sub>2</sub>. Кроме этого веществ (НА, Г) можно выделение понижения, а затем период по

Особый интерес предста стного одновременного действия  $pO_2$  в слизистой оболочке же АХ и НА (табл. 2)  $pO_2$  пониз татах раздельного введения проявления эффекта также короче, чем у АХ, и в два раз

Таблица 2. Совместно с ацетилхолином влияние медиаторных веществ на динамику напряжения кислорода в слизистой оболочке желудка крыс ( $M \pm m$ )

Комбинация вводимых веществ	Напряжение кислорода, кПа		Напряжение кислорода после введения медиаторов, кПа			Продолжительность эффекта, мин	Изменение напряжения кислорода относительно исходного значения, кПа
	исходное	сразу после введения медиаторов	через 5 мин	через 15 мин	через 30 мин		
Ацетилхолин и норадреналин	11,8 ± 0,56	3,13 ± 0,42	84,2 ± 12,4	7,41 ± 0,87	10,8 ± 0,69	11,2 ± 0,77	15,7 ± 2,47
Ацетилхолин и ПГЕ <sub>2</sub>	11,4 ± 0,96	2,8 ± 0,35	—96,6 ± 13,2	4,84 ± 0,55	7,0 ± 0,75	8,85 ± 0,94	26,9 ± 2,96
Ацетилхолин и гистамин	11,6 ± 0,66	4,6 ± 0,6	54,0 ± 5,4	8,4 ± 0,5	9,7 ± 0,6	12,0 ± 1,0	12,4 ± 2,1
							7,0 ± 0,8

ния  $pO_2$  и выраженностю его изменения ( $r=0,65$ ,  $P<0,05$ ). Сразу после введения НА мера его влияния составила 56%, на 5-й минуте — 15%, а затем его влияние было незначительным.

Динамика  $pO_2$  после введения серотонина (см. рисунок, а, III) имеет характерные черты: резкое понижение и постепенное в течение получаса возвращение значения этого показателя. После введения С  $pO_2$  через 87 с. понизилось от 14,2 кПа ± 0,68 кПа до 4,07 кПа ± 0,62 кПа, т. е. на 71%. Продолжительность понижения составила в среднем около 20 мин. Наблюдалась тесная корреляция между исходным значением  $pO_2$  и его значениями на 15-й и 30-й минутах исследования ( $r=0,81$ — $0,85$ ,  $P<0,05$ ); отрицательная связь отмечена между продолжительностью эффекта и значением  $pO_2$  сразу после введения С ( $r=-0,73$ ,  $P<0,05$ ). Факторный анализ свидетельствует о высокой мере влияния С на протяжении первых 15 мин.

Изменения  $pO_2$  после введения ПГЕ<sub>2</sub> (см. рисунок, а, IV) проявлялись в том, что после быстрого его понижения оно несколько повышалось, а затем вновь снижалось и на протяжении первых 5 мин в среднем снижалось на 52%, на 30-й минуте  $pO_2$  составляло 73% исходного значения. Эффект был длительным. Отмечена положительная корреляция между исходным значением  $pO_2$  и его значением в динамике ( $r=0,64$ — $0,85$ ,  $P<0,05$ ), исходным значением  $pO_2$  и его значением сразу после введения ПГЕ<sub>2</sub> ( $r=0,9$ ,  $P<0,05$ ). Доля влияния ПГЕ<sub>2</sub> сразу после введения составила 41%, спустя 5 мин — 54%, через 15 мин — 37% и на 30-й минуте — 24%, при этом влияние было достоверным.

После введения Г отмечено кратковременное (в течение 2—3 мин) понижение значения  $pO_2$  (см. рисунок, а, V, табл. 1). Затем  $pO_2$  быстро возвращалось к исходному и к 30-й минуте имело тенденцию к повышению. Отмечена положительная корреляция между исходным значением  $pO_2$  и его значением в динамике. Доля влияния Г была существенной только сразу после его введения.

После инъекции АТФ происходило понижение  $pO_2$  на 1,8—2,1 кПа, которое быстро возвращалось к исходному. При введении меньшей дозы АТФ изменение  $pO_2$  было менее выраженным. Доля влияния АТФ сразу после введения составила 30% и была достоверной.

Анализируя колебания  $pO_2$  (8,96—14,2 кПа) в слизистой оболочке желудка до введения медиаторных веществ, следует заметить, что значение  $pO_2$  зависит от локализации активной части электрода, метаболической активности клеток слизистой оболочки, атмосферного давления и других факторов.

Интересно отметить, что после внутривенного введения АХ, НА, С, ПГЕ<sub>2</sub>, Г и АТФ происходит односторонняя реакция — более либо менее выраженное понижение  $pO_2$  в слизистой оболочке желудка крыс. Затем наблюдается возвращение  $pO_2$  к исходному значению или стабилизация на новом уровне. По выраженности изменения  $pO_2$  медиаторные вещества можно расположить в следующем порядке: С, АХ, ПГЕ<sub>2</sub>, НА, Г и АТФ. Действие каждого вещества характеризуется определенным временем проявления максимального эффекта, а также продолжительностью действия. По времени действия (от меньшего к большему) их можно расположить в следующем порядке: Г, АТФ, НА, С, АХ и ПГЕ<sub>2</sub>. Кроме этого, при введении некоторых медиаторных веществ (НА, Г) можно выделить два периода их действия: период понижения, а затем период повышения  $pO_2$ .

Особый интерес представляют результаты исследования совместного одновременного действия медиаторных веществ на динамику  $pO_2$  в слизистой оболочке желудка. Так, после совместного введения АХ и НА (табл. 2)  $pO_2$  понизилось на 73%, что больше, чем в результатах раздельного введения указанных медиаторных веществ. Время проявления эффекта также удлинило, продолжительность снижения короче, чем у АХ, и в два раза больше, по сравнению с влиянием НА.

Ход кривой  $pO_2$  (см. рисунок, б, VII) при совместном действии АХ и НА свидетельствует о доминирующем влиянии НА, АХ оказывает модулирующее действие.

При совместном введении АХ и Г (см. рисунок, б, VIII) проявляется доминирующее влияние АХ на амплитудные параметры кривой  $pO_2$ : так  $pO_2$  сразу после введения веществ понизилась на 60%, и в дальнейшем ход кривой соответствовал влиянию АХ. В тоже время модулирующий эффект Г проявился в сокращении периода понижения  $pO_2$  до 12 мин и некотором увеличении  $pO_2$  на 30-й минуте исследования.

После совместного введения АХ и ПГЕ<sub>2</sub>  $pO_2$  снизилось на 75% (см. рисунок, б, IX, табл 2), что больше по сравнению с результатом раздельного действия АХ и ПГЕ<sub>2</sub>. В дальнейшем кривая  $pO_2$  больше напоминала полярограмму при действии АХ, однако отличалась от нее продолжительностью возвращения  $pO_2$  к исходному значению, что было проявлением действия ПГЕ<sub>2</sub>.

Таким образом, при совместном действии медиаторных веществ (НА, Г и ПГЕ<sub>2</sub>) с АХ наблюдаются процессы доминирования и модулирования эффекта АХ.

Механизм действия медиаторных веществ на  $pO_2$  в тканях, в частности, в слизистой оболочке желудка, недостаточно ясен. Несмотря на то, что  $pO_2$  отображает метаболическую активность тканей, эта же методика служит довольно чувствительным индикатором состояния тонуса сосудов и, в частности сосудов микрогемоциркуляторного русла [6, 9, 12]. Подтверждением этого положения является тот факт, что после введения медиаторных веществ  $pO_2$  начинает изменяться спустя короткое время — 25—30 с, в то время как выраженные изменения метаболических процессов в тканях происходят значительно позже [1]: повторное введение медиаторного вещества вызывает односторонний эффект по выраженности изменения и продолжительности эффекта [7]. Кроме того, при взятии ткани слизистой оболочки желудка для электронно-микроскопических исследований во время выраженного изменения  $pO_2$  обнаружено, что последнее — зависит от состояния капилляров слизистой оболочки [8]. Таким образом, можно полагать, что  $pO_2$  отображает в большей мере состояние тонуса сосудов.

Разная выраженность понижения  $pO_2$  при действии медиаторных веществ связана с неодинаковой способностью их влияния на сосуды гемоциркуляторного русла. Кратковременное действие, вероятно, обусловлено взаимодействием медиаторных веществ с эндотелиоцитами капилляров. При длительном и выраженному эффекте в реакции принимают участие и гладкомышечные клетки артерий.

Механизм действия НА, АХ, С, Г, ПГЕ<sub>2</sub> и АТФ на сосудистый тонус связан прежде всего со взаимодействием с соответствующими рецепторами — М-холинорецепторами, Д-серотониновыми рецепторами, H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-гистаминовыми рецепторами, α- и β-адренорецепторами, purinовыми рецепторами и, возможно, рецепторами ПГЕ<sub>2</sub> [2, 9, 13]. Кроме того, в слизистой стенке неравномерно представлены соответствующие системы иннервации — адренергическая, холинергическая, серотонинергическая и др. Следовательно, при совместном одновременном действии медиаторных веществ будут возбуждаться несколько рецепторных групп. При этом важное значение приобретают число возбужденных рецепторов, способность медиаторного вещества проникать до гладкомышечных клеток артерий и возбуждать их, активность ферментных систем, расщепляющих медиаторы, а также их способность стимулировать выделение эндогенных вазоактивных веществ.

A. Ya. Sklyarov

## CHARACTERISTIC OF MEDIA- ON DYNAMICS OF OXYGEN MEMBRANE OF THE RAT STO-

The studies on rats were carried out on the membrane of the stomach under the influence of histamine, prostaglandin E<sub>2</sub>, and acetylcholine, and were arranged as follows (from nin, acetylcholine, prostaglandin E<sub>2</sub>, and acetylcholine). The duration of the action — PGE<sub>2</sub>, acetylcholine. Under the joint action of the two substances with acetylcholine the effects can be observed.

Medical Institute, Ministry of Public Health of the Ukraine, Lvov

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гордій С. К. Окисно-відновлюючі процеси у секреторних мікроциркуляційах сечовидо-вивітрювального тракту // Секреторна функція та її механізми. С. 12—16.
- Даринський Ю. А., Пуговка. Механізми регуляції тонусу сечовидо-вивітрювального тракту // Усп. фізіол. наук. — 1989. — № 1. — С. 106—115.
- Климов П. К. Пурінергічні і пентідергічні нерви // Фундаментальні проблеми фізіології. — 1984. — № 1. — С. 106—115.
- Коваленко Е. А., Березовський В. А. Вплив кислорода в організмі. — 1984. — № 1. — С. 106—115.
- Ноздрачев А. Д. Адренергічні і пентідергічні нерви // Журн. ССР. — 1984. — № 1. — С. 106—115.
- Панасюк Е. Н., Скляров А. Я. Вплив медіаторів на секреторну функцію жовчного залози // Усп. фізіол. наук. — 1982. — № 1. — С. 106—115.
- Скляров А. Я. Вплив ацетилхоліну на тонус сечовидо-вивітрювального тракту // Журн. ССР. — 1982. — № 1. — С. 106—115.
- Скляров А. Я. Вплив медіаторів на тонус сечовидо-вивітрювального тракту // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — 1982. — С. 106—115.
- Ткаченко Б. І. Куприянова О. В. Вплив медіаторів на тонус сечовидо-вивітрювального тракту // Усп. фізіол. наук. — 1982. — № 1. — С. 106—115.
- Burnstock G. Physiology of the nervous system. — S. R. Bloom, I. M. Polak. — 1981. — P. 482—486.
- Burnstock G., Cocks T., Kasai K. Receptors from nonadrenergic, noncholinergic neurons in the rat rectum. — 1978. — N 48. — P. 145—149.
- Tepperman B. L., Jacobson A. R. Receptors for adrenergic and cholinergic transmitters in the rat rectum. — Rev. Physiol. — 1982. — 44. — P. 145—149.
- Tsai B. S., Kessler L. K., Burnstock G. Prostaglandin receptors in the rat rectum. — Prostaglandins. — 1982. — 23. — P. 145—149.

Львов. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения Украины

при совместном действии АХ и  
линии НА, АХ оказывает мо-

(см. рисунок, б, VIII) прояв-  
ляющиеся параметры кривой  
действия понизилась на 60%, и в  
влиянию АХ. В тоже время  
окрашении периода понижения  
 $pO_2$  на 30-й минуте исследо-

ПГЕ<sub>2</sub>  $pO_2$  снизилось на 75 %  
по сравнению с результатом  
последней кривой  $pO_2$  больше  
АХ, однако отличалась от нее  
исходному значению, что было

влияние медиаторных веществ  
процессы доминирования и моду-

ществ на  $pO_2$  в тканях, в ча-  
щедостаточно ясен. Несмотря  
на активность тканей, эта же  
ным индикатором состояния  
икроциркуляторного русла  
кения является тот факт, что  
 $pO_2$  начинает изменяться спустя  
ак выраженные изменения ме-  
ходят значительно позже [1];  
тва вызывает односторонне-  
и продолжительности эффек-  
тистичной оболочки желудка для  
ий во время выраженного  
ее — зависит от состояния ка-  
образом, можно полагать, что  
е тонуса сосудов.

$pO_2$  при действии медиаторных  
частью их влияния на сосуды  
ное действие, вероятно, обус-  
ществует с эндотелиоцитами  
ом эффекте в реакции прини-  
терий.

ГЕ<sub>2</sub> и АТФ на сосудистый то-  
зием с соответствующими ре-  
протониновыми рецепторами,  
и  $\beta$ -адренорецепторами, пури-  
нами ПГЕ<sub>2</sub> [2, 9, 13]. Кроме  
редставлены соответствующие  
олинергическая, серотонинер-  
гичного одновременном действии  
ться несколько рецепторных  
бретают число возбужденных  
щества проникать до гладко-  
их, активность ферментных  
ке их способность стимулиро-  
веществ.

A. Ya. Sklyarov

### CHARACTERISTIC OF MEDIATOR SUBSTANCES' EFFECT ON DYNAMICS OF OXYGEN TENSION IN THE MUCOUS MEMBRANE OF THE RAT STOMACH

The studies on rats were carried out to determine dynamics of  $pO_2$  in the mucous membrane of the stomach under the effect of acetylcholine, norepinephrine, serotonin, histamine, prostaglandin E<sub>2</sub> and ATP. As to the changes in  $pO_2$  the mediator substances were arranged as follows (from more intensive effect to less pronounced one): serotonin, acetylcholine, prostaglandin E<sub>2</sub>, norepinephrine, histamine and ATP. As to the duration of the action — PGE<sub>2</sub>, acetylcholine, serotonin, norepinephrine, ATP and histamine. Under the joint action of the mediator substances (serotonin, norepinephrine, histamine) with acetylcholine the effects of domination and modulation of acetylcholine effect are found.

Medical Institute, Ministry of Public Health  
of the Ukraine, Lvov

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гордій С. К. Окисно-відновний потенціал як мірка якісної оцінки інтенсивності окисних процесів у секреторних тканинах // Нейрогуморальна регуляція клітинних механізмів секреторного процесу. — Львів: Вищ. шк., 1975. — Сер. Біологія, вип. 9. — С. 12—16.
2. Даринський Ю. А., Пуговкин А. П., Теплов С. И. Современные представления о механизмах сосудодвигательных цервов и их роли в регуляции сосудистого тонуса // Усп. физiol. наук. — 1989. — 20. — С. 27—41.
3. Климою П. К. Пуринергические (Р-тип, неадренергические, нехолинергические) пептидергические нервы // Физiol. журн. СССР. — 1984. — 70, № 5. — С. 641—648.
4. Коваленко Е. А., Березовский В. А., Эпштейн Н. М. Поляграфическое определение кислорода в организме. — М.: Медицина, 1975. — 231 с.
5. Ноздрачев А. Д. Адренергические, холинергические, серотонинергические, пуринергические и пептидергические нейроны метасимпатической нервной системы // Физiol. журн. СССР, 1984. — 70, № 5. — С. 649—658.
6. Панаюк Е. Н., Скларов А. Я. Влияние некоторых биологически активных веществ на секреторную функцию желудка и его кровоснабжение // Физiol. журн. — 1987. — 33, № 1. — С. 106—115.
7. Скларов А. Я. Влияние ацетилхолина на секреторную функцию желудка // Физiol. журн. СССР. — 1982. — 63, № 1. — С. 90—99.
8. Скларов А. Я. Влияние медиаторных веществ на секреторную функцию и сосуды желудка : Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Львов, 1983. — 16 с.
9. Ткаченко Б. И., Куприянов В. В., Орлов Р. С. и др. Физиология кровеносных сосудов // Усп. физiol. наук. — 1989. — 20. — С. 3—26.
10. Burnstock G. Physiology of gastrointestinal nerves // Gut Hormones / Ed. by S. R. Bloom, I. M. Polak. — 2 nd. Edition. — Edinburgh, Melbourne, New York, 1981. — P. 482—486.
11. Burnstock G., Cocks T., Kasakov L., Wong H. K. Direct evidence for release of ATP from nonadrenergic, noncholinergic («purinergic») nerves // Eur. J. Pharmacol. — 1978. — N 48. — P. 145—149.
12. Tepperman B. L., Jacobson E. D. Measurement of tastrointestinal blood Flow // Ann. rev. Physiol. — 1982. — 44. — P. 71—82.
13. Tsai B. S., Kessler L. K., Schoenhard G. et al. Demonstration of specific E-type prostaglandin receptors using enriched preparation of canine parietal cells and <sup>3</sup>H misoprostol free acid // Amer. J. Med. — 1987. — 27, N 83 (IA). — P. 9—14.

Львов. мед. ин-т  
М-ва здравоохранения Украины

Материал поступил  
в редакцию 16.06.90

## Динамика включения $[^3\text{H}]$ -холестерина в ткани печени и аорты морских свинок при длительном введении этанола

У морських свинок досліджували вплив введення етанолу протягом 3 міс на динаміку включення  $[^3\text{H}]$ -холестерину у тканини печінки та аорти. Виявили, що питома радіоактивність контрольних тварин лінійно підвищувалася впродовж 24 год у сироватці крові. Етанол викликав її зменшення порівняно з контролем лише через 0,5 год після введення метки. Оновлення холестерину в печінці не змінювалося при тривалій дії етанолу. В аорті ефект етанолу характеризувався зменшенням питомої радіоактивності  $[^3\text{H}]$ -холестерину через 0,5 год після його введення, однак при цьому підвищувалося значення відношення радіоактивності аорти до радіоактивності сироватки крові. Через добу після введення міченого холестерину алькоголізованім тваринам спостерігалася нижча порівняно з контролем радіоактивність, розрахована на 1 мг холестерину, одиницю маси тканини і віднесена до радіоактивності сироватки крові.

### Введение

Изучение влияния этанола на распределение холестерина в организме человека и животных характеризуется в настоящее время большой актуальностью. Многочисленные данные убеждают в том, что алкоголь вызывает существенные нарушения функций сердечно-сосудистой системы [2, 5]. Значительное место в патологии сердца и сосудов занимают холестериноз и холестеринемия, поскольку они тесно связаны с развитием атеросклероза. Между тем механизмы действия этанола на течение атеросклероза остаются неизвестными. Получены данные, на основании которых можно судить и о положительном, и об отрицательном влиянии хронического действия алкоголя на атерогенез [3, 4]. Для выяснения вопроса, как же влияет алкоголь на организм, необходимо исследование интенсивности и скорости обновления холестерина в животном организме вообще и в стенке артериальных сосудов, в частности.

Цель нашей работы заключалась в изучении динамики включения  $[^3\text{H}]$ -холестерина в ткани печени и аорты при длительном введении этанола.

### Методика

Подопытными животными служили 48 самцов морских свинок 6—8-месячного возраста массой 400—500 г. В течение 3 мес 28 из них получали 30 %-ный раствор этанола (4 г/кг). Этanol вводили вертикально удерживаемым животным по одной капле рег ос с помощью шприца и насадки из полихлорвиниловой трубы. В качестве контрольных животных использовали 20 морских свинок, которые находились в условиях лабораторного вивария вместе с подопытными и получали рацион, равнозначный в качественном и количественном отношении рациону подопытных.

Сыворотку крови собирали после центрифугирования крови при 2 000 мин<sup>-1</sup> в течение 15 мин при 4 °C. Печень и аорту перфузировали охлажденным физиологическим раствором и гомогенизировали. Гомогенат обрабатывали при кратковременном кипячении смесью спирт—эфир (3:1), охлаждали и фильтровали. Экстракт выпаривали, и полу-

© Г. Х. Божко, В. С. Чурсина, П. В. Волошин, 1991

ченный осадок растворяли для определения концентрации раствора 4 мл вносили в остатку добавляли меченый  $[^3\text{H}]$ -холестерин («14 МБк на 1 мг холестерина и 8 МБк на 100 г массы живого холестерина в исследуемом») 24 ч после введения метки. Мы исследовали по 5 контрольных групп с помощью счетчика Бета-1 определения радиоактивности  $[^3\text{H}]$ , которую выработанную на миллиграмм сухого анализа проводили с использованием

### Результаты и их обсуждение

Как видно из результатов, мы исследовали 5 контрольных животных на равномерно увеличивающиеся от времени исследования с данными литературы после разовой нагрузки на кровь также неуклонно близкому к линейному. Течение концентрации холестерина зависит от стороны

В условиях длительной значения удельной радиоактивности после его введения животных начальный период исследование радиоактивности по сравнению (в терминах статистической стимуляции этанолом поглощением его введения. Следует в печень в этот период возрастало статистически достоверно

Ранее было сделано, что этанолом способствует разнобоям, наблюдалась наибольшая активность в мозгу, почках и сердце, печени не было таких четких этанола. Однако в случае животных этанола на этом уровне увеличивалась и соотношение, а в дальнейшем приводило к изолированному влиянию [1].

Результаты, представленные радиоактивностью  $[^3\text{H}]$ -холестерина по сравнению с таковыми, изменились. При этом не в печени (таблица). Следует отметить, что в работе с данными литературы при хроническом введении этанола в печень лишь при условии, что этанол на печень по сравнению с сердце может быть связано с принадлежащей центральной причине даже в условиях наблюдается равновесие между

введення етанолу протягом стерину у тканини печінки та існує контрольних тварин лінійоватці крові. Етанол викликає через 0,5 год після введення не змінювалося при тривалій характеризувався зменшенням піщ через 0,5 год після його введення відношенням радіоактивності крові. Через добу після лізованням тваринам спостерідають активність, розрахована на і віднесена до радіоактивно-

ене холестерина в організмі в настійче время великої убеждають в том, что алкогольний сердечно-сосудистий токсикоз сердца и сосудів за-  
поскольку они тесно связаны механизмы действия этианола известными. Получены данные, положительном, и об отрица-  
алкоголя на атерогенез [3, 4].  
алкоголь на организм, необходимости обновления холестери-  
енке артериальных сосудов, в

изучении динамики включе-  
арти при длительном введе-

амцов морских свинок 6.—  
В течение 3 мес 28 из них г/кг). Этианол вводили верти-  
кой капле рег ос с помощью  
трубки. В качестве конт-  
рских свинок, которые находи-  
вместе с подопытными и по-  
ним и количественном отно-

штифтування крові при  
ечень и аорту перфузировали  
и гомогенизировали. Гомо-  
м кипячении смесь спирт—  
кстракт выпаривали, и полу-

ченный осадок растворяли в хлороформе. Часть раствора использовали для определения концентрации холестерина [1]. Из оставшейся части раствора 4 мл вносили в счетные фляконы, выпаривали и к сухому остатку добавляли толуоловый сцинтиллятор. Неопределенное метченый [ $^3\text{H}$ ]-холестерин («Изотоп», СССР), удельной активностью 14 МБк на 1 мг холестерина, вводили внутрибрюшинно из расчета 8 МБк на 100 г массы животного. Радиоактивность и концентрацию холестерина в исследуемых образцах регистрировали через 0,5; 2; 6; 24 ч после введения метки. В каждый из указанных периодов времени исследовали по 5 контрольных и 7 подопытных животных. С помощью счетчика Бета-1 определяли удельную частоту распада радионуклида [ $^3\text{H}$ ], которую выражали числом импульсов излучения за минуту на миллиграмм сухого холестерина ( $\text{мин}^{-1}/\text{мг}$ ). Статистический анализ проводили с использованием критерия  $t$  Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из результатов, представленных на рис. 1, в сыворотке крови контрольных животных удельная радиоактивность [ $^3\text{H}$ ]-холестерина равномерно увеличивалась в течение суток. Зависимость ее изменения от времени исследования была практически линейной. Это согласуется с данными литературы, которые свидетельствуют, что у крыльев после разовой нагрузки холестерином его концентрация в сыворотке крови также неуклонно возрастала в течение суток по закону, близкому к линейному. Только после 24 ч кривая, описывающая изменение концентрации холестерина от времени, отклонялась от линейной зависимости в сторону насыщения [9].

В условиях длительной интоксикации этианолом в сыворотке крови значения удельной радиоактивности [ $^3\text{H}$ ]-холестерина, начиная с 2 ч после его введения животным, не отличались от контрольных. Лишь в начальный период исследования (0,5 ч) наблюдалось снижение удельной радиоактивности по сравнению с контролем — тенденция к уменьшению (в терминах статистики). Это может указывать на некоторую стимуляцию этианолом поглощения холестерина тканями при хроническом его введении. Следует отметить, что включение [ $^3\text{H}$ ]-холестерина в печень в этот период возрастало на 34 %, хотя это изменение не достигало статистически достоверных значений.

Ранее было сделано заключение, что хроническая интоксикация этианолом способствует развитию холестериноза [2]. В этих условиях наблюдается наиболее отчетливое увеличение содержания холестерина в мозгу, почках и сердце и замедляется его обновление [1]. В ткани печени не было таких четких изменений при изолированном введении этианола. Однако в случае добавления холестерина в пищу и введении животным этианола на этом фоне в течение 60 сут количество холестерина увеличивалось и соответствовало сумме эффектов обоих факторов, а в дальнейшем прирост холестерина даже превышал эффекты изолированного влияния [1].

Результаты, представленные на рис. 1, свидетельствуют, что удельная радиоактивность [ $^3\text{H}$ ]-холестерина в печени подопытных животных по сравнению с таковым в печени контрольных значительно не изменялась. При этом не изменялась и концентрация холестерина в печени (таблица). Сопоставление результатов, полученных в этой работе, с данными литературы дает основание предположить, что этианол при хроническом введении усиливает накопление холестерина в печени лишь при условии избытка его в пище. Это отличие в действии этианола на печень по сравнению с такими органами как мозг, почки и сердце может быть связано с тем обстоятельством, что гепатоцитам принадлежит центральная роль в метаболизме холестерина. По этой причине даже в условиях резко нарастающей гиперхолестеринемии наблюдается равновесие между концентрацией холестерина в сыво-

ротке крови и печени [1]. Не удивительно поэтому, что такое равновесие сохранялось в промежутке времени между 2 и 24 ч при введении меченого [ $^3\text{H}$ ] холестерина у контрольных и хронически алкоголизированных животных. Об этом свидетельствует, как видно из рис. 2, неизменность значения отношения удельной частоты распада радионуклида в печени к таковой в сыворотке крови; экспериментальные

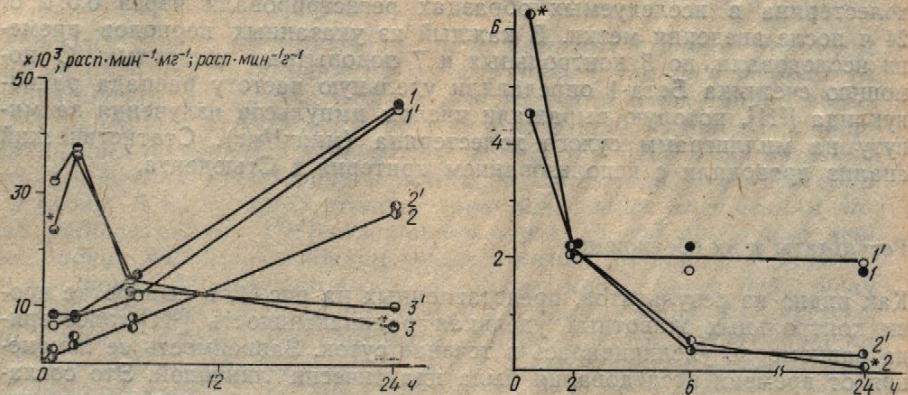


Рис. 1. Динамика удельной радиоактивности  $[^3\text{H}]\text{-холестерина}$  в ткани печени (1,  $\text{мин}^{-1}/\text{мг холестерина}$ ), сыворотки крови (2,  $\text{мин}^{-1}/\text{мг холестерина}$ ) и ткани аорты (3,  $\text{мин}^{-1}/\text{г ткани}$ ) при хроническом введении этанола. Здесь и на рис. 2 цифры со штрихом обозначают контроль; звездочка — точку статистически значимого изменения показателя по сравнению с контролем.

Рис. 2. Отношение значений удельной радиоактивности  $[^3\text{H}]$ -холестерина в ткани печени (1) и в ткани аорты (2) к значению удельной частоты распада радионуклида в сыворотке крови (по вертикали) в разное время после введения  $[^3\text{H}]$ -холестерина.

точки хорошо укладывались на прямую, параллельную горизонтальной оси ординат.

Отсутствие признаков влияния этанола на обновление холестерина в печени после алкоголизации в течение 3 мес может быть связано с развитием адаптационных механизмов. На это указывают данные о повышенном уровне синтеза холестерина в печени при острой алкогольной интоксикации [10]. Было показано, что через 30 сут интоксикации этанолом концентрация холестерина несколько возрастила, после чего наблюдалась тенденция к ее восстановлению [7]. Различное влияние этанола на холестерин печени может быть обусловлено генетически детерминированными особенностями липидного обмена [12].

Зависимость от времени изменения удельной радиоактивности  $[^3\text{H}]$ -холестерина в аорте существенно отличалась от временной зависимости этого показателя в печени и сыворотке крови (см. рис. 1). Уже через 2 ч после введения меченого холестерина в ткани сосуда наблюдалось максимальное значение этого показателя. Малочисленность экспериментальных данных в настоящее время не позволяет однозначно судить о скорости обновления холестерина в сосудистой стенке. Комплекс вопросов, связанных с этой проблемой, подлежит дальнейшему изучению. Известно, что в кровяном русле холестерин содержится не в свободном, а в связанном состоянии, входя в состав липопротеинов. Холестерин не метаболизируется в стенке аорты, однако вследствие высокого сродства липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности к гликозаминогликанам, основному веществу интимы, легко создаются условия для накопления холестерина в артериальной стенке [6]. Значительную роль в перераспределении холестерина между липопротеинами и стенкой артериального сосуда играют физико-химические процессы, основное место в которых занимает диффузия при столкновении частиц со стенкой сосуда.

## Концентрация холестерина и ее изменение после вакцинации

Условие опыта	Сырье
Контроль	Чеснок
Этанол	Чеснок
Контроль	Чеснок
Этанол	Чеснок
Контроль	Чеснок
Этанол	Чеснок

\* Изменение статистических групп животных по сравнению с общим периодом наблюдения.

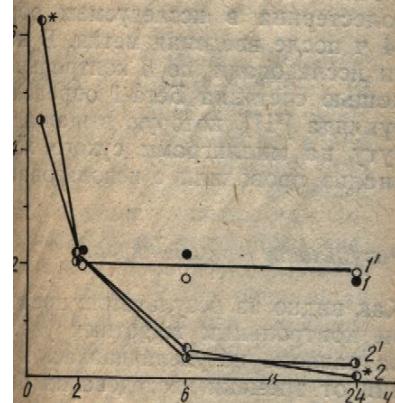
[8]. Этот процесс протеины свободно диффу-

У животных, подвергнутых радиоактивному введению, наблюдался период временного снижения концентрации радионуклида в аорте на протяжении суток. Одновременно с этим наблюдалось снижение концентрации радионуклида в тканях печени и почек. Видимо, это связано с тем, что радионуклид, попадая в кровь из почек, выводится из организма с мочой.

Известно, что корри-  
Поэтому за 18 ч до вв-  
ные лишались пищи. М-  
бания концентрации хо-  
голоданием, период ко-  
24-часовой экспозиции  
концентрационных изме-  
обновление холестерина  
считывали на единицу  
рольной группы живот-  
же через 0,5 и 24 ч.

Как видно из рис. аорте (в отличие от пе холестерином сыворотк ных животных, о чём

льно поэтому, что такое равновесие между 2 и 24 ч при введении липидов и хронически алкоголизированных животных, как видно из рис. 2, не имеет характера распада радионуклида крови; экспериментальные



[ $^3\text{H}$ ]-холестерина в ткани печени (1,  $\text{cp}/\text{mg}$  холестерина) и ткани аорты этанола. Здесь же на рис. 2 цифры со статистически значимого изменения радиоактивности [ $^3\text{H}$ ]-холестерина в ткани печени частоты распада радионуклида в ткани аорты после введения [ $^3\text{H}$ ]-холестерина.

ю, параллельную горизонтальную линии на обновление холестерина 3 мес может быть связано. На это указывают данные о том, что через 30 сут интоксикации несколько возрастила, постепенно становясь [7]. Различное может быть обусловлено генетиками липидного обмена [12]. Удельная радиоактивность отличалась от временной зависимости сыворотки крови (см. рис. 1). Уровень холестерина в ткани сосудистого показателя. Малочисленность имеющее время не позволяет решить холестерина в сосудистой системе этой проблемой, подлежащей кровяном русле холестерином состоянию, входя в составируются в стенке аорты, однородных низкой плотности и с гликозаминогликанами, основные условия для накопления холестерина роль в перераспределении и стенкой артериального просвета, основное место в которых частицы со стенкой сосуда

Концентрация холестерина в условиях интоксикации этанолом и ее изменение после введения [ $^3\text{H}$ ]-холестерина ( $M \pm m$ ),  $\text{mg}/\text{г}$

Условие опыта	Сыворотка крови	Печень	Аорта
Через 0,5 ч после введения метки			
Контроль	$0,31 \pm 0,03$	$4,80 \pm 0,4$	$3,71 \pm 0,2$
Этанол	$0,43 \pm 0,03$	$5,71 \pm 0,5$	$3,13 \pm 0,2^{***}$
Через 24 ч после введения метки			
Контроль	$0,28 \pm 0,02$	$4,92 \pm 0,3$	$5,29 \pm 0,4^{**}$
Этанол	$0,27 \pm 0,02$	$5,41 \pm 0,4$	$6,90 \pm 0,4^{**}$
За все периоды			
Контроль	$0,33 \pm 0,03$	$4,92 \pm 0,4$	$4,41 \pm 0,3$
Этанол	$0,35 \pm 0,03$	$5,21 \pm 0,4$	$4,82 \pm 0,3$

\* Изменение статистически значимо при сравнении подопытных и контрольных групп животных; \*\* то же у контрольных и подопытных групп животных по сравнению с периодом 0,5 ч; \*\*\* то же по сравнению со всем периодом наблюдений.

[8]. Этот процесс протекает с высокой скоростью, поскольку липопротеины свободно диффундируют через слой сосудистой стенки [11].

У животных, подвергавшихся хронической интоксикации этанолом, удельная радиоактивность [ $^3\text{H}$ ]-холестерина аорты через 0,5 ч после его введения была ниже, чем у животных контрольной группы. Далее, наблюдался период времени, когда значения этого показателя восстанавливались и не отличались от его значений у животных контрольной группы. Однако через сутки удельная частота распада в аорте снова уменьшалась. На основании этих результатов следовало бы сделать заключение о том, что этанол задерживает включение холестерина в ткань аорты и способствует его выведению. Однако интерпретация осложняется тем, что изменяется концентрация холестерина в аорте на протяжении суток. Средние значения концентрации холестерина в аорте, как и в других исследованных образцах (сыворотке крови, печени), в течение экспериментов с меткой не различались у контрольных и подопытных морских свинок. Однако к 24 ч концентрация холестерина в аорте животных, которые получали этанол, составляла 220 % по сравнению с получасовым периодом и была статистически значимо выше средних значений этого показателя за все периоды наблюдения (см. таблицу). Надо полагать, что эти изменения непосредственно не связаны с действием этанола, поскольку подобный эффект наблюдался и у контрольных животных. Концентрация холестерина в аорте за период времени между 0,5 и 24 ч у них также увеличивалась, хотя и менее значительно, чем у подопытных животных (на 45 %).

Известно, что кормление вызывает отчетливую гиперлипидемию. Поэтому за 18 ч до введения холестерина экспериментальные животные лишались пищи. Можно предположить, таким образом, что колебания концентрации холестерина в аорте связаны с кратковременным голоданием, период которого был наибольшим у группы животных с 24-часовой экспозицией [ $^3\text{H}$ ]-холестерина. Чтобы уменьшить вклад концентрационных изменений при характеристике влияния этанола на обновление холестерина в аорте, радиоактивность радионуклида рассчитывали на единицу массы ткани. Значение этого параметра у контрольной группы животных, так же как и у подопытной, оказалось ниже через 0,5 и 24 ч.

Как видно из рис. 2, в исследованном временном интервале в аорте (в отличие от печени) равновесия между холестерином ткани и холестерином сыворотки крови нет ни у контрольных, ни у подопытных животных, о чем свидетельствует отчетливое снижение относи-