1-2/97

ISSN 0201-8489

Фізіологічний журнал

ТОМ 43 № 1-2 1997

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

В.Ф.САГАЧ
(головний редактор)
О.О.МОЙБЕНКО
(заст. головного редактора)
І.М.АЛЕКСЄЄВА
Ю.В.БИЦЬ
Г.М.БУТЕНКО
П.Г.КОСТЮК
О.Г.РЕЗНІКОВ
М.М.СЕРЕДЕНКО
П.М.СЄРКОВ
В.М.СТОРОЖУК
В.В.ФРОЛЬКІС
В.О.ЦИБЕНКО
М.Ф.ШУБА

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.Ф.САГАЧ
(голова)
В.А.БЕРЕЗОВСЬКИЙ
Н.В.БРАТУСЬ
Ф.П.ВЕДЯЄВ
М.І.ГУРЕВИЧ
Б.Є.ЄСИПЕНКО
М.В.ІЛЬЧЕВИЧ
В.М.КАЗАКОВ
Р.Ф.МАКУЛЬКІН
О.О.НАВАКАТИКЯН
Є.М.ПАНАСЮК
П.М.СЄРКОВ
М.Д.ТРОНЬКО
С.Б.ФРАНЦУЗОВА
Г.А.ХАСАБОВ
А.І.ХОМАЗЮК

Науковий редактор П.М.СЄРКОВ

Відповідальний секретар редакції В.В.ВОЙТЕНКО

Редактор Л.В.ЛИТВИН

Оригінал-макет виготовлений у редакції журналу Н.В.ЗАГОРОДНЬОЮ

Адреса редакції: 252024 Київ 24, вул. Богомольця, 4
Телефон: 293-07-45

[redacted]

т 70x108/16. Папір друк. № 2. Гарнітура Таймс. Друк
л.-вид. арк. 11,53. Умов.фарбовідб. 11,5. Замовлення №

№ 169 від 27.10.93 р.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ

ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

ФІЗІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

том 43 №1–2 1997

Науково-теоретичний журнал • Заснований у січні 1955 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

ЗМІСТ

МОЙБЕНКО О.О., САГАЧ В.Ф., ШАПОВАЛ Л.М., СОЛОВЙОВ А.І., БАЗІЛЮК О.В., ЖУКОВА А.В., ТКАЧЕНКО М.М., МАРЧЕНКО С.М. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця 3

ЛУКОШКО С.О., КОВАЛЬЧУК Т.О., РИБАЛЬЧЕНКО В.К. Вплив диметилетаноламіну на сумаційну здатність центральної нервової системи та працездатність тварин у хронічному експерименті 19

СЛАВЕТНА О.В., ХОДОРОВСЬКИЙ І.Г., ЯСІНСЬКИЙ В.І. Аналіз сезонних відмінностей в реакції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на світловий режим утримання тварин після зруйнування латерального ядра перегородки мозку 23

ШЕВЕРЬОВА В.М. Нейрофізіологічні ефекти β-блокатора обзидану за умов моделювання емоційного стресу 31

ПЄШКОВА Л.В. Роль іонів калію та хлору в газотранспортній функції еритроцитів . . 40

АКОПЯН Н.С., БАКЛАВАДЖЯН О.Г., САРКИСЯН Н.В. Влияние лимбической коры и гипоталамуса на импульсную активность бульбарных дыхательных нейронов и на дыхание в условиях гипоксии 50

ТКАЧЕНКО М.М. Скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів за умов гіперхолестеринемії та змін функціональної активності ендотелію 57

МИШУНІНА Т.М., БОЛЬШОВА О.В., САМСОН О.Я., КОНОНЕНКО В.Я. Зміни вмісту гама-аміномасляної кислоти в крові дітей з захворюваннями щитовидної залози 64

НЕЩЕРЕТ О.П., ШЕПЕЛЕНКО І.В., ОХРІМЕНКО Н.В., ГОНЧАР І.В., ХОМАЗЮК А.І. Зміни кровообігу при гострій ішемії міокарда у собак з експериментальним цукровим діабетом 70

ЛІПШИЦЬ Р.У., ЗВЯГІНЦЕВА Т.В. Міжклітинні взаємодії у процесі загоювання експериментальної шкірної рани 78

КЛИМЕНКО М.О., ПАВЛОВА О.О. Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення 83

КУЗІВ О.Є. Вплив повного голоду на структурно-функціональну організацію білої пульпи селезінки у щурів 89

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 1997

Інститут фізіології ім. А. А. Богомольця АН УРСР БІБЛІОТЕКА

МАСЮК А.І., КАПРАЛОВ О.О., ДОВГОВА О.М. Секреція жовчі та транскрипційна активність ядер клітин печінки щурів при дії жовчних кислот 101
ФЕДОРОВСЬКА О.О., НАЗАРЧУК Л.В., МИРОНЕНКО В.І., МЕЛЬНИК О.А. Антидифтерійний імунітет донороздатного населення 109
ТАРАСЕНКО Л.М., НЕПОРАДА К.С., СКРИПНИК І.М., КЛУША В.Є. Типологічні особливості стресової активації перекисного окислення ліпідів та їх корекція тимопентином 113
ШАПОВАЛОВА В.О., ЧЕРНИХ В.П. Фізіологічні властивості дії нового анальгетичного і жарознижувального препарату 117
БУЛЬБА А.Я., БУЛЬБА В.Г., МАКОГОН П.М., ПОПОВИЧ І.Л., БЕЛЗ В.П., САРАНЧА С.М. Фармакологічна модуляція холецистокінетичної дії води «Нафтуся» 122

Хроніка

Пам'яті Кирила Олександровича Іванова-Муромського 129

Указом президента України від 11 грудня 1996 р. за цикл наукових праць «Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця» присуджена Державна премія України в галузі науки і техніки 1996 року співробітникам Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України **Мойбенку О.О., Сагачу В.Ф., Шаповал Л.М., Соловйову А.І., Базілюк О.В., Марченку С.М., Жуковій А.В., Ткаченку М.М.**

Щиро вітаємо авторський колектив з високою відзнакою!

УДК 612.13:612.73:612:181:612.828

О.О.Мойбенко, В.Ф.Сагач, Л.М.Шаповал, А.І.Соловйов, О.В.Базілюк, А.В.Жукова, М.М.Ткаченко, С.М.Марченко

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІЮ ТА БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ В РЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ І ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЯ

Рассматривается роль эндотелия и биологически активных веществ эндотелиального происхождения в центральной и местной регуляции кровообращения. Обсуждаются молекулярные и клеточные механизмы активации эндотелийзависимых реакций различного функционального значения, состояние эндотелиальных реакций в развитии и компенсации патологических процессов в сердечно-сосудистой системе.

Відкриття ключової ролі ендотелію в регуляції кровообігу, судинного тонусу та серцевої діяльності, без сумніву, є найбільш визначним досягненням фізіологічної науки другої половини нашого сторіччя. Воно дозволило не лише виявити сполуки, що синтезуються ендотелієм, але й з'ясувати їх визначну роль у регуляції інших систем організму, що докорінно змінило наші уявлення про регуляцію багатьох життєвих процесів і механізми розвитку чисельних захворювань. На початку наших досліджень у 1985 р. було з'ясовано, що ряд фізіологічно активних речовин (ацетилхолін, брадикінін, АТФ, субстанція Р, кальцієвий йонофор А23187 тощо) реалізують свій вазодилататорний вплив лише при збереженні внутрішнього шару судин - ендотелію [36-38]. Для забезпечення цих реакцій ендотелій синтезує та виділяє так званий ендотеліальний розслаблюючий фактор (ЕРФ). Пізніше встановлено його природу та механізм дії. Виявилося, що цей фактор, ідентифікований як оксид азоту (NO), синтезується з амінокислоти L-аргініну за участю Ca^{2+}- та кальмодулінзалежного ферменту NO-синтетази [40, 51, 60, 61]. З'ясовано, що NO-індукований релаксуючий ефект пов'язаний з підвищенням концентрації внутрішньоклітинної цГМФ [45, 50]. За сучасними даними, NO розглядають як один з головних факторів регуляції кровообігу [49, 50].

Інформація щодо існування інших факторів ендотеліальної природи на початковій стадії наших досліджень була малочисельна та суперечлива. Але згодом з'ясували, що ендотеліальні клітини синтезують субстанції не тільки дилататорної, але і констрикторної природи. У 1988 р. встановлено, що ендотеліоцити синтезують один з найсильніших вазоконстрикторних агентів - пептид ендотелін [70], який істотно впливає на судинний тонус і серцеву діяльність [63]. Завдяки динамічній рівновазі («балансу») між ендотеліальними факторами різного знаку дії зберігається оптимальний рівень судинного тонусу. Порушення цього балансу призводить до розвитку вазоспастичних станів, що мають місце, наприклад при артеріальній гіпертензії, спазму мозкових і коронарних артерій, гіпоксії. В цьому плані особливу увагу привертають констрикторні фактори ендотеліального походження. Серед потенційних ендогенних медіаторів вазоспазму найбільш відомий високоактивний фосфоліпід, який утворюється в ендотеліоцитах з фосфатидилхоліну під впливом фосфоліпази А2 та ацетилтранферази - фактор активації тромбоцитів (ФАТ), ідентифікований як 1-алкіл-2-ацетил-гліцеро-3-фосфохолін. Оскільки синтез ФАТ є Ca^{2+}-залежним, то будь-який процес або фактор, що викликає мобілізацію внутрішньоклітинного Ca^{2+}, може активувати синтез і вивільнення ФАТ ендотеліоцитами.

З'ясувалося також, що NO синтезується та вивільнюється нейронами головного мозку [39]. Більше того, у нейронах різних рівнів центральної нервової системи є фермент його синтезу, NO-синтеза. Тому ми вважали правомірною гіпотезу про можливість участі цього фактора в діяльності нервових структур довгастого мозку, які беруть участь у регуляції системи кровообігу.

Важливе значення має вивчення функціональних і структурних ушкоджень ендотелію, характерних для патології серця, та пошук засобів їх корекції.

В Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України протягом 1985 - 1995 рр. провадилися комплексні дослідження ролі ендотелію та речовин ендотеліального походження в регуляції судинного тонусу та серцевої діяльності при фундаментальних судинних реакціях, супроводжуючих діяльність організму: робочої та реактивної гіперемії, а також розвитку різних патологічних станів серцево-судинної системи: імунних та ішемічних пошкоджень серця і судин, шоках різного походження, атеросклерозної та артеріальної гіпертензії. В циклі оригінальних наукових праць наведені також результати комплексних функціональних електрофізіологічних і морфологічних досліджень механізмів активації ендотеліальних факторів та їх впливів на серцево-судинну систему за фізіологічних і патофізіологічних умов.

Вивчення ролі ендотеліальних механізмів регуляції кровообігу проведено на молекулярному, клітинному, органному та системному рівнях. Досліджено залучення «ендотеліальних» факторів до механізмів центральної нервової регуляції кровообігу та інших функцій організму.

ДОСЛІДЖЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ РОЛІ ЕНДОТЕЛІЮ В ЦЕНТРАЛЬНІЙ ТА МІСЦЕВІЙ РЕГУЛЯЦІЇ КРОВООБІГУ

Роль ендотелію в розвитку фундаментальних судинних реакцій. Проведене комплексне дослідження дозволило встановити роль судинного ендотелію в розвитку реактивної гіперемії на прикладі коронарних і стегнових судин і залежності довжина - сила судинних гладеньком'язових клітин (ГМ) [14, 16]. Реактивна гіперемія - це реакція збільшення кровотоку після його тимчасового припинення, яка притаманна різним ділянкам судин. Встановлено, що реактивна гіперемія значною мірою ендотелійзалежна та зумовлена дією гуморальних факторів, які синтезуються ендотелієм, що підтверджує кореляція ступеня реактивної гіперемії з величиною виділення біологічно активних речовин у кров, яке визначалося за допомогою біологічного тестування за реакцією розслаблення тест-препаратів судинної стінки стегнової артерії на відтікаючу кров. Зменшення виділення біологічно активних речовин дилататорної дії супроводжується зменшенням реактивної гіперемії. Джерелом утворення гуморальних факторів є ендотелій, тому що хімічна деендотелізація та пригнічення їх біосинтезу призводить до істотного зменшення виділення біологічно активних речовин з дилататорною дією в відтікаючу кров і зміни реактивної гіперемії при реперфузії тканин [18, 23, 55, 68]. У той же час інфузія попередника ЕРФ L-аргініну збільшує реактивну гіперемію та реакцію на ендотелійзалежні дилататори. Ефект L-аргініну реалізується лише при збереженому ендотелії. Показано, що діючою гуморальною речовиною у розвитку реактивної гіперемії як у коронарному руслі, так і в системі стегнових судин є ЕРФ - NO [14, 29, 33, 59]. Виявлено зворотну залежність між середнім внутрішньосудинним тиском у період оклюзії та значеннями реактивної гіперемії. Запобігання падінню тиску в період оклюзії призводить до зменшення виділення дилататорних речовин і реактивної гіперемії. Зменшення деформації ендотеліальних клітин димеризованим глутаровим альдегідом виявляє аналогічну дію при збереженні реакції на ацетилхолін, який реалізує свою дію через ендотелій. Встановлено, що запускаючим фактором для біосинтезу та виділення ендотелієм ендотеліального фактора розслаблення - оксиду азоту може бути падіння внутрішньосудинного тиску в період оклюзії [18, 55].

Виявлено, також участь ендотелію за допомогою виділення біологічно активних речовин, яким властива стимулююча дія на скорочення судинних ГМ, у розвитку активних міогенних реакцій судинних ГМ, що мають місце при розтягуванні судинної стінки. Встановлено, що під впливом ендотеліну-1 судинному ГМ треба менше розтягнення, щоб відповісти більшим скороченням [28, 69].

Показано, що фундаментальна судинна реакція - робочої гіперемії в міокарді і в судинному руслі скелетних м'язів є ендотелійзалежною і зумовлена дією NO, що звільнюється ендотеліоцитами при функціональному навантаженні [24, 26, 57]. Цей висновок грунтується на тому, що попередня деендотелізація судин міокарда чи скелетних

м'язів, пригнічення синтезу та звільнення ендотеліоцитами NO істотно зменшувало реакцію робочої гіперемії при ізометричних скороченнях скелетних м'язів і при навантаженні серця об'ємом. Аналогічну дію на розвиток цієї судинної реакції мало попереднє пригнічення ферменту гуанілатциклази, через який реалізується вплив ЕРФ на ГМ судин. Підтвердженням висновку про ключову роль ендотелію і розслаблюючого фактора, який він синтезував, у розвитку робочої гіперемії була стимуляція цієї реакції в м'язах судин і міокарда під впливом введення в організм попередника розслаблюючого фактора - L-аргініну, що стимулює синтез і вивільнення фактора ендотеліоцитами. В той же час показано, що простагландіни, які можуть бути синтезовані ендотеліоцитами, не мають істотного значення в розвитку цієї судинної реакції. Зміна (пригнічення чи стимуляція) функціональної активності ендотеліоцитів позначається на розвитку згаданої судинної реакції. При реперфузії міокарда чи при розвиткові шокової реакції, які супроводжуються порушенням синтетичної функції ендотеліоцитів, реакція робочої гіперемії міокарда суттєво пригнічується [26]. Відсутність повноцінної робочої гіперемії міокарда при його навантаженні призводила до меншого підвищення скоротливої і насосної функцій серця за умов навантаження, тобто до менш ефективної реакції серця на навантаження.

Роль ендотеліальних факторів у центральному нейрогенному контролі функції кровообігу. Незважаючи на те, що перші дані про синтез і вивільнення фактора розслаблення судинної стінки ендотеліальними клітинами датуються другою половиною 80-х років цього сторіччя, нині не викликає сумніву той факт, що цей фактор - оксид азоту - є головним вазодилататором у периферичному кровообігу. Після того, як з'ясувалося, що цей фактор може бути синтезований і вивільнений нейронами головного мозку [39], що ним є NO [40, 49, 51] і що у нейронах різних рівнів центральної нервової системи є фермент синтезу NO з амінокислоти L-аргінін - NO-синтетаза, ми вважали правомірною гіпотезу про можливість залучення цього фактора в діяльності нервових структур мозку, які беруть участь в регуляції системи кровообігу. На основі досліджень, розпочатих у 80-ті роки цього сторіччя, з'ясувалося, що нейрони вентролатерального відділу довгастого мозку відіграють важливу роль у механізмах центрального інтегративного контролю функції кровообігу [35], і порушення в їх активності призводять до таких розладів у діяльності серцево-судинної системи, як синдром раптової серцевої смерті, гіпертензія тощо.

Проведене нами дослідження показало, що NO має важливе значення не лише в регуляції периферичного кровообігу, але й у механізмах центрального нейрогенного контролю серцево-судинної діяльності [34, 62].

Доведено, що мікроін'єкції сполук, які спонтанно вивільнюють NO (нітрогліцерин, нітропрусид натрію), а також фізіологічного попередника його в організмі (амінокислота L-аргінін) у симпатоактивуючі ней-

рони рострaльної частини вентролатерального відділу довгастого мозку (РВЛВ) викликали пригнічення функціональної активності останніх і супроводжувалися послабленням нисхідних симпатоактивуючих впливів на серце та судини, про що свідчило зменшення фонової та рефлекторної імпульсної активності у нирковому (модель вазоконстрикторного нерва) та нижньому серцевому нервах. Після введення нітропрусиду натрію у нейронні структури відмічалося дозозалежне зменшення частоти залпів у периферичних нервах, зменшення амплітуди імпульсів і збільшення періодів міжімпульсного гальмування. Після його введення в нейронні структури, розташовані на рівні виходу корінців 12-ї пари черепномозкових нервів, імпульсна активність у цьому нерві гальмувалася повністю. Її пригнічення призводило до значного зниження артеріального тиску. Зменшення загального периферичного опору судин і скоротливої активності міокарда також було наслідком ін'єкцій NO в структури мозку.

Отримані дані про функціональну асиметрію локалізації кардіальних нейронів, відповідальних за регуляцію хроно- та інотропної функції серця та про гальмування рефлекторних реакцій системи кровообігу після пригнічення нейронів РВЛВ за допомогою NO. Пріоритетними є дані про те, що NO, ін'єкований до симпатогальмівних нейронів каудальної частини вентролатерального відділу довгастого мозку (КВЛВ), внаслідок гальмування функціональної активності останніх, розгальмовує симпатоактивуючі нейрони РВЛВ. Це призводить до посилення нисхідних симпатоактивуючих впливів, орієнтованих на серце і судини, підвищення рівня артеріального тиску та інших показників кардіо- та гемодинаміки. Вплив NO на нейрони РВЛВ і КВЛВ реалізується за рахунок клітинної гуанілатциклази і є цГМФ-залежним. Отримані дані свідчать про те, що оксид азоту відіграє істотну роль у центральній регуляції кровообігу в якості модулятора або трансмітера гальмівної дії. Вперше також отримано дані про те, що Ендотелін-1 (потужний вазоконстрикторний фактор ендотеліального походження) при його введенні до симпатозбудливих і симпатогальмівних нейронів вентролатерального відділу довгастого мозку викликає значні зміни у фоновій та рефлекторній імпульсній активності периферичних нервів, та показників гемо- та кардіодинаміки [27].

Отримані дані свідчать про те, що NO та ендотелін-1, виконують функцію центральних вазодилататора і вазоконстриктора, забезпечуючи оптимальний режим роботи серця та судин.

ДОСЛІДЖЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНИХ І КЛІТИННИХ МЕХАНІЗМІВ АКТИВАЦІЇ ЕНДОТЕЛІЙЗАЛЕЖНИХ РЕАКЦІЙ РІЗНОГО ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ЗНАЧЕННЯ

Електрофізіологічні властивості ендотелію інтактних судин. Дослідження електрофізіологічних властивостей ендотелію звичайно проводяться на культурах ендотелію або ізольованих ен дотеліальних клітинах. Властивості ендотелію за цих умов значно відрізняються від

властивостей інтактного. Щоб вивчити електрофізіологічні властивості ендотелію за умов, близьких до природних, нами було розроблено методику «patch-clamp» реєстрації електричних реакцій в ендотелії інтактних ізольованих судин. Були виконані пріоритетні дослідження з вивчення електрофізіологічних властивостей інтактного ендотелію [41-44]. Виявлено, що ацетилхолін (АЦХ) і ряд інших ендотелійзалежних вазодилататорів викликають в ендотелії інтактної аорти несподівано складні електричні реакції, які в типовому випадку складаються з початкового гіперполяризаційного піку, за яким йде фаза гіперполяризаційного плато і глибока деполяризація. В деяких препаратах спостерігали осциляції мембранного потенціалу великої амплітуди. Вторинним месенджером, що опосередковує всі стадії реакції на АЦХ, є кальцій [43, 44]. Початковий гіперполяризаційний пік пов'язаний з виділенням кальцію з внутрішньоклітинних депо. Наступні фази залежать від входу кальцію із зовнішньоклітинного середовища, який стимулюється спорожненням останніх. Підвищення концентрації внутрішньоклітинного кальцію стимулює калієві канали, які активуються кальцієм, що призводить до гіперполяризації ендотелію і, в свою чергу, збільшує надходження кальцію в ендотелій. Це спричиняє подальше збільшення кальцію в ендотелії і посилює стимулювання кальцій-залежних процесів, таких як синтез NO, ендотеліну та зміну бар'єрних функцій ендотелію. Молекулярний механізм електричної реакції на АЦХ включає в себе активацію фосфоліпази С і синтез 1,4,5-трифосфата. Протеїнкіназа С не бере участі в цій реакції. Реакція на АЦХ розвивається в межах ендотелію, не потребує наявності ГМ і може бути повністю відтворена на ендотелії, ізольованому від глибше розташованих ГМ. Прямі вимірювання кількості внутрішньоклітинного кальцію підтвердили висновки електрофізіологічних досліджень. Знання мембранних і молекулярних механізмів реакцій ендотелію на вазодилататори дозволяє глибше пізнати фізіологічні процеси, що відбуваються в ендотелії і відкриває нові підходи для фармакологічного втручання в функції судин.

Роль факторів ендотеліального походження в регуляції реактивності гладеньких м'язів судин. Дослідження з цієї проблеми розпочаті нами у 1985 році. На той період було з'ясовано, що ендотелій судин може бути джерелом речовин з вазодилататорними властивостями. Інформація щодо існування ендотеліальних факторів іншого знаку дії була малочисельна та суперечлива. В наших дослідженнях на ізольованих препаратах грудної аорти щурів отримані докази того, що ендотелій бере участь у формуванні констрикторної фази реакції попередньо активованих ГМ на зниження рівня їх оксигенації до 30-40 мм рт.ст., і не впливає на її дилататорну фазу [1, 2]. Встановлено також, що ендотелійзалежна гіпоксична констрикторна реакція відтворюється в безкальцієвому середовищі та при блокаді Ca^{2+}-струму, отже вона реалізується за рахунок Са із внутрішньоклітинних депо [1]. Більше того, як виявилося згодом, ця реакція характерна для

багатьох судин артеріального русла (коронарних, легеневих артерій тощо) людини і тварин різних видів (собаки, щури, кролі, свині). Нами отримані експериментальні докази гуморального впливу ендотелію на формування та розвиток констрикторної реакції ГМ при зниженні їх оксигенації. Проаналізовано можливі механізми, за допомогою яких реалізується ця реакція. Маючи на увазі, що при гіпоксії активується ряд мембранних фосфоліпаз, в тому числі і фосфоліпаза А2, виникло припущення, чи не є ЕРФ, що формує констрикторну реакцію, продуктом метаболізму фосфоліпідов. Однак використання інгібіторів синтезу різних ейкозаноїдів (індометацину, кверцетину, гід- рохінону) не усувало цю реакцію. Таким чином, отримані дані не підтвердили участь простагландинів, лейкотриєнів і вільних радикалів в її формуванні. Отримані експериментальні докази того, що серед найбільш реальних месенджерів у розвитку цієї реакції є цГМФ. Отже, за умов зниження оксигенації ендотелій артерій здатний синтезувати речовину, що здійснює констрикторний вплив на ГМ. З нашої точки зору, ймовірним є існування декількох факторів ендотеліального походження різної природи та механізму дії [3].

У дослідах на ізольованих препаратах коронарних артерій свині та грудній аорті щурів встановлено, що після вилучення ендотеліального шару ушкоджуються реакції розслаблення ГМ на АТФ, ацетилхолін і потенціюються дозозалежні констрикторні реакції ГМ на 5-гідрокситриптамін, L-норадреналін, електричну стимуляцію. Аналіз отриманих даних свідчить про здатність ендотелію обмежувати розвиток констрикторних впливів на гладеньком'язові клітини судин. Отже, отримано докази того, що модулююча роль ендотелію не лише сприяє підтриманню оптимального рівня тонічного напруження ГМ судин, але також і запобігає розвитку вазоспастичних реакцій [4].

Виявлено, що ця особливість ендотелію, а також, як уже вказувалось, його участь у формуванні гіпоксичної констрикторної реакції ГМ, притаманна артеріальним судинам різних регіонів людини та тварин різних видів. Тобто, є підстави вважати, що ці властивості ендотелію мають загальнобіологічний характер.

У пріоритетних дослідженнях встановлено також, що з віком зменшуються або навіть взагалі реверсують залежні від ендотелію дилататорні реакції ГМ грудної аорти щурів на ацетилхолін. Отже, збільшується ризик формування вазоспазму. Штучна активація синтетичної функції ендотеліоцитів додаванням метаболічного попередника ЕРФ L-аргініну значною мірою відновлює ушкоджені судинні реакції, котрі реалізуються через ендотелій. Більше того, у цих тварин, як виявилось, ушкоджується також і констрикторна фаза реакції ГМ на гіпоксію. За допомогою sendvich-експериментів з'ясовано, що при контакті лумінальних шарів судин дорослих і старих щурів у останніх спостерігається відновлення порушених ендотелійзалежних реакцій ГМ на ацетилхолін і гіпоксію. Разом з тим з віком не втрачається здатність ГМ реагувати розслабленням на ендотелійнезалежні агоністи. Аналіз отриманих даних свідчить про те, що з віком знижується

синтетична функція ендотелію. Отже, розвивається локальний дефіцит факторів ендотеліального походження (розслабляючого та констрикторного). Існуюча в нормі динамічна рівновага ("баланс") між цими факторами на старості порушується.

Ми встановили також, що ушкодження ендотелійзалежної регуляції судинного тонусу мають місце і при артеріальній гіпертензії. Так, на ізольованих препаратах щурів з генетично детермінованою артеріальною гіпертензією (спонтанно гіпертензивні щури) встановлено, що найбільш ефективним засобом для відновлення порушеної синтетичної функції ендотеліоцитів є застосування L-аргініну, який розміщувався в порожнині фосфоліпідних везикул (ліпосом). На підставі отриманих даних слід вважати, що використання цієї амінокислоти може бути перспективним щодо профілактики та корекції вазоспастичних станів різного генезу. Ці дані мають пріоритетний характер. Ендотелій не завжди безпосередньо приймає участь у регуляції функціональної активності ГМ судин. Так, він не впливає на розвиток констрикторної реакції ритмічно активних ГМ судин на підвищення рівня їх оксигенації.

Таким чином, аналіз отриманих даних свідчить про те, що широкий спектр фізіологічно активних речовин ендотеліального походження дозволяє ендотелію виконувати виключно важливу загальнобіологічну функцію - локального регулятора судинного тонусу в нормі та при різних патологічних станах.

Клітинні механізми дії ендотеліальних факторів констрикторної природи на ефекторні елементи серцево-судинної системи. Вивчено клітинні і молекулярні механізми дії ФАТ на ефекторні елементи серцево-судинної системи. Зацікавленість у цьому біологічно активному фосфоліпіді пов'язана з тим, що він має здатність викликати спазм не тільки ГМ судин, але й ГМ бронхів і шлунково-кишкового тракту. Поширене розповсюдження серцево-судинних захворювань робить вивчення механізмів дії ФАТ важливим не лише з теоретичної, але й з практичної точки зору. Знання цих механізмів буде сприяти розробці нових більш ефективних лікарських засобів з антиспастичними властивостями. Встановлено, що ФАТ може скорочувати ГМ ізольованих препаратів коронарних артерій людини та тварин, викликає двохфазну реакцію, що складається з транзиторного (фазного) та стійкого (тонічного) компонентів. Фазний компонент цієї констрикторної реакції зберігається в безкальцієвому середовищі, але повністю пригнічується прокаїном та рутенієвим червоним, які блокують вивільнення Ca_{2+} із саркоплазматичного ретикулюму ГМ. Тонічний компонент ФАТ-індукованого скорочення пригнічується інгібітором протеїнкінази С, Н-7 [66]. Слід зазначити, що ФАТ здатний викликати скорочення не тільки інтактних, але й скінірованих ГМ коронарних артерій, клітини яких стали надпроникливими завдяки обробці детергентом [65]. Досліди на скінірованих ГМ надають унікальну можливість оцінити чутливість скоротливих білків до Ca^{2+}.

Встановлено, що додавання ФАТ у буферний розчин призводить до зрушень кривої залежності «pCa-напруження» для скінірованих ГМ ліворуч, що свідчить про підвищення Са-чутливості скорочувального апарату ГМ під впливом ФАТ. Інгібітори протеїнкінази С майже повністю пригнічували цей ефект ФАТ [65, 66].

У дослідах на ізольованих ГМ клітинах коронарних артерій [66] та taenia coli [32] за умов фіксації мембранного потенціалу показано, що ФАТ спричинює значний приріст транзиторного та осциляторного компонентів Са-активованого K^+ вихідного струму, а також збільшує амплітуду та частоту спонтанних транзиторних вихідних струмів у ГМ. Цей ефект ФАТ пов'язується з індукованим інозитол 1,4,5-трифосфатом вивільненням Ca^{2+} з саркоплазматичного ретикулуму за участю G-білкового механізму. Це підтверджується тим, що додавання до піпеточного розчину іонів фтору та алюмінію пригнічує цю реакцію ГМ на ФАТ.

Таким чином, екзогенний ФАТ має здатність скорочувати ГМ, сприяє розвитку фазного і тонічного скорочення. Однак залишалося неясним питання про те, чи можлива така ситуація в реальних умовах, коли активація синтезу ендогенного ФАТ може спровокувати розвиток вазоспазму.

Вперше експериментально показано, що ФАТ, синтезований ендотеліоцитами, є основним ендогенним медіатором однієї з самих парадоксальних реакцій, що полягає в розвитку спазму ГМ епікардіальних коронарних артерій при недостатності кисню. Встановлено, що ФАТ викликає фазне і тонічне скорочення вінцевих артерій. Фазний компонент цієї констрикторної реакції зумовлений вивільненням внутрішньоклітинно депонованого Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму під впливом інозитол 1,4,5-трифосфату, а тонічний пов'язаний з підвищенням під дією ФАТ активності протеінкінази С і спричиненим цим збільшенням Ca^{2+}--чутливості міофібрил [64, 66]. Важлива роль ФАТ у розвитку гіпоксичного вазоспазму підтверджується тим, що специфічні блокатори рецепторів ФАТ, BN 52021 та WEB 2086, більшt ніж на 70% пригнічують констрикторну реакцію ГМ при дефіциті кисню.

ФАТ також впливає на м'язи серця [67]. У цьому випадку напрямок скорочувальної реакції залежить від концентрації ФАТ у буферному розчині. В дослідах на ізольованих препаратах папілярних м'язів щурів показано, що ФАТ в концентрації нижчій, ніж 10^{-8} моль/л сприяє приросту амплітуди скорочень, викликаних електричною стимуляцією. Встановлено, що цей ефект ФАТ пригнічується на фоні дії антагоністів кальцію та іонів літію. В дослідах на ізольованих кардіоміоцитах показано, що низькі концентрації ФАТ збільшують силу скорочень внаслідок входу позаклітинного Ca^{2+} через потенціалзалежні Ca^{2+}-канали L-типу. На Ca^{2+} канали Т-типу ФАТ впливу не має. ФАТ у концентраціях вищих за 10^{-7} моль/л призводить до пригнічення скорочувальної активності міокарда внаслідок неспеци фічного пригнічення Ca^{2+}-каналів L-типу.

Встановлено, що однією з причин підтримання високого рівня артеріального тиску при генетично детермінованій гіпертензії є порушення синтезу і/або вивільнення ЕРФ, зумовленого порушенням фосфоліпідного складу плазматичних мембран ендотеліоцитів. Теоретично і практично обгрунтований метод відновлення порушених ендотелій-залежних судинних реакцій при гіпертензії за допомогою фосфатиділхолінових ліпосом.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ У РОЗВИТКУ ТА КОМПЕНСАЦІЇ ПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ У СЕРЦЕВО-СУДИННІЙ СИСТЕМІ.

Роль ендотелію та ендотеліальних аутокоїдів в розвитку розладів кровообігу при дії ряда екстремальних факторів. Нами було позано, що класичні вазодилататори ацетилхолін, АТФ і гістамін збільшують кровотік на 21-32% і знижують судинний опір коронарних судин на 23-32 % лише за наявності непошкодженого ендотелію. Периферичні судини (легеневі, наприклад) реагують на введення цих речовин таким саме чином [22]. За умов попередньої деендотелізації судин за допомогою сапоніну або модельованого атеросклерозу ці вазоактивні агенти викликають протилежний ефект - дозозалежну вазоконстрикцію.

На різноманітних моделях шоків (постоклюзійний - тимчасова оклюзія стегнової чи мезентеріальної артерій, септичний, геморагічний) встановлено, що судинні розлади є головними в ланцюгу подій, які призводять до прогресуючого падіння венозного повернення крові до серця (цифри центрального венозного тиску та кінцево-діастолічного тиску лівого шлуночка ставали негативними вже через 30 хв після відновлення кровопостачання ішемізованих тканин), далі різко погіршувалися насосна та скорочувальна функції міокарда, а артеріальний тиск досягав шокових показників - 68 мм рт.ст. ± 6,1 мм рт.ст., іншими словами, розвивалася глибока системна гіпотензія [15]. Поглиблення розладів кардіо- та гемодинаміки супроводжувалося підвищенням рівня тромбоксана A_2 і простацикліну в крові тварин. Найбільш вагомою причиною такого перебігу подій є підвищення розтяжності венозних судин периферії майже в 5 разів і депонування в них значної кількості крові - 48,4 мл/кг ± 10 мл/кг. Попередня блокада рецепторів ФАТ за допомогою BN 52021 чи WEB 2086 [19, 21, 54], інгібіція цикло- та ліпоксигенази індометацином і кверцетином відповідно, щонайменше на деякий час (3 год) затримували розвиток шоку, зменшували рівень вазоактивних простаноїдів і кількість депонованої крові до 10-17 мл/кг та значно послаблювали тяжність розладів гемодинаміки [20]. З іншого боку, внутрішньовенне введення 500 нг/кг ФАТ призводило до системної гіпотензії, механізми розвитку якої були такі самі, як і в разі шокових реакцій [21]. Тобто була продемонстрована участь похідних мембранних фосфоліпідів - ейкозаноїдів і ФАТ, найбільші кількості яких синтезуються і вивільнюються з ендотелію в розвитку шоку.

При більш детальному дослідженні з'ясовано, що депонування значної кількості крові в венозній частині судинного русла, яке за нашими даними є ведучим фактором в обмеженні повернення венозної крові до серця і наступного падіння серцевого викиду та артеріального тиску в шокових станах, зумовлене, перш за все, прямою дією ФАТ на ГМ вен та збільшення їх розтяжності [53]. У дослідах з регіонарним введенням ФАТ у коронарне і легеневе судинне русло продемонстрована вторинність і опосередкованість ендотеліальними аутокоїдами ефектів ФАТ на судини цих регіонів [21]. За умов блокади біосинтезу простагландинів дилататорна реакція вінцевих судин на введення 100 нг ФАТ майже не відтворювалася, а на фоні кверцетину чи госіполу відбувалася реверсія коронародилататорної дії ФАТ на коронароконстрикторну, коронарний опір при цьому збільшувався на 38 %.

Внутрішньокоронарне введення малих доз ФАТ (50-200 нг) викликає зменшення опору коронарних судин на 12-25 % залежно від дози, підвищення вінцевого кровотоку і скорочувальної активності міокарда. Негативна інотропна дія ФАТ на серце виявляється тільки при використанні великих доз (більше 300 нг) або при пошкодженні чи блокуванні функції ендотелію. Попередня деендотелізація судин малого кола, вінцевого русла або басейну стегнової артерії призводить до зникання дилататорних відповідей судин на введення екзогенного ФАТ і потенціювання констрикторних реакцій [58]. Підвищення опору коронарних судин завжди супроводжувалося пропорційним зниженням скорочувальної активності серця, тобто негативним інотропним ефектом.

Така ж залежність між функціональним станом ендотелію вінцевих судин, кровотоком і скорочувальною функцією міокарда була продемонстрована на судинних реакціях іншого генезу. Так, при гіпоксичному навантаженні тварин після первинного зменшення тонусу коронарних судин відбувалося підвищення опору більше ніж на 50% і зниження кровотоку в судинах серця, яке супроводжувалося поступовим зниженням його скорочувальної активності. Попередня деендотелізація вінцевих судин зводила нанівець першу дилататорну фазу реакції на гіпоксичне навантаження, а констрикторна відповідь у цьому випадку потенціювалася, тобто збільшувалася по амплітуді (підвищення опору вінцевих судин через 10 хв гіпоксичного навантаження досягало 145 %. [17]. Також показано, що дилататорні простаноїди, насамперед простациклін, а також ЕФР відіграють найістотнішу роль у підтриманні фізіологічного тонусу коронарних і легеневих судин. Блокада їх синтезу і/або вивільнення за допомогою індометацину, кверцетину чи госіполу потенціювала констрикторні реакції вінцевих і легеневих судин різного генезу [15, 17].

Крім безпосереднього впливу на тонус судин, нами виявлено вплив ендотеліальних факторів на еластичні властивості судин і міокарду. За різних експериментальних умов (попередня деендотелізація судин, блокада біосинтезу простацикліну та ЕФР) показано,

що порушення структури й функції судинного ендотелію вінцевих судин супроводжується підвищенням діастолічної жорсткості міокарда з подальшим пропорційним пригніченням скорочувальної функції серця і зменшенням серцевого викиду внаслідок різкого пригнічення фази розслаблення міокарда і тим самим затруднення заповнення порожнин серця. Підтвердження експериментальних даних ми знайшли в дослідах з різними моделями шокових станів: через 3 год після відновлення кровотоку в ішемізованих тканинах, коли ендотелійзалежна реакція реактивної гіперемії [14, 59] була значно пригнічена, коронарний кровотік був зменшений на 37 %, діастолічна жорсткість лівого шлуночка збільшувалася на 126 %, а його скорочувальна активність падала на 49 %.

Таким чином, у результаті проведених досліджень показано, що судинний ендотелій та синтезовані або вивільнені ним аутокоїди активно модулюють не лише тонус судин, але через його зміни впливають на еластичні властивості серцевого м'яза та ГМ судин.

Роль імунних пошкоджень ендотелію у патології серцево-судинної системи. Дослідження імунних механізмів у патогенезі захворювань серцево-судинної системи привертає останнім часом все більшу увагу патофізіологів та клініцистів. Активно вивчається роль аутоімунних процесів при атеросклерозі та ішемічній хворобі серця, детально досліджуються ураження серця при системних алергічних реакціях та імунодефіцитних станах [8]. Оскільки реалізація імунної реакції антиген-антитіло здебільше відбувається у судинному руслі, то першими клітинами, які повинні пошкоджуватись при розвитку цієї реакції безумовно є ендотеліоцити. Але в сучасній літературі є лише поодинокі публікації на цю актуальну тему [8, 10]. У представленому циклі наукових праць головну увагу було приділено комплексним (функціональним, біохімічним і морфологічним) дослідженням ендотеліальних клітин коронарних судин при розвитку імунопатологічних станів у серці.

Дослідження проведені нами на моделі імунного пошкодження серця цитотоксичного та анафілактичного генезу, а також на моделі гострого інфаркту міокарда у великих тварин [8, 11-13, 17].

Вперше встановлено принципові особливості структурних і функціональних пошкоджень ендотелію коронарних судин, характерних для імунної патології серця різного генезу, вивчені механізми їх розвитку та розроблені основні підходи до їх корекції. Виявлені швидконаступаючі пошкодження ендотелію коронарних судин у зонах первинної дії імунних факторів: набряк, активізація мікровезикулярного транспорту при анафілактичній реакції та значно більш сильні ураження ендотелію: виразна осмофілія цитоплазми, руйнування внутрішньоклітин них структур ендотеліоцитів, їх відшарування від внутрішньої еластичної мембрани, мозаїчна деендотелізація коронарних судин при цитотоксичній імунній реакції [8, 13, 46, 47, 52].

Поряд з цим спостерігалося різке (у кілька разів) зменшення вмісту основного маркеру стану ендотелію коронарних судин і вазодилататора - простацикліну та збільшення кількості лейкотриєнів у відтікаючій від серця крові; пригнічення ендотелійзалежних вазодилататорних реакцій на ацетилхолін, прогресивне звуження судин серця та гіпоксія міокарда [8]. Подальше гальмування біосинтезу простаноїдів за допомогою інгібітора циклооксигенази викликало ще більш інтенсивні порушення коронарного кровообігу та діяльності серця імунного генезу [8, 9].

Гальмування біосинтезу лейкотрієнів за допомогою специфічного інгібітора ліпоксигенази, - лінолеїл гідроксамової кислоти або кверцетину, істотно змінювало імунні реакції, запобігало структурним змінам ендотелію та призводило до відновлення ендотелійзалежних реакцій судин серця [7]. Негативна дія лейкотрієнів на ендотелій судин серця вперше доведена нами у дослідах з внутрішньокоронарним введенням екзогенних лейкотрієнів, що призводило, поряд із звуженням коронарних судин, до порушень ультраструктури їх ендотеліального шару - розширенню міжендотеліальних контактів, активації мікровезикуляр-ного транспорту, появи мікровезикул, які утворювали своєрідні грона, оточені одношаровою мембраною, витинаючись у просвіт судини [5]. Пошкоджуюча дія лейкотрієнів на ендотелій коронарних судин може виявлятись і при розвитку інших патологічних станів у серці, наприклад при гострій ішемії міокарда [6]. Оскільки інгібітори липоксигенази пригнічують вивільнення ендотелійзалежного розслаблюючого фактора, можна гадати, що простаноїди, а саме простациклін, що синтезується у ендотелії, певною мірою бере участь у розвитку та компенсації імуногенних порушень коронарного кровообігу.

Встановлено, що мембраностабілізатори (фосфокреатін) попереджають пошкодження ендотелію коронарних судин і пов'язані з останніми коронароконстрикторні реакції, а також відновлюють ендотелійзалежні вазодилататорні реакції [46]. Це відкриває нові шляхи для застосування даних препаратів у клініці імунних та ішемічних уражень серця [48].

Дослідження ролі системи біосинтезу NO та інших ендотелійзалежних речовин у регуляції діяльності серцево-судинної системи і розвитку в ній патологічних станів знаходиться в стадії бурхливого прогресу. Багато питань ще потрібно з'ясувати. Але вже отримані результати безумовно відкривають нові перспективи для фізіології, патології та терапії серцево-судинних захворювань.

A.A.Moibenko, V.F.Sagach, L.N.Shapoval, A.I.Soloviev, O.V.Bazilyuk, A.V.Zhukova, M.N.Tkachenko, S.M.Marchenko

THE ROLE OF ENDOTHELIUM AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES OF ENDOTHELIAL ORIGIN IN THE CONTROL OF CIRCULATION AND HEART ACTIVITY

The role of endothelium and its biologically active derivatives in the central and local control of circulation is under consideration. Molecular and cellular mechanisms of the activation of the endothelium-dependent responses of different functional significance are being discussed,

as well as the state of endothelial responses in the development and compensation of pathological processes in the cardiovascular system.

A.A.Bogomolets Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Базилюк О.В., Берштейн С.А., Соловьев А.И.* Роль эндотелия в развитии сократительных реакций сосудистых гладких мышц при снижении их оксигенации // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1986. - **101**, № 6. - С. 134-141.
2. *Базилюк О.В.,Берштейн С.А., Соловьев А.И.* Роль ендотелия в развитии транзиторного повышения тонуса коронарных артерий при гипооксигенации // Физиол. журн. - 1987. - **33**, № 4. - С. 16-22.
3. *Базилюк О.В.* Механизмы эндотелийзависимого транзиторного сокращения гладких мышц коронарных артерий при гипооксигенации // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1988. - **74**, № 2. - С. 179-185.
4. *Базилюк О.В., Берштейн С.А.* Модулирование эндотелием реакций гладких мышц артерий на биологические амины и электрическую стимуляцию // Там же. - 1989. - **75**, № 6. - С. 819-824.
5. *Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Булах В.Н., Сорочинский А.Е.* Влияние лейкотриена LTC $_4$ на коронарное сосудистое русло и сократительную функцию миокарда // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - **111**, № 2. - С. 120-123.
6. *Мойбенко А.А., Колчин Ю.Н., Коцюруба В.Н.* Лейкотриены и ишемия миокарда // Кардиология. - 1991. - **31**, № 5. - С. 75-78.
7. *Мойбенко А.А., Коцюруба В.Н., Зражевская В.К., Сорочинский А.Е.* Соотношение между изменениями тонуса коронарных сосудов и образованием эйкозаноидов при иммунном воздействии на сердце// Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. - 1991.- **79**, № 9. - С. 42-48
8. *Мойбенко А.А., Сагач В.Ф.* Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. К. : Наук. думка, 1992. - 203с.
9. *Мойбенко А.А., Грабовский Л.А., Коцюруба В.Н., Булах В.Н.* О механизмах изменений коронарного сосудистого сопротивления при анафилактическом шоке // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1994. - **80**, № 2. - С. 74-82.
10. *Сагач В.Ф.* Лейкотриены и сердечно - сосудистая система // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1986. - № 1. - С. 84-89.
11. *Сагач В.Ф.* О роли лейкотриенов при шоке иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1986. - **101**, № 2. - С. 151-153.
12. *Сагач В.Ф.* Влияние индометацина на развитие нарушений кардио - и гемодинамики при шоке иммунного генеза // Фармакология и токсикология. - 1987. - № 3. - С. 109-206.
13. *Сагач В.Ф..* Влияние блокады липо- и циклооксигеназы на развитие шока иммунного генеза // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1988. - **106**, № 7. - С. 7- 10.
14. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Дмитриева А.В.* О роли эндотелия в реакции реактивной гиперемии коронарных сосудов // Докл. АН СССР. - 1989. - **307**, № 3. - С.765-769.
15. *Сагач В.Ф., Дмитриева А.В.* Кардио- и гемодинамика у собак при развитии постишемической шоковой реакции // Физиол. журн.- 1989. - **35**, № 4. - С. 9-15.
16. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Роль эндотелия в развитии реактивной гиперемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1989. - **108**, **№ 10. - С. 421-423.**
17. *Сагач В.Ф., Дмитриева А.В.* Исследование роли эндотелия в развитии реакций коронарных сосудов различного генеза // Кардиология. - 1990. - **30**, № 1. - С. 62-65.
18. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* О механизмах вовлечения эндотелия в реакцию реактивной гиперемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1990. - **109**, № 5. - С. 420-422.
19. *Сагач В.Ф., Дмитриева А.В.* Роль тромбоцит-активирующего фактора в развитии нарушений кровообращения при постишемическом шоке // Физиол. журн. - 1990. - **36**, № 4. - С. 10-17.
20. *Сагач В.Ф., Жукова А.В.* Роль простагландинов в развитии нарушений кардио- и гемодинамики при постишемическом шоке // Там же. - 1991. - **37**, № 2. - С. 25-30.
21. *Сагач В.Ф., Жукова А.В.* Влияние тромбоцит-активирующего фактора на кардио - и гемодинамику // Физиол. журн. СССР им. И. М. Сеченова. - 1991. - 79, № 9. - С. 166-172.
22. *Сагач В.Ф., Шиманська Т.В.* Участь простаноїдів у розвитку гемодинамічних зрушень при гіпертермії // Доп. АН України. - 1991. - № 11. - С. 155-158.
23. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н., Коваленко Т.Н.* Участие гуморальных факторов, выделяемых эндотелием, в развитии реактивной гиперемии // Физиол. журн. СССР им. И.М.Сеченова. - 1991. - 77, № 6. - С. 20-27.

24. *Сагач В.Ф., Киндыбалюк А.М.* О роли эндотелия в развитии функциональной гиперемии скелетных мышц // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1991. - **112**, № 11. - С. 453-456.
25. *Сагач В.Ф., Фролькис И.В., Коваленко Т.Н., Диброва В.В.* Возрастные собенности участия эндотелия в реакциях гладких мышц сосудов на действие гормонов. Роль ультраструктурных изменений // Физиол. журн. - 1991. - **37**, № 3. - С. 36- 44.
26. *Сагач В.Ф., Киндыбалюк А.М., Жукова А.В.* Влияние нарушения функциональной активности эндотелия на развитие рабочей гиперемии миокарда // Докл. АН Украины. - 1992. - № 9. - С. 151-157.
27. *Сагач В.Ф., Шаповал Л.Н., Шевчук В.Г. и др.* Гипертензивные реакции при воздействии эндотелина на структуры вентролатерального отдела продолговатого мозга // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1993. - **79**, № 8. - С. 111-115.
28. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Роль эндотелия во взаимоотношениях длина-сила сосудистых гладких мышц // Докл. АН Украины.- 1993. - № 12. - С. 138-141.
29. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Роль окиси азота в развитии реактивной гиперемии в коронарном русле // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1994. - **80**, № 2. - С. 98- 104.
30. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Влияние L-аргинина на активные миогенные реакции сосудистых гладких мышц при гиперхолестеринемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1995. - **119**, № 2. - С. 118-120.
31. *Соловьев А.И., Базилюк О.В.* Особенности сократительных реакций ритмически активных гладких мышц сосудов спонтанно гипертензивных крыс при гипероксигенации и роль эндотелия в их развитии // Физиол. журн. - 1989. - **35**, № 4. - С. 109-112.
32. *Соловьев А.И., Рекалов В.В., Сагач В.Ф. и др.* Влияние фактора активации тромбоцитов на выходящие калиевые токи в изолированных гладкомышечных клетках // Биол. мембраны. - 1991. - 8, № 7. - С. 736-742.
33. *Ткаченко М.Н., Сагач В.Ф.* Эндотелийзависимый механизм развития реактивной гиперемии // Докл. АН Украины. - 1992. - № 5. - С. 147-149.
34. *Шаповал Л.Н., Сагач В.Ф., Побегайло Л.С.* Вазомоторные эффекты оксида азота при его введении в структуры вентролатеральной области продолговатого мозга // Докл. АН СССР. - 1991. - **317**, № 6. - С. 1506-1509.
35. *Шаповал Л.Н.* Роль структур вентролатерального отдела продолговатого мозга в регуляции сердечно - сосудистой деятельности (обзор) // Нейрофизиология. - 1992. - **24**, № 6. - С. 717-735.
36. *Cherry P.D., Furchgott R.F., Zawadzki J.V., Jothinandan D.* Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. Biol. Sci. - 1982.- **79**, № 6. - P. 2106- 2110.
37. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - **288**, № 5789. - P. 373-376.
38. *Furchgott R.F.* Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle // Circ. Res. - 1983. - **53**, № 5. - P. 557-573.
39. *Gartwaite T., Charles S.L., Chess-Williams R.* Endothelium-dependent relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in the brain // Nature. 1988. - **336**. - P. 385-388.
40. *Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M. et al.* Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide - elicited vascular smooth muscle relaxation // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1988. - **244**, № 1. - P. 181-189.
41. *Marchenko S.M., Sagach V.F.* Effect of methylene blue on potassium channels // Biol. Memb.- raner. - 1992. - **6**, № 2. - P. 182-189.
42. *Marchenko S.M., Sage S.O.* Electrical properties of resting and stimulated endothelium in intact rat aorta // J. Physiol. - 1993. - **459**. - P. 79P-80P.
43. *Marchenko S.M., Sage S.O.* Oscillation in endothelial membrane potential evoked by thapsigargin and ionomycin in isolated intact rat aorta // J. Physiol. - 1993. - **459**. - P. 175P-176P.
44. *Marchenko S.M., Sage S.O.* Electrical properties of resting and acetylcholine-stimulated endothelium in intact rat aorta // Ibid. - 1993. - **462**. - P. 735-751.
45. *Martin W., Villani G.M., Yothianandan D., Furchgott R.F.* Selective blockade of endothelium-dependent and glyceryl trinitrate-induced relaxation by hemoglobin and by methylene blue in the rabbit aorta // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1985. - **232**, № 4. - P. 708-716.
46. *Moibenko A.A., Marchenko G.I., Popovich L.F. et al.* Mechanism of the protective action of phospho - creatine (PCr) in immune injury - In: Cardioprotection with phosphocreatine in cardiology and cardiac surgery. S. matteo, Pavia, 1989. - P. 121-135.

47. *Moibenko A.A., Sagach V.F., Popovich L.F.* Immune injury of heart muscle // Sov. Med. Rev. Cardiol. / Ed. A. Katz, V. N. Smirnov. London, Harwood Acad. Publ. Gmb. - 1989. - № 2. - P. 169-202.
48. *Moibenko A.A., Marchenko G.I., Kotsyuruba V.N. et al.* Effect of exogenous phosphocreatine on endothelium and endothelium dependent vascular reactions in immune cardiac injury // Curr. Therap. Res. - 1992. - 52, № 6. - P. 791-801.
49. *Moncada S., Radomski M.W., Palmer R.M.J.* Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function // Biochem. Pharmacol. - 1988. - 37, № 13. - P. 2495-2501.
50. *Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A.* Nitric oxide: Physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. - 1991. - 43, № 2. - P. 109-142.
51. *Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature. - 1987. - 327, № 6122. - P. 524-526.
52. *Popovich L.F., Sagach V.F., Moibenko A.A.* Comparative study of morphological changes in myocardium after different types of allergic reaction in coronary vessels // Exp. Pathol.- 1988. - 33. № 2. - P. 109-117.
53. *Sagach V.F., Dmitrieva A. V., P.Braquet.* Mechanisms of hypotensive effect of platelet-activating factor in dogs // J. Lipid Mediators.- 1990.- 2, № 3-4. - P. 219.
54. *Sagach V.F., Dmitrieva A.V, Braquet P.* Influence of BN 52021 on the cardio- and hemodinamic change during development of the postischemic shock reaction// Ginkgolides, Chemistry Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives. Barselona, 1990. - Vol. 2. - P. 350-365.
55. *Sagach V.F., Tkachenko M.N.* On the mechanism of involvement of endothelium in reactive hyperemia // Experientia.- 1991. - 47, № 8. - P. 828-830.
56. *Sagach V.F., Dmitrieva A.V., Braquet P.* Pooling of blood in postischemic shock is modulated by platelet-activating factor // Lipids. - 1991. - 26, № 12. - P. 1400-1403.
57. *Sagach V.F., Kindybalyuk A.M., Kovalenko T.N.* Functional hyperemia of skeletal muscle: role of endothelium // J.Cardiovasc. Pharmacol. - 1992. - 20, Suppl. 12.- P. S170-S175.
58. *Sagach V.F., Zhukova A.V., Braquet P.* Endothelium-dependent ejects of PAF in the coronary circulation // Ibid. - 1992. - 20, Suppl. 12. - P. S85-S89.
59. *Sagach V.F., Tkachenko M.N.* Role of nitric oxide in myocardial reactive hyperemia in a dog // Pol. J. Pharmacol. - 1994. - 46, № 6.- P. 609-614.
60. *Sakuma I., Stuehr D.J., Gross S.S. et al.* Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. - 1988.- 85, № 22. - P. 8664-8667.
61. *Schmidt H.H.H.W., Nau H., Wittfoht W. et al.* Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. - 1988. - 154, № 2. - P.213-216.
62. *Shapoval L.N., Sagach V.F., Pobegailo L.S.* Nitric oxide influences ventrolateral medullary mechanisms of vasomotor control in the cat// Neurosci. Lett. - 1991. - 132. - P. 47-50.
63. *Simonson M.S., Dunn M.J.* Endothelin. Pathways of transmembrane signaling // Hypertension. - 1990. - 15, № 2, Suppl.. - P. I-5 - I-12.
64. *Soloviev A.I., Braquet P.* The role of PAF in mechanisms of isolated coronary arteries spasm under hypoxia and its inhibition by BN 52021 // Ginkgolides-Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspective.- 1989. - Vol. 2. - P. 354-367.
65. *Soloviev A.I., Braquet P.* Platelet-activating factor (PAF) induced constriction of saponin-skinned smooth muscle of coronary artery // Lipids - 1991 - 26, № 12 - P. 1274-1276.
66. *Soloviev A.I., Braquet P.* Platelet-activating factor - a potent endogenous mediator responsible for coronary vasospasm // NIPS. - 1992 - 7, № 8 - P. 166-172.
67. *Soloviev A.I., Nalivaiko E.D., Bazilyuk O.V. et al.* Action of externally applied PAF on two types of calcium channels in single cardiomyocytes of isolated cardiac muscle. - In: Recent Advances in Cell. Mol. Biology. - Peeter Press, Belgium, 1992. - 4. - P. 191-198.
68. *Tkachenko M.N., Sagach V.F., Bazilyuk O.V., Shapoval M.V.* Involvement of endothelium in vasodilating effect of vintoperol // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1992. - 20, Suppl. 12.- P. S90-S93.
69. *Tkachenko M.N., Sagach V.F.* Length-tension dependence in vascular smooth muscle: possible participation of endothelin // Experientia. - 1995. - 51, № 9-10. - P. 936-940.
70. *Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al.* A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // Nature. - 1988. - 332, № 6163. - P.411-415.

Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця
НАН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 17.01.97

УДК 611.341-018.61:615.9

С.О.Лукошко, Т.О.Ковальчук, В.К.Рибальченко

Вплив диметилетаноламіну на сумаційну здатність центральної нервової системи та працездатність тварин у хронічному експерименті

В хроническом эксперименте (ежесуточно на протяжении 4 мес) изучено влияние ингаляционного воздействия диметилэтаноламина на суммационноп-ороговый показатель (СПП) и работоспособность подопытных животных (белые беспородные крысы) в зависимости от разных концентраций аминоспирта. На основе полученных результатов можно сделать выводы, что высокие концентрации диметилэтаноламина (2,76 мг/м^3) влияют на функциональное состояние центральной нервной системы, а изменения СПП свидетельствуют о нарушении динамического равновесия между процессами торможения и возбуждения с преобладанием последнего. Вместе с тем нет достаточных оснований отнести диметилэтаноламин к миорелаксантам, так как в опытах изучались очень высокие концентрации препарата.

Вступ

Широкий спектр застосування диметилетаноламіну (ДМЕА) - клінічна практика, виробництво полімерів, фарб, парфюмерних засобів, будівництво - є підставою для встановлення гранично допустимих середньодобової (0,06 мг/м^3) та максимально разової (0,25 мг/м^3) концентрацій даного аміноспирту в атмосферному повітрі населених місць [3, 9]. Одним з головних принципів встановлення порогу дії екзогенних факторів на організм є виявлення найменших первісних зрушень функціонального стану організму. При цьому, як відомо, провідну роль відіграє центральна нервова система (ЦНС) з її периферичними відділами, порушення функціонального стану якої під впливом різних несприятливих факторів зовнішнього середовища може призвести до змін рівноваги в системі «організм - середовище» [4]. Ці порушення є головними і найбільш ранніми, оскільки в основі механізму відповіді на дію токсинів лежать рефлекторні реакції, які визначають саме явище ушкодження та протидію їм з боку організму [4, 8]. Виходячи з цього, разом з іншими дослідженнями резорбтивної дії (хронічний експеримент) ДМЕА на організм дослідних тварин ми вивчали вплив різних концентрацій аміноспирту на сумаційну здатність ЦНС і працездатність щурів.

Методика

Досліди проводили на 48 безпородних білих щурах-самках, яких утримували в спеціальних затруювальних камерах місткістю 200 л, в

які безперервно протягом чотирьох місяців подавали або суміш повітря з парами ДМЕА в різних концентраціях: для I групи - 2,76 мг/м^3± ± 0,06 мг/м^3, для II - 0,30 мг/м^3 ± 0,08 мг/м^3 і для III - 0,06 мг/м^3 ± 0,01 мг/м^3, або чисте повітря (контроль, 4 група).

Вивчення сумаційно-порогового показника (СПП) білих щурів за умов тривалої дії малих концентрацій ДМЕА проводили згідно з загальноприйнятим методом у модифікації Сперанського [6] за допомогою приладу «ЕІ-1» за такою схемою: рівномірно нарощувані імпульси (безперервна серія); частота повторень - 2 імпульси/с; нарощування напруги - 0,3 мВ/с; тривалість імпульсу - 0,1 с. СПП реєстрували у кожного щура тричі з інтервалом 1,0-1,5 хв, причому нарощування напруги струму для кожного визначення починалося з нуля. Облік проводили підсумовуванням результатів кількох визначень, оскільки нівелювання незакономірних коливань показника в часі для кожної тварини сприяє визначенню характеру виявленого зрушення.

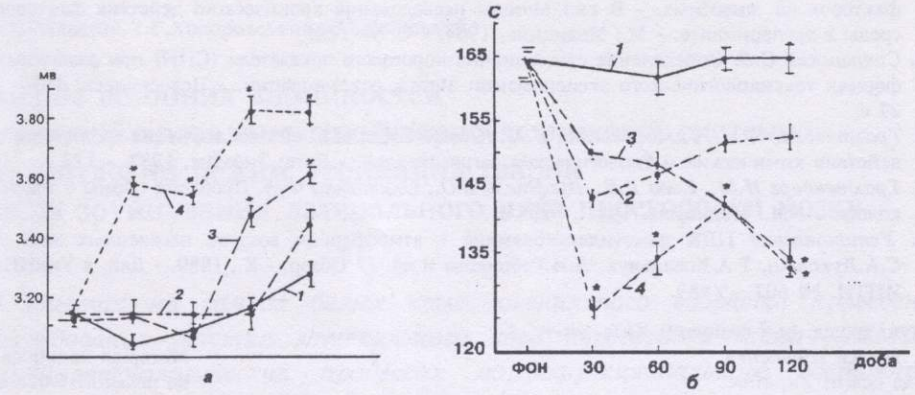
Міорелаксантну дію ДМЕА оцінювали за часом здатності щура утримуватися на вертикальній жердині за методом Рилова з співавт. [5, 7]. Визначення проводили в експериментальному пристрої, що являє собою вертикально розміщену раму (1,5 × 1,5 м), з якої спускаються 10 дерев'яних жердин діаметром 2 см, довжиною 50 см, на які садовлять щурів. Суть методу - визначення часу статичної роботи до повного стомлення. Критерієм рівня працездатності є тривалість часу, протягом якого щур у змозі утримуватися від падіння. Величина статичної роботи визначалася сумарно за часом триразового перебування тварини на жердині.

Результати досліджень оброблені за загальноприйнятими методами [2]. Ступінь вірогідності різниць (P) між результатами визначали за критерієм t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати щодо визначення сумаційної здатності ЦНС у щурів, які піддавалися хронічному затравлюванню впродовж 120 діб різними концентраціями ДМЕА, наведені на рисунку. Статистична обробка свідчить про вірогідні зміни ($P<0,05$), що спостерігалися в двох групах дослідних тварин: при хронічній дії ДМЕА в концентрації 2,76 мг/м^3± ± 0,06 мг/м^3, починаючи з 30-ї доби затравлювання до кінця експерименту, і при концентрації 0,30 мг/м^3 ± 0,08 мг/м^3, починаючи з 90-ї доби до кінця дослідження. Концентрація 0,06 мг/м^3 ± 0,01 мг/м^3 виявилася неефективною. З результатів впливу різних концентрацій ДМЕА на працездатність щурів видно, що вірогідне ($P<0,05$) зниження працездатності спостерігалося у тих самих дослідних групах тварин з тією різницею, що дія ДМЕА в концентрації 0,30 мг/м^3 спостерігається наприкінці (120 діб) інгаляційного періоду (див. рисунок).

На підставі одержаних результатів можна зробити висновок, що диметилетаноламін при тривалій дії на організм впливає на функціональний стан ЦНС, а зміни СПП свідчать про порушення ди-



Вплив диметилетаноламіну в різних концентраціях (*1* - контроль, *2* - 0,06 мг/м^3, *3* - 0,30 мг/м^3, *4* - 2,76 мг/м^3) на сумаційно-пороговий показник (*а*) і на працездатність (*б*) щурів протягом хронічного експерименту. * $P<0,05$ порівняно з контролем.

намічної рівноваги між процесами гальмування та збудження з переважанням останнього. Крім того, на токсичність аміноспирту вказує зниження працездатності тварин як при високій (2,76 мг/м^3 ± 0,06 мг/м^3), так і при низькій (0,30 мг/м^3 ± 0,08 мг/м^3) концентраціях, що безумовно залежить від тривалості дії хімічного реагенту й характерне для хронічних отруєнь.

Разом з тим відсутні достатні підстави для віднесення диметилетаноламіну до групи міорелаксантів, оскільки в наших дослідах цей препарат застосовувався в надмірно високих концентраціях [1].

S.A.Lukoshko, T.A.Kovalchuk, V.K.Rybalchenko

DIMETHILETHANOLAMINE INFUENCE ON SUMMARIZING CAPACITY OF CNS AND EFFICIENCY OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN CHRONIC EXPERIMENTS

The effcts of inhalating action of dimethylethanolamine (twentyfour- hour for four monthes (on summarizing liminal index, SLI) and efficiency of white rats in dependence on various concentrations of amino alcohol were studied in chronic experiments. The obtained results allowed to conclude, that high (2,76 mg/m^3) conctntration of dimethylethanolamine influenced on functional state of central nervous system. SLI changes pointed to disturbance of dynamic equilibrium between processes of inhibition and excitation with prevalence of latter. In the same time the sufficient grounds for the attribution of dimethylethanolamine to myorelaxants were absent, since in our experiments we used only very high concentrations of this agent.

Research Institute of Physiology
of Taras Shevchenko University,
Ministry of Education of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Михельсон М.Я.* Основные свойства холинастеразы // Успехи соврем. биологии. - 1948. - 25, № 3. - С. 321-344.
2. *Плохинский Н.А.* Математические методы в биологии. - М.: Из-во Моск. ун-та, 1978. - 265 с.
3. *Предельно* допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе населенных мест: Список № 5158-89 от 24.11.89. - М.: Минздрав СССР, 1989. - 18 с.
4. *Прессман Я.М.* Суммационная реакция и условный рефлекс. - М.: Наука, 1973. - 160 с.

5. *Рылова М.Л.* Изменение работоспособности как показатель хронического действия вредных факторов на животных. - В кн.: Методы исследования хронического действия факторов среды в эксперименте. - М.: Медицина, 1964. - С. 94-128.
6. *Сперанский С.В.* Определение суммационно-порогового показателя (СПП) при различных формах токсикологического эксперимента: Метод. рекомендации. - Новосибирск, 1975. - 27 с.
7. *Трахтенберг И.М., Тимофеевская Л.А., Квятковская И.Я.* Методы изучения хронического действия химических и биологических загрязнителей. - Рига: Зинатне, 1987. - 172 с.
8. *Трахтенберг И.М., Сова Р.Е., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А.* Проблема нормы в токсикологии. - М.: Медицина, 1991. - 208 с.
9. *Установление* ПДК диметилатаноламина в атмосферном воздухе населенных мест / С.А.Лукошко, Т.А.Ковальчук, Л.И.Ребрикова и др. // Обзор. - К., 1989. - Деп. в УкрНИИНТИ, № 607 - Ук89.

Наук. дослід. ін-т фізіології Київ. ун-ту
ім. Тараса Шевченка
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 6.02.96

УДК 612.826.4.014.44-06:612.826.1

О.В.Славетна, І.Г.Ходоровський, В.І.Ясінський

Аналіз сезонних відмінностей в реакції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи на світловий режим утримання тварин після зруйнування латерального ядра перегородки мозку

В опытах на самках белых крыс ювенильного возраста проведено исследование участия латерального ядра перегородки мозга (ЛЯМП) в биоритмологических процессах морфофункционального состояния яичников, а именно тех процессов, которые вызываются сменой сезонов года и условиями светового режима. Показано, что реакция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС) на изменения светового режима зависит от сезона года: весной постоянная темнота приводит к негативным последствиям в половой системе, а летом и осенью, наоборот, ее активизирует. Постоянное освещение стимулирует ГГЯС лишь в весенний период года. Осуществление фотопериодических процессов в ГГЯС возможно только при наличие интактного ЛЯПМ. Выявлено, что реакции ГГЯС животных с разрушенным ЛЯМП во все сезоны года и в условиях различного светового режима противоположны тем, которые имеют место у самок с интактным ЛЯПМ.

Вступ

Відомо, що будова та функція гонад зазнають змін від пори року, однак механізми таких змін залишаються не зовсім з'ясованими. Пошуки внутрішніх осциляторів, що скеровують хронобіологічну організацію, залишаються одним з актуальних напрямків у хронобіології взагалі та проблеми регуляції функції яєчників зокрема. В дослідах, проведених останнім часом на кафедрах нормальної та патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту, доведено залежність реакції статевої системи (певною мірою всієї гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи - ГГЯС) від латерального ядра перегородки мозку (ЛЯПМ) [6].

Метою нашої роботи було встановлення участі ЛЯПМ у біоритмологічних змінах у ГГЯС самки щура за умов різного світлового режиму протягом кожного з чотирьох сезонів року та розкриття деяких механізмів такої участі.

Методика

Дослідження проведені на 305 ювенільних самках щурів лінії Вістар у різні пори року. Тварин утримували на стандартному харчовому та водному раціоні при температурі 18-22 °С. Щури були розділені на три групи по три серії в кожній залежно від світлового режиму доби.

До I групи ввійшли тварини, які перебували за умов зміни світла та темряви (14 і 10 год відповідно); до II - щури, які знаходилися за умов постійної темряви; до III групи - тварини, які утримувалися за умов постійного освітлення. Кожна з цих груп складалася з серій: контрольної (інтактної), зі справжнім і несправжнім зруйнуванням ЛЯПМ. Доступ до тварин, які утримувалися за умов постійної темряви, здійснювали при червоному світлі [2]. Постійне освітлення в 400 лк забезпечували лампою денного світла потужністю 20 Вт. Тварини знаходилися в досліді 7 діб, починаючи з моменту оперативного втручання до евтаназії. Така тривалість експерименту зумовлена тим, що величина зони перифокального запалення навколо електролітичного вогнища значно зменшується на 7-му добу після операції [3]. Зруйнування ЛЯПМ проводили стереотаксично за допомогою ніхромових електродів у скляній ізоляції з використанням постійного електричного струму силою 10 мА протягом 10 с. Стереотаксичні координати розраховували за атласом [8]; - A - 7,5 мм; L - 0,5 мм; H - 6,0 мм. Локалізацію місця зруйнування ЛЯПМ контролювали на серійних зразках головного мозку (рис. 1). У кінці досліду тварин декапітували. При розтині забирали яєчники, матку, гіпофіз. Звертали увагу на загальний вигляд, консистенцію та колір органів. Органи зважували з точністю до 1 мг і поміщали у 10 %-й розчин нейтрального формаліну для фіксації і подальшого гістологічного дослідження. При дослідженні гістологічних препаратів звертали увагу на ступінь активності овогенезу, кількісне співвідношення різних фолікулів, їх площу, міру вираженості залоз у матці та висоту епітелію в ній. Рівень естрадіолу в сироватці крові визначали радіоімунологічним методом.

Отримані результати опрацьовували методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента і таблиць вірогідності Фішера [5].

Результати та їх обговорення

Результати дослідів відображені в таблиці та рис. 1-4.

Аналіз сезонних відмінностей у реакції статевої системи самки (взагалі всієї ГГЯС) показує їх вплив на експериментальний режим утримання тварин і на руйнування ЛЯПМ за різних умов світлового режиму. Так, режим постійної темряви у інтактних тварин призвів до найбільш вираженого пониження значень всіх морфофункціональних показників стану, статевої системи в весняну пору року. У цих тварин маса яєчників, матки та концентрація естрадіолу на 19,76, 35,28 і 18,14 % відповідно були меншими, ніж ці показники у самок, які знаходилися за умов зміни світла та темряви (див. рис. 2). На гістологічних зрізах яєчників і матки цієї серії спостерігалася характерна перевага компактних фолікулів над пухирчастими (див. рис. 3,*б*) зі зменшенням загальної площі всіх фолікулів (див. таблицю) з вогнищевим розростанням пухкої сполучної тканини та зменшенням кількості тканини й інтерстиціальних клітинних елементів порівняно з самками контрольної серії. В матці спостерігалися проліферативні яви-

Вплив зруйнування латерального ядра перегородки мозку (ЛЯПМ) на морфометричні показники органів статевої системи самок щурів ювенільного віку в весняний період року (M±m)

Умова експерименту	Середня площа фолікулів, мкм^2		Середня площа жовтих тіл, мкм^2	Висота епітелію матки, мкм
	компактних	пухирчастих		
Змінна дія світла (14 год) і темряви (10 год):				
інтактне ЛЯМП (1)	11267,16±1479,41	28015,32±1027,84	36925,09±1391,93	10,34±0,30
справжнє зруйнування ЛЯМП (2)	12767,96±984,85	26288,57±2083,90	43413,76±2863,99	9,71±0,31
	$P_1>0,1$	$P_1>0,1$	$P_1<0,05$	$P_1>0,1$
несправжнє зруйнування ЛЯМП (3)	11841,07±1038,48	26755,98±1420,85	36125,31±989,03	9,98±0,23
	$P_2>0,1$	$P_2>0,1$	$P_2<0,05$	$P_2>0,1$
Постійна дія темряви (1 доба)				
інтактне ЛЯМП (4)	9914,09±1411,94	17270,47±806,65	32616,07±1391,63	6,46±0,39
	$P_1>0,1$	$P_1<0,001$	$P_1<0,05$	$P_1<0,001$
справжнє зруйнування ЛЯМП (5)	9781,23±418,60	24380,50±2055,36	43187,41±5075,08	7,95±0,29
	$P_2<0,02$	$P_2>0,1$	$P_2>0,1$	$P_2<0,01$
	$P_4>0,1$	$P_4<0,01$	$P_4<0,1$	$P_4<0,01$
несправжнє зруйнування ЛЯМП (6)	1468,35±1848,75	27026,09±2616,49	29325,08±1964,93	10,56±0,36
	$P_3>0,1$	$P_3>0,1$	$P_3<0,01$	$P_3>0,1$
	$P_4>0,1$	$P_4<0,01$	$P_4>0,1$	$P_4<0,001$
	$P_5>0,1$	$P_5>0,1$	$P5<0,001$	$P_5<0,001$
Постійна дія світла (1 доба)				
інтактне ЛЯМП (7)	1143,92±462,76	23013,31±2245,36	42715,34±1886,44	12,18±0,41
	$P_1>0,1$	$P_1<0,1$	$P_1<0,02$	$P_1<0,01$
	$P_4>0,1$	$P_4<0,05$	$P_4<0,001$	$P_4<0,001$
справжнє зруйнування ЛЯМП (8)	4451,13±1480,60	26428,42±2214,77	37868,21±3218,76	10,90±0,29
	$P_2>0,1$	$P_2>0,1$	$P_2>0,1$	$P_2<0,02$
	$P_5<0,01$	$P_5>0,1$	$P_5>0,1$	$P_5>0,1$
	$P_7<0,05$	$P_7>0,1$	$P_7>0,1$	$P_7\leq0,02$
несправжнє зруйнування ЛЯМП (9)	1713,15±543,95	21442,81±1881,31	36066,64±1816,63	11,34±0,27
	$P_3>0,1$	$P_3>0,1$	$P_3>0,1$	$P_3<0,01$
	$P_6<0,1$	$P_6<0,1$	$P_6<0,05$	$P_6<0,001$
	$P_7>0,1$	$P_7>0,1$	$P_7<0,05$	$P_7>0,1$
	$P_8<0,1$	$P_8>0,1$	$P_8>0,1$	$P_8>0,1$

Примітка. В дужках позначено номер серії.

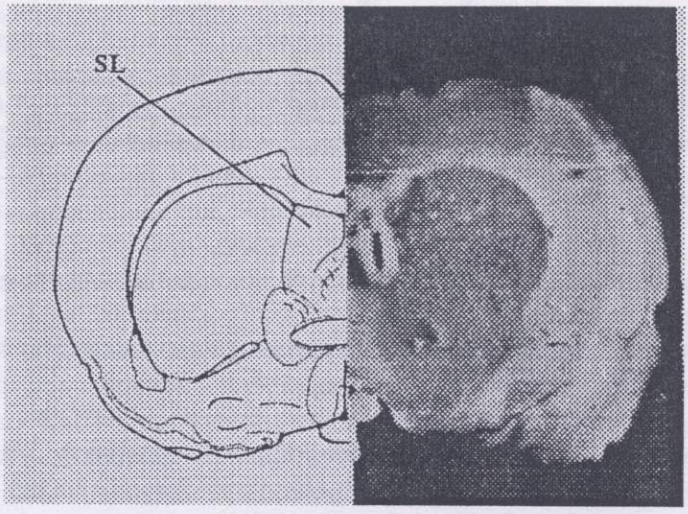


Рис. 1. Зріз головного мозку щура після зруйнування латерального ядра головного мозку - SL.

ща зі зменшенням висоти епітелію. Залози нефункціонуючі, у стромі мало клітинних елементів (див. рис. 4,*б*).

Подібні зміни меншою мірою відбувалися взимку. В інші пори року тривала темрява мала своїм наслідком всі ознаки підвищеної активності статевої системи. Особливо вираженим цей вплив був восени (див. рис. 2,*а*). В цю пору року у самок маса яєчників, матки, гіпофіза та концентрація естрадіолу на 41,79, 122,8, 1,61 і 29,0 % відповідно були більшими, ніж у самок які знаходилися за умов зміни світла та темряви.

Режим постійного світла призвів до стимуляції активності статевої системи також лише в весняну пору року. Так, маса яєчників, матки, гіпофіза та концентрація естрадіолу на 67,92, 47,23, 30,28 і 22,98 % відповідно були більшими, ніж значення цих показників у самок за умов зміни світла та темряви (див. рис. 2,*б*).

На стимуляцію ГГЯС вказують і результати морфогістологічних досліджень яєчників і матки, де спостерігалася перевага жовтих тіл великого діаметру (див. таблицю) над фолікулами (див. рис. 3,*а*). У зрізах жовті тіла складаються з лютеїнізуючих клітин гранульози та великої кількості капілярів, що мають вигляд щілин, орієнтованих до центру. По всій товщі стінки матки своїми переважними розмірами виділяється ендометричний компонент. Поверхня матки вистелена клітинами циліндричного епітелію максимальної висоти (12,18 мкм ± 0,41 мкм, $P<0,01$), в якому спостерігалися ознаки секреції (див. рис. 4,*а*).

Влітку постійне світло викликало подібну картину стимуляції, але менше виражену. В інші пори року - восени і взимку - цей режим супроводжувався негативними впливами на статеву систему (див. рис. 2,*б*).

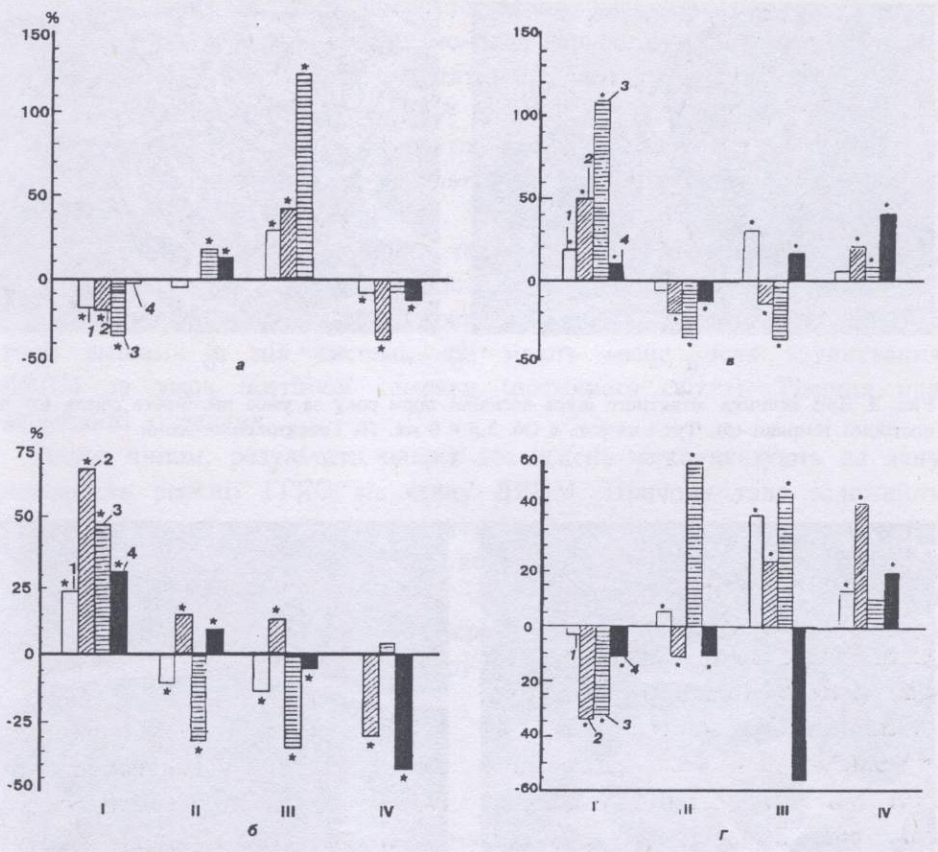
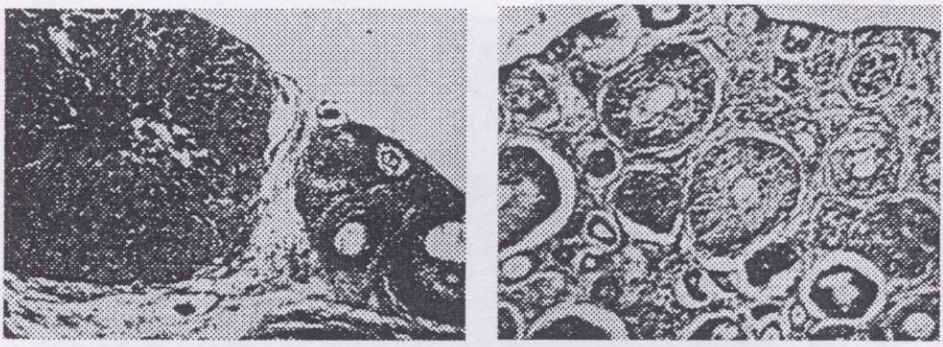


Рис. 2. Результати дослідів (%) у різні сезони року (*I* - весна, *II* - літо, *III* - осінь, *IV* - зима) у ювенільних самок щурів, які утримувалися за умов постійної темряви (*а*, *в*) і постійного світла (*б*, *г*) з інтактним латеральним ядром перегородки мозку (*а*, *б*) і зі зруйнованим (*в*, *г*): *1* - концентрація естрадіолу, *2* - маса яєчників, *3* - маса матки, *4* - маса гіпофіза.

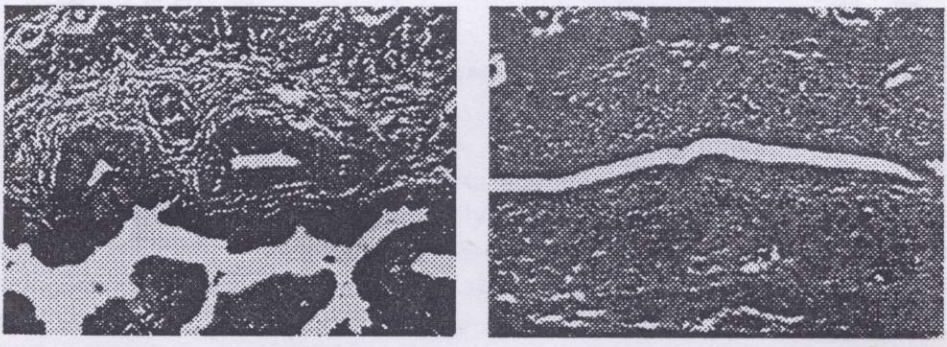
Аналіз наслідків зруйнування ЛЯПМ від світлового режиму утримування і пори року виявив цілий ряд особливостей реакції статевої системи і всієї ГГЯС. Якщо умови постійної темряви для інтактних тварин викликали значне пригнічення функції статевої системи весною, то ті ж умови в цю саму пору року для самок зі зруйнованим ЛЯПМ мали дуже виражену стимулюючу дію. Так, маса яєчників, матки, гіпофіза та концентрація естрадіолу в крові на 49,93, 108,37, 10,61 і 18,63 % відповідно більші, ніж значення даних показників у самок за цих же умов освітлення, але з інтактним ЛЯПМ у весняну пору року (див. рис. 2,*в*).

Приблизно такі ж результати мали місце взимку, хоча ступінь їх вираженості був менший. Умови постійної темряви в літню та осінню пори року викликали в статевій системі зміни, що характеризувалися чітко вираженою протилежністю до тих змін, які зафіксовані для зими і весни.



а *б*

Рис. 3. Зріз яєчника інтактного щура весняної пори року за умов постійного світла (*а*) та постійної темряви (*б*). Тут і на рис. 4 Об. 3,5 × 0 мк. 10. Геокатоксилін-еозин.



а *б*

Рис. 4. Зріз матки інтактного щура весняної пори року за умов постійного світла (*а*) та постійної темряви (*б*).

При постійному світлі виявлена та ж закономірність. Так, весною постійне світло у самок з інтактним ЛЯПМ викликало надто виражену активацію ГГЯС. За тих же умов у самок зі зруйнованим ЛЯПМ ГГЯС реагувала вираженим функціональним спадом (див. рис. 2,*г*). Так, навесні після зруйнування ЛЯПМ маса яєчників, матки та гіпофіза на 34,18, 32,67 і 11,25 % відповідно були меншими, ніж значення цих показників у самок з інтактним ЛЯПМ за тих же умов освітлення. Варто зазначити, що реагування ГГЯС на постійне світло взимку протилежне тому, що відбувається навесні. Отримані результати певною мірою збігаються з даними інших авторів, які вивчали вплив постійного світла на репродуктивні процеси у щурів [7]. Відомо, що естральний цикл у щурів за своїм механізмом є одним з циркадних ритмів, який, проте, синхронізований з циклом зміни світла та темряви [1]. Це означає, що світло викликає естральний цикл лише при відповідних умовах, які утворюють ланцюг послідовних подій. Перш за все, щур повинен сприйняти світло. По-друге, має відбутися оцінка світлової інформації фотоперіодичним часовим механізмом. По-третє, інформація від структур часового механізму повинна бути

трансформована на гіпоталамо-гіпофізарну вісь, що регулює гонадні функції, і, по-четверте, гіпоталамо-гіпофізарні структури повинні прийти до стану активності, достатньої, щоб стимулювати функції яєчників. Порушення в будь-якій ділянці цього ланцюга послідовних подій призводить до того, що світло викликає постійну тічку [9]. Виходячи з одержаних нами результатів, можна зробити висновки, що ЛЯПМ є частиною тих структур, що забезпечують послідовність описаних у літературі змін. Про таку участь ЛЯПМ можна судити, порівнюючи зміни в морфофункціональному стані статевої системи самок, які знаходилися за умов постійної темряви (постійного світла) з тими змінами в цій системі, які мають місце після зруйнування ЛЯПМ за умов постійної темряви (постійного світла). Різниця при порівнянні очевидна.

Таким чином, результати наших досліджень чітко вказують на явну залежність реакції ГГЯС від стану ЛЯПМ. Причому така залежність пов'язана зі світловим режимом утримування тварин і з порою року. Можна стверджувати, що результати нашої роботи, по-перше, добре вписуються в сучасне розуміння часової організації біосистеми і її тісного зв'язку з оточуючим середовищем [4], по-друге, вносять істотно новий елемент в структуру часової організації біосистем. Таким елементом є ЛЯПМ.

Висновки

1. Реакція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи (ГГЯС) самки білих щурів ювенільного віку на штучний режим світлового утримання залежить від сезону року.

2. Реакції ГГЯС тварин зі зруйнованим латеральним ядром перегородки мозку (ЛЯПМ) в усі сезони року і за всіх умов світлового утримання протилежні тим, що мали місце у самок з інтактним ЛЯПМ.

3. Наявність інтактного ЛЯПМ є необхідною умовою здійснення фотоперіодичних процесів ГГЯС білих щурів ювенільного віку, а зруйнування ЛЯПМ змінює хід фотоперіодичних процесів на протилежні тим, що спостерігаються природних за умов.

4. ЛЯПМ є необхідною структурою, від якої залежать загальновідомі сезонні зміни в стані статевої системи. Зруйнування ЛЯПМ призводить до суттєвих порушень в ході природних сезонних змін у статевій системі самок ювенільного віку.

O.V.Slavetnay, G.I.Khodorovsky, V.I.Yasynskiy

THE ANALYSIS OF SEASON DIFFERENCES IN THE REACTION OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIS-OVARY SYSTEM ON LIGHT CONDITIONS OF KEEPING ANIMALS AFTER THE BRAIN LATERAL SEPTAL NUCLEUS DESTRUCTION

The Investigation of the lateral septal nucleus (LSN) destruction participation in biorhythmological processes of the morphofunctional condition of the female genital apparatus of female rats was made in the experiments of juvenile female rats, i.e. such which are caused by the change of seasons of the year and light condition. It is shown that the

reaction of the hypothalamo-hypophysis-ovary system (HHOS) on the changes of light conditions depends on the season of the year: in spring the regular darkness lends to the negative consequences in the sexual system, and in summer and outurmn on the contrary, makes in more active. Regular lighting stimulates the HHOS only in spring. The realisation of photoperiodical processes in HHOS may be possible only in the presence of intact LSN.It is exposed that the reaction of HHOS of animals with destructive LSN in all seasons of the year and under different light conditions are opposite to those which take place in female rats with intact LSN.

Medical Institute
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Березка Н.А., Харабуга М.В.* К методике изучения экстрального цикла у крыс. - В кн.: Проблемы патологии в эксперименте и клинике. - Львов: 1980. - Т. 4. - С. 195-196.
2. *Бондаренко Л.А.* Влияние длительного круглосуточного освещения на метаболизм серотонина в епифизе крыс // Физиол. журн. СССР. - 1991. - 77, № 10. - С. 35-38.
3. *Кирилюк М.Л.* Морфофункциональное состояние семенников после разрушения перегородки мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 1986. - 17 с.
4. *Романов Ю.А.* Проблемы хронобиологии // Журн. биологии. - 1989. - № 11. - С. 23-27.
5. *Соколова М.С., Поляков И.В.* Практическое пособие по медицинской статистике. - Л.: Медицина, 1975. - 152 с.
6. *Ходоровский Г.М.,Мыслицкий В.Ф., Ясинский В.И. и др.* Роль лимбических структур мозга в механизмах регуляции репродуктивной функции. - В кн.: Тез. докл. выезд. сессии науч. совета «Физиология человека и животных» АН Украины. - Донецк, 1991. - С. 66.
7. *Schwarts S.M.* Effects of constant bright illumination on reproductive processes in the female rat // Neurosci and Biobehav. Res. - 1982. - 6, № 3. - P. 391.
8. *Sherwood N., Timiras P.* A stereofaxic atlas of the developing rats brain. - Los Angeles, London: University of California Press Berkeley, 1970. - 204 p.
9. *Turch F., Campbell S.* Phofoperiodic regulation of neuroendocrine gonadal activity // Biol. Reprod. - 1979. - 20. - С. 32-50.

Чернів. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 26.12.94

УДК 612.82.062:615.217.24:616-009

В.М.Шеверьова

Нейрофізіологічні ефекти β-блокатора обзидану за умов моделювання емоційного стресу

На 3-месячных крысах-самцах линии Вистар исследовали нейрофизиологические эффекты β-блокатора обзидана в условиях моделирования эмоциональных нарушений. Показано, что 7-8-суточный стресс вызывает глубокие изменения електрографических, эмоциональных и вегетативных реакций животных. Вызываемые стрессом нарушения прослеживаются на протяжении длительного послестрессорного периода. Регулируя и нормализуя уровень возбудимости корко-подкорковых образований, обзидан способствует обратимости вызываемых стрессом нарушений. Центральным β-адренореактивным системам принадлежит важная роль в механизмах формирования стрессовых состояний и их последствий.

Вступ

Нині в літературі є достатня кількість даних, які свідчать про те, що в механізмах нейрохімічного забезпечення розвитку стресових станів та їх наслідків важлива роль належить адренергічним системам мозку [3, 6, 7, 14]. Різноманітність зв'язків і впливу адренергічної системи передбачають її участь у регуляції багатьох функцій організму, в тому числі, і в механізмах екстреної адаптації з залученням до реакції стресу ендокринних, сомато-вегетативних і емоційних компонентів [7, 13, 16]. Вважають, що біоелектричні та сомато-вегетативні компоненти емоційного стресу зумовлені активацією центральних α-адренореактивних систем [7]. Разом з тим відомо, що в останній час β-адреноблокатори застосовуються не лише для лікування серцево-судинних, але й нейропсихічних порушень при зміні тиреоїдного статусу, афективній патології, яка супроводжується емоційним напруженням та активацією симпато-адреналової системи, а також для купірування алкогольного абстинентного синдрому, який спричинений надмірною активністю центральних адренергічних механізмів [1, 11, 17, 18]. В експерименті β-блокатори впливають на розвиток сну, механізми пам'яті, попереджують виникнення патологічних синдромів за умов стресових станів [3, 15]. Однак, до цього часу нейрофізіологічні ефекти β-блокаторів залишаються мало вивченими. Метою нашої роботи було дослідження впливу β-блокатора обзидану на біоелектричну активність мозку, емоційну поведінку та вегетативні реакції щурів при моделюванні емоційних порушень.

Методика

Експерименти виконані на 23 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс в хронічних дослідах у двох серіях. Під барбаміловим наркозом на стереотаксичному приладі за атласом Фіфкової та Маршала [3] ніхромові електроди в скляній ізоляції вживляли в неокортекс, дорзальний гіпокамп, вентролатеральне та вентромедіальне ядра гіпоталамуса, ретикулярну формацію середнього мозку. Реакцію самостимулювання (РСС) одержували з вентролатерального та амбівалентних зон вентромедіального гіпоталамуса за методом Олдса [19]. Частоту РСС реєстрували за кожні 5 хв протягом 0,5 год за допомогою автоматичного лічильника та самозаписа. Безумовно-рефлекторну реакцію уникнення одержували стимуляцією негативних зон вентромедіального гіпоталамуса. Електроенцефалограму (ЕЕГ) записували біполярно на чорнильнопишучому енцефалографі «4ЕЕГ Біофізприлад». Частоту серцевих скорочень (СС) реєстрували на цьому ж приладі за допомогою електрода, імплантованого під шкіру в області задньої кінцівки. Модель емоційного порушення створювали електрошкіряним больовим подразненням лапок тварин тривалістю 10 с з міжстимульним періодом 5 с упродовж 1 год протягом 7-8 діб [9]. β-блокатор обзидан вводили внутрішньоочеревинно в дозі 40 мкг/100 г маси тіла тварин протягом 6 діб після припинення стресу. По закінченню експериментів проводили гістологічний контроль локалізації електродів у мозку. Обробляли ЕЕГ за допомогою візуального та кількісного аналізу (визначали θ-індекси). Статистичну обробку результатів здійснено методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента та Вілкоксона-Манна-Уітні [12].

Результати та їх обговорення

У I серії вивчали особливості періодів формування стресу та зворотного розвитку спричинених ним порушень. Аналіз ЕЕГ щурів цієї серії показав, що в неокортексі, гіпоталамусі та ретикулярній формації домінувала α-активність, епізодично реєстрували поодинокі або групами θ-, β-коливання. В структурі ЕЕГ гіпокампу переважала α-активність або домінував α-θ-ритм. Протягом 7-8-добового стресу в гіпокампі спостерігався генералізований розвиток гіперсинхронних α-θ-коливань (рис. 1,*б*). Відсоток часу θ-активності на ЕЕГ лімбико-неокортикальних структур значно збільшувався (рис. 2,*а*). У неокортексі та ретикулярній формації помітною була реакція десинхронізації або в неокортексі та гіпоталамусі більш поширено представлені α-θ-коливання, поодинокі елементи судорожної активності. Після стресу частота РСС підвищувалася, знижувалася або гальмувалася. Пороги виникнення РСС також мали різну динаміку. Гальмування частоти РСС на висоті стресу супроводжувалося розвитком у неокортексі повільних θ-δ-потенціалів і депресії електричної активності підкіркових структур. Через 7-8 діб стресу підвищувався рівень активності системи негативного емоційного реагування. Пороги виникнення негативних емоційних ре-

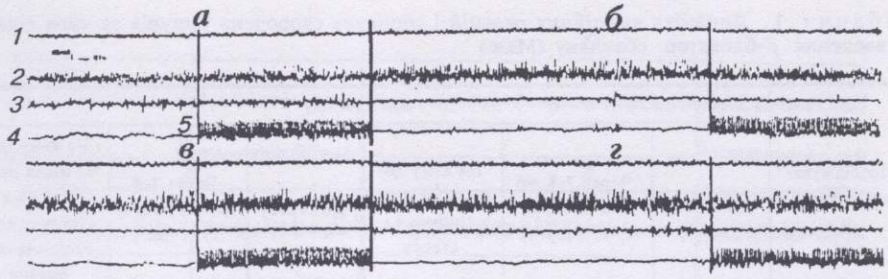


Рис. 1. Біоелектрична активність мозку щура за умов стресу та в період дослідження його зворотного розвитку: *а* - початковий фон; *б* - через 7 діб стресу; *в* - на 4-, 8-му добу після припинення стресу; *1* - неокортекс; *2* - гіпокамп; *3* - гіпоталамус; *4* - ретикулярна формація; *5* - частота серцевих скорочень.

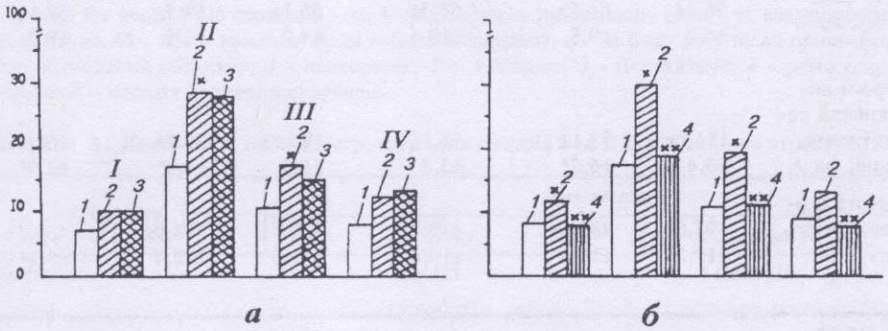


Рис. 2. Динаміка θ-індексів (*а* - I серія, *б* - II серія) структур мозку щурів (*I* - неокортекс, *II* - гіпокамп, *III* - гіпоталамус, *IV* - ретикулярна формація) під час стресу, в період дослідження його зворотного розвитку та при введенні обзидану: *1* - до стресу, *2* - через 7-8 діб від початку стресу, *3* - на 8-му добу після припинення стресу, *4* - на 8-му добу після припинення стресу та введення обзидану. Представлено середні значення 9-10 зв'язаних пар спостережень за критерієм Вілконсона-Манна-Уітні.
* $P < 0,05$ відповідно до початкового стану, ** $P < 0,05$ - відповідно до стресу.

акцій вірогідно знижувалися (табл. 1), спроби до уникнення після стресу у деяких щурів трансформувалися в активні реакції уникнення, характер негативної емоційної поведінки під час РСС був значно виражений. Частота СС за умов стресу змінювалася за ваго-, симпатичним типом або залишалася відносно стабільною (див. табл. 1; рис. 1). На 4-8 доби після припинення стресу електрична активність досліджуваних структур переважно відповідала характеру ЕЕГ під час стресу (див. рис. 1,*в, г*) і могла наближатися до початкового фону на 14-21-шу доби післястресорного періоду. У випадку гальмування частоти РСС після стресу, її поява лише на 21-шу добу після припинення стресу супроводжувалася нормалізацією амплітуди та частоти біопотенціалів лімбіко-неокортикальних структур. У щурів з підвищенням частоти РСС, переважно на 14, 21, 27-му доби дослідження зворотного розвитку стресу, спостерігався різний тип серцевої діяльності. На 8-му добу після припинення стресу пороги виникнення позитивних і негативних емоційних реакцій, частота РСС

Таблиця 1. Динаміка емоційних реакцій і серцевих скорочень у щурів за умов стресу та введення β-блокатор обзидану (M±m)

Досліджуваний показник	Умова досліду					
	До стресу	Через 7-8 діб від початку стресу	На 8-му добу після припинення стресу	До стресу	Через 7-8 діб від початку стресу	На 8-му добу після припинення стресу та введення обзидану
	I серія			II серія		
Частоти реакції самостимуляції	367± ±78,0	342,7± ±78,6	366,3± ±89,5	324,7± ±28,4	351,0± ±50,0	429,9± ±37,4
Пороги виникнення реакції самостимуляцій, мк А	66,3± ±4,7	64,5± ±9,8	63,3± ±10,6	66,1± ±4,2	67,9± ±2,9	62,1± ±3,7
Пороги виникнення реакції уникнення, мк А	111,0± ±3,4	93,1± ±6,5*	93,8± ±5,8	104,2± ±6,3	79,7± ±8,0*	108,6± ±3,9*
Частота серцевих скорочень	495,0± ±12,3	485,5± ±16,9	489,2± ±10,4	460,4± ±21,6	473,9± ±12,4	430,3± ±8,9*

* $P < 0,05$

та СС, θ-індекси у щурів цієї серії вірогідно не відрізнялися від їх значень за умов стресу (див. табл. 1; рис. 2).

У II серії досліджували особливості електричної активності мозку, емоційної поведінки та вегетативних реакцій щурів під час стресу та введення обзидану. У тварин цієї серії, як і I серії, на ЕЕГ нової кори, гіпоталамуса та ретикулярної формації домінувала α-активність, епізодично реєструвалася реакція десинхронізації епохою 1-2 с, поодинокі або групами θ-потенціали. В гіпокампі також домінувала α-активність або в цій структурі ширше були представлені θ-коливання. Через 7-8 діб стресу на ЕЕГ лімбіко-неокортикальних і ретикулярних структур спостерігалося підвищення амплітуди основних ритмів, відмічався генералізований розвиток гіперсинхронних α-θ-потенціалів та елементів пароксизмальної активності у вигляді піків, гострих хвиль та їх комплексів, присутність θ-ритму на ЕЕГ досліджуваних структур помітно збільшувалася (рис. 3,*б*). За умов стресу чітка тенденція до підвищення θ-індексів спостерігалася в неокортексі, гіпокампі та гіпоталамусі (див. рис. 2,*б*). Такі ж результати одержали в дослідженні обох серій (табл. 2). Через 7-8 діб стресу рівень активності системи негативних емоцій підвищувався, про що свідчили значно виражений амбівалентний характер поведінки щурів під час РСС та зниження порогів реакцій уникнення (див. табл. 1). У більшості

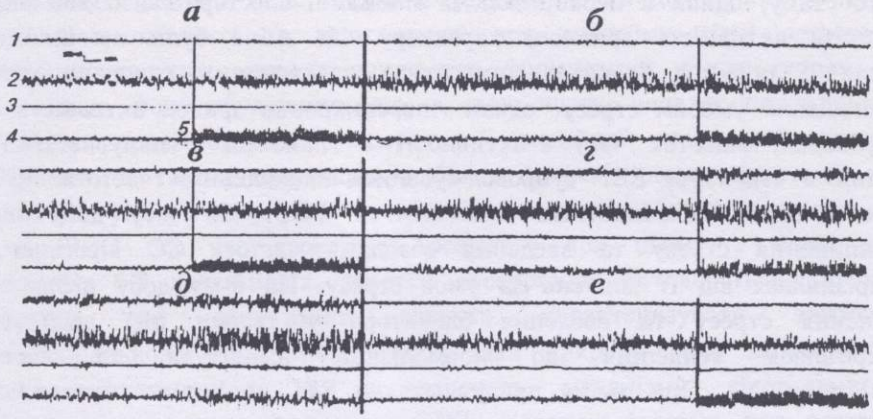


Рис. 3. Біоелектрична активність мозку щура за умов стресу та введення обзидану: *а* - початковий фон; *б* - через 7 діб стресу; *в* - на 4-ту добу після припинення стресу та введення обзидану; *г, д* - на 45-, 60-ту хвилину після введення обзидану; *е* - на 8-му добу після припинення стресу та введення обзидану; *1* - неокортекс; *2* - гіпокамп; *3* - гіпоталамус; *4* - ретикулярна формація; *5* - частота серцевих скорочень.

Таблиця 2. Динаміка θ-індексів структур мозку щурів I та II серій за умов стресу (M±m)

Структура	Умова досліду	
	До стресу	Після стресу
Неокортекс	7,6±1,1	11,3±1,2±
Гіпокамп	17,0±2,0	29,4±2,4**
Гіпоталамус	10,8±1,8	18,3±2,2*
Ретикулярна формація	9,2±1,4	13,3±1,8

* $P < 0,05$, ** $P < 0,02$

щурів з підвищенням частоти РСС за умов стресу в неокортексі та гіпоталамусі поряд зі збільшенням θ-індексів спостерігалася тенденція і до підвищення α-активності. У щурів зі зниженням частоти РСС після стресу частотний спектр ЕЕГ цих структур зміщувався переважно в діапазон θ-коливань, інколи - δ чи β частот. При цьому відсоток часу α-активності в неокортексі, а у деяких щурів і в гіпоталамусі дещо зменшувався. На 4-ту добу після припинення стресу та ін'єкцій обзидану прояви стресу на ЕЕГ лімбіко-неокортикальних структур у деяких тварин були менш виражені (див. рис. 3,*в*). Введення блокатора супроводжувалося на 15-45-й хвилині досліду розвитком на ЕЕГ явищ синхронізації та появою в неокортексі «веретен сну». Розвиток синхронізації біопотенціалів відмічався спочатку в ретикулярній формації та в гіпоталамусі, а в подальшому поширювався на гіпокамп і неокортекс (див. рис. 3,*г,д*). На фоні сповільнення електричних коливань епізодично могла реєструватися низькоамплітудна десинхронізована активність різних епох. У одного щура на 4-ту добу після припинення стресу та введень обзидану ЕЕГ наближалася до початко-

вого стану, однак в неокортексі та гіпокампі спостерігалася, викликана стресом активність зривного характеру. Ці зміни були нестійкими і після 6 ін'єкцій блокатора амплітуда електричних коливань майже відповідала умовам стресу, однак гіперсинхронна зривна активність подавлялася, відсоток часу θ-активності в гіпокампі зменшувався. Такі зміни в структурі ЕЕГ супроводжувалися підвищенням частоти РСС і зменшенням амбівалентних властивостей РСС. На 4-ту добу після припинення стресу та введення обзидану частота СС вірогідно не відрізнялася від її значень за умов стресу. На 8-му добу після припинення стресу та введення блокатора у тварин цієї серії спостерігалася тенденція до нормалізації амплітуди та частоти біопотенціалів. При цьому присутність на ЕЕГ лімбіко-неокортикальних та ретикулярних структур низькочастотного гіперсинхронного θ-ритму та компонентів судорожної активності була менш виражена, θ-індекси мали чітку тенденцію до зниження (див. рис. 2,*б*; рис. 3,*е*). У деяких щурів в гіпоталамусі та гіпокампі реєструвалась α-активність, яка порівняно з початковим фоном, мала дещо більш регулярний, ритмічний характер. У одного з щурів зменшення амплітуди гіперсинхронних електричних коливань і більш дифузний їх розвиток у гіпокампі можна було спостерігати на 9-ту добу після припинення стресу та введення обзидану. Пороги виникнення негативних емоційний реакцій у щурів цієї серії на 8-му добу після припинення стресу та введення блокатора підвищувалися (див. табл. 1). Зниження рівня активності системи негативних емоцій супроводжувалося підвищенням частоти РСС. Пороги виникнення РСС змінювалися порізному, але мали тенденцію до зниження. Частота СС була вірогідно нижчою від її значень після стресу (див. табл. 1). У більшості тварин цієї серії амбівалентні реакції трансформувались у позитивні або були мало виражені.

Таким чином, як показали наші дослідження, 7-8-добовий стрес викликає глибокі зміни в діяльності мозку, що знаходить своє відображення в характері електричної активності мозкових структур, особливостях емоційної поведінки та динаміці вегетативних реакцій тварин. Розвиток на ЕЕГ генералізованої гіперсинхронної електричної активності, пароксизмальних проявів різної структури, ритмічність електричних процесів і більш поширена присутність лімбіко-неокортикальних і ретикулярних структур θ-коливань є реакцією мозку на стрес, електрографічний корелят стану напруги та перенапруги, що узгоджується з даними наших попередніх досліджень та інших авторів [7, 9]. Зниження порогів виникнення негативних емоційних реакцій, значно виражений характер негативної емоційної поведінки під час РСС за умов стресу свідчать про підвищення рівня активності системи негативних емоцій, що мобілізують захисну поведінку щурів при надмірних стресових впливах. Поряд з цим, активація системи позитивного емоційного реагування (підвищення частоти РСС і зниження порогів виникнення РСС) за умов стресу є основою фізіологічного захисту організму у відповідь на дію несприятливих факторів. Так,

підвищення частоти РСС поряд із тенденцією до поширення α-активності в неокортексі та гіпоталамусі при високому рівні негативної емоційної напруги може свідчити про формування у цих тварин оптимального фону збудження, що, в свою чергу, виявляє полегшуючий вплив на протікання інструментальної емоційної умовно-рефлекторної поведінки, а також характеризує більш високий рівень адаптації цих щурів до умов стресу. Що стосується зниження або гальмування частоти РСС під час стресу та розвитку при цьому у новій корі повільних θ-δ потенціалів, депресії електричної активності підкіркових структур, то ці зміни можуть характеризувати зниження функціонального стану нової кори, яка виконує роль запускаючого умовно-рефлекторного та регулюючого механізму гіпоталамічних центрів позитивного підкріплення [8], а також свідчать про розвиток у мозку процесів виснаження та гальмування внаслідок зниження функціональних можливостей та зриву захисних механізмів пристосування. Відносно різного типу серцевої діяльності за умов нейрогенного стресу, то, не дивлячись на те, що деякі автори схильні пов'язувати позитивний емоційний стан переважно з парасимпатичними ефектами, а негативний - з симпатичними [2], причини, які зумовлюють різну динаміку частоти СС при емоціях одного і того ж біологічного знаку [5, 7], на цей час залишаються не до кінця визначеними. Відомо лише, що для деяких емоційних станів характерне складне поєднання вегетативних реакцій, а при високому емоційному збудженні включення симпатичного та парасимпатичного розряду може відбуватись одночасно [10]. Деякі автори вважають, що при тих чи інших проявах вегетативних функцій, необхідно враховувати тип емоційної поведінки [5]. Таким чином, різна динаміка частоти РСС і СС, порогів виникнення РСС та електричних процесів у мозку за умов стресу та в період дослідження його зворотного розвитку зумовлені, на нашу думку, індивідуально-типологічними особливостями тварин, що визначають характер реагування та надійність їх систем адаптації в екстремальних умовах. Зменшення проявів негативних емоційних, вегетативних і біоелектричних компонентів стресу, підвищення частоти РСС, розвиток синхронізації біопотенціалів, сонного гальмування при введенні β-блокатора свідчать про активацію механізмів фізіологічної адаптації, захисних функцій гальмівних систем, що регулюють і нормалізують рівень збудження кірко-підкіркових утворень під час напруги та перенапруги. Початок же розвитку синхронізації біопотенціалів у структурах ретикулярної формації та гіпоталамуса з наступним її поширенням на гіпокамп і неокортекс, характеризують залучення до цього процесу, в першу чергу, структурно-функціональних систем, що беруть участь у запуску та реалізації реакцій емоційно-стресового характеру [6, 7, 14]. Відомо, що обзидан виявляє блокуючу дію на периферичні ефекти катехоламінів (тахікардію тощо). У наших дослідах зниження частоти СС після припинення стресу та введення блокатора відповідно до змін, що спостерігаються в електричній активності мозку та в емоційному стані тварин вказує також, на те, що кардіальні ефекти

обзидану можуть були зумовлені не лише периферичною, але й центральною дією на механізми контролю та регуляції функцій серцево-судинної системи. Згідно з сучасними уявленнями, позитивні емоції є суб'єктивним виразом позитивного підкріплення будь-якої біологічної діяльності організму [7]. У наших експериментах підвищення частоти РСС поряд зі зменшенням стану негативної емоційної напруги в період дослідження зворотного розвитку стресу та при введенні блокатора у випадках її зниження або гальмування за умов стресу може свідчити про підвищення рівня загальної функціональної активності тварин і відображає ступінь задоволення їх поточної потреби, що супроводжується підкреслено позитивною емоцією. Отже подавлення генералізованої гіперсинхронної судорожної активності та зменшення на ЕЕГ неокортикальних та лімбіко-ретикулярних структур θ-коливань («ритму-напруги»), підвищення рівня активності системи позитивного емоційного підкріплення та підвищення порогів виникнення негативних емоційних реакцій, зниження частоти СС є корелятом покращення загального функціонального стану тварин. Таким чином, регулюючи та нормалізуючи рівень збудження кірко-підкіркових утворень, β-блокатор обзидан сприяє зворотному розвитку спричинених стресом порушень. Результати наших досліджень дають підставу припустити, що в комплексі з іншими засобами β-блокуючі препарати можуть бути використані для корекції функціональних станів, які спричинені надмірним рівнем активності центральних адренергічних механізмів. Результати роботи дають підставу вважати також, що центральним β-адренореактивним системам належить важлива роль у механізмах формування стресових станів та їх наслідків.

V.M.Shevereva

NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF β-BLOCKER OBSIDAN UNDER CONDITIONS OF MODELLING OF THE EMOTIONAL STRESS

Neurophysiological effects of β-blocker obsidan have been studied in experiments with 3 month old male Wistar rats under conditions of modelling of emotional disturbances. It is shown that the 7-8 day stress induced profound changes in electrographical, emotional and vegetation reactions of rats. Disturbances induced by the stress are observed for a long-term poststress period. Controlling and normalizing the level of excitability of the cortex-subcortex structures the β-blocator obsidan promotes reversibility of the stress-induced changes. Central β-adrenoreactive systems of the brain play the important role in mechanisms of formation of stress states and their consequences.

State University, Kharkov
Ministry of Education of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Авакян О.М.* Фармакологическая регуляция функции адренорецепторов. - М.: Медицина, 1988. - 253 с.
2. *Анохин П.К.* Эмоциональные напряжения как предпосылка к развитию неврогенных заболеваний сердечно-сосудистой системы // Вестн. АМН СССР. - 1965. - № 6. - С. 10-18.
3. *Анохина И.П.* Нейрохимическая характеристика специфических патологических синдромов, возникающих в условиях стрессовых состояний // Там же. - 1975. - № 8. - С. 69-79.

4. *Буреш Я., Петрань М., Захар И.* Электрофизиологические методы исследования. - М.: ИЛ, 1962. - 454 с.
5. *Вальдман А.В., Козловская М.М.* Вегетативные корреляты эмоциональных реакций. - В кн.: Экспериментальная нейрофизиология эмоций. - М.: Наука, 1972. - С. 173-210.
6. *Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С.* Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. - М.: Медицина, 1979. - 358 с.
7. *Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. - К.: Здоров'я, 1983. - 133 с.
8. *Воробьева Т.М.* Неокортикальные механизмы реакции самораздражения. - В кн.: Центральные и периферические механизмы вегетативной нервной системы. - Ереван: Изд. АН Арм. ССР, 1976. - С. 79-84.
9. *Воробьева Т.М., Шеверева В.М.* Нейрофизиологические механизмы эффектов транскраниальной анодной микрополяризации в норме и при моделировании эмоциональных нарушений // Физиология человека. - 1990. - **16**, № 3. - С. 42-49.
10. *Гельгорн Э., Луфборроу Д.* Эмоции и эмоциональные расстройства. - М.: Мир, 1966. - 672 с.
11. *Голодец Р.Г., Говорин Н.В.* Бета-блокаторы в комплексной терапии алкогольного делирия // Журн. невропатологии и психиатрии. - 1983. - **83**, № 2. - С. 249-253.
12. *Гуляр Е.А., Генкин А.В.* Применение критериев непараметрической статистики для оценки различий двух групп наблюдений в медико-биологических исследованиях. - М.: Медицина, 1969. - 31 с.
13. *Коркушко О.В., Фролькис М.В.* Влияние анаприлина на гипоталамогипофизарно-надпочечниковую систему у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца // Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. - 1990. - № 22. - С. 32-35.
14. *Судаков К.В.* Системные механизмы эмоционального стресса. - М.: Медицина, 1981. - 232 с.
15. *Ханбабян М.В.* Норадренергические механизмы мозга. - Л.: Наука, 1981. - 123 с.
16. *Шаляпина В.Г., Ракицкая В.В.* Адренергические структуры мозга в регуляции гипофизарно-адренокортикальной системы. - В кн.: Катехоламинергические нейроны. - М.: Наука, 1979. - С. 117-125.
17. *Feely., Peden N.* Use of β-adrenoreceptor blocking drugs in hyperthyroidism // Drugs. - 1984. - **27**, № 5. - P. 425-446.
18. *Middlemiss D.N., Buxtorn D.A., Greenwood D.T.* Beta-adrenoceptor antagonists in psychiatry and neurology // Pharmacol. Ther. - 1981. - **12**, № 2. - P. 419-437.
19. *Olds G., Milner P.* Positive reinforcement produced electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // J. Comp. Physiol. Psychol. - 1954. - **47**, № 6. - P. 419-427.

Харків. ун-т
М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 21.09.93

УДК 577.352.465:(546.32+546.13):616.155.1-008.1

Л.В.Пєшкова

РОЛЬ ІОНІВ КАЛІЮ ТА ХЛОРУ В ГАЗОТРАНСПОРТНІЙ ФУНКЦІЇ ЕРИТРОЦИТІВ

Исследование влияния электролитов на газотранспортную функцию крови было проведено на образцах крови, взятой у людей из пальца. Показано, что при отсутствии заболеваний системы крови, при значениях pH, содержании гемоглобина, концентрации HCO_3^-, Na^+ в крови в пределах физиологической нормы, парциальное давление кислорода в крови и насыщенность гемоглобина кислородом определяются концентрационным градиентом ионов хлора на эритроцитарной мембране, то есть транспортом кислорода через эритроцитарную мембрану, который сопряжен с переносом ионов хлора. При этом существуют два уровня значений p_{O_2} и насыщенности гемоглобина кислородом в зависимости от концентрационного градиента ионов хлора на эритроцитарной мембране, которые определяются уровнем концентраций K^+ и Cl^- в крови и эритроцитах.

Вступ

У літературі широко представлено дані про вплив різних факторів на здатність гемоглобіну до зв'язку з киснем. До них відносяться Cl^- [18], 2,3-дифосфогліцерат (2,3-ДФГ) [11], K^+ [2] та pH [10]. Вплив неорганічних іонів на спорідненість гемоглобіну до кисню пояснюють їх впливом на іонізацію молекули гемоглобіну та взаємодію її складових між собою та цитоплазмою еритроцитів [3]. Причому це явище настільки відчутне, що при зміні концентрації іонів змінюється або зникає зовсім залежність спорідненості гемоглобіну до кисню від концентрації 2,3-ДФГ [12] і pH [19]. Виявлена і зворотна залежність, тобто вплив кисневої недостатності на іонний склад крові [13]. Аналіз літературних даних з вивчення зв'язку гіпоксії та електролітного складу крові свідчить про те, що дослідження в цій галузі присвячені в основному вивченню впливу електролітів на оксигенацію та деоксигенацію гемоглобіну, який міститься в розчині. Проте, за даними Colletta з співавт. [14], швидкість поглинання кисню еритроцитами майже в 50 разів нижча, ніж швидкість зв'язування кисню гемоглобіном, на підставі чого авторами зроблено висновок, що лімітуючою стадією поглинання кисню інтактними еритроцитами є його дифузія з розчину в клітину. Разом з тим механізм впливу електролітів на транспорт кисню через еритроцитарну мембрану і вплив цього процесу на оксигенацію та деоксигенацію гемоглобіну інтактних еритроцитів практично не досліджений.

На наш погляд, саме цей механізм представляє особливий інтерес і, насамперед, для практичної медицини, оскільки різні патологічні процеси в організмі супроводжуються значними порушеннями елект-

ролітного складу крові, що може призвести до змін газотранспортної функції еритроцитів і стати причиною зниження парціального тиску кисню в крові.

Методика

Об'єктами для дослідження були свіжовзята кров і виділені з неї еритроцити. Кров брали вранці натщесерце з пальця. Обстежено 96 здорових і 156 хворих людей. Визначення p_{O_2}, p_{CO_2} і pH крові проводили на біологічному мікроаналізаторі типу ОР-210/3. Концентрацію HCO_3^- у крові розраховували за показниками p_{CO_2}, pH і вмістом гемоглобіну в крові за допомогою стандартних номограм типу ВМА-155. Концентрацію гемоглобіну в крові визначали колориметричним методом у гемометрі Салі [6].

Еритроцити осаджували центрифугуванням протягом 10 хв із швидкістю 1000 хв$^{-1}$ на центрифузі ЦЛС-3, з подальшим 2-разовим промиванням їх десятикратним об'ємом середовища виділення (сахароза 0,3 моль/л; *трис*-(оксиметил)-амінометан - 0,01 моль/л, pH 7,5). Число еритроцитів у суспензії підраховували в камері Горяєва за загальноприйнятою методикою [6]. Об'єм окремого еритроцита розраховували за показниками гематокриту та числом еритроцитів у крові [5]. Гематокрит визначали методом центрифугування проб крові в гематокритному відградуйованому капілярі до одержання щільного стовпчика еритроцитів [6].

Концентрацію K^+, Na^+, Cl^- визначали потенціометричним методом за допомогою іонселективних електродів: калієвого, марки ЄМ-К-01; натрієвого - ЄСР-05-06; хлоридного - ЄСрл-01. Електродом порівняння був стандартний хлорсрібний електрод марки ЄВЛ-ІМ3.

Насичення гемоглобіну киснем визначали за зменшенням його в закритій полярографічній камері (полярограф РА-2 ЧССР) після розміщення в ній суспензії еритроцитів (при постійному помішуванні на магнітній мішалці) й оцінювали в молях кисню на грам гемоглобіну.

Результати та їх обговорення

Для дослідження впливу електролітів на газотранспортну функцію крові необхідно було мати зразки крові з широким діапазоном концентрації електролітів у крові та еритроцитах. У зв'язку з цим нами було досліджено електролітний склад крові та виділених з неї еритроцитів у здорових людей і хворих на пародонтит різного ступеня тяжкості. Літературні дані, які свідчать про те, що при кістковій резорбції відбувається порушення електролітного складу крові (оскільки кісткова тканина та кров постійно обмінюються неорганічними іонами) [4], допомогли нам припустити наявність відхилення в показниках електролітного складу у хворих на пародонтит порівняно зі здоровими людьми. Дослідження проводили про-

тягом декількох років. Результати групували залежно від сезону року та стану тканин пародонту.

В обстежених групах людей визначали концентрацію іонів калію та хлору в крові і еритроцитах, концентрацію Na^+, HCO_3^-, pH, кількость гемоглобіну та pO_2 у крові, а також вміст кисню (Q, в молях на грам гемоглобіну), що зв'язується з еритроцитами (до повного насичення гемоглобіну киснем) при розміщені їх в інкубаційному середовищі, яке не містить у собі іонів калію та хлору. Зв'язана еритроцитами з інкубаційного середовища (*in vitro*) кількість кисню (котра супроводжувалася транспортом Cl^- і K^+ із еритроцитів в інкубаційне середовище за концентраційним градієнтом), розцінювалася нами як кількісна характеристика ненасиченості гемоглобіну киснем в інтактних еритроцитах (*in vivo*).

Відомо, що при підвищенні концентрації гемоглобіну знижується його спорідненість до кисню [7]. В обстежених групах людей показники гемоглобіну змінювалися в вузькому діапазоні значень, не відрізнялись у хворих на пародонтит різного ступеня тяжкості (від 113,0 ± 11,0 до 137,0 г/л ± 4,0 г/л) від показників у здорових людей (135,0 г/л ± 5,0 г/л) і некорелювали зі значеннями pO_2, крові та величиною Q.

У транспорті іонів Cl і K через еритроцитарну мембрану беруть участь іони Na (Na^+, K^+, Cl^- - котранспорт [15]). Концентрація іонів натрію в крові обстежених нами здорових людей не залежить від сезону обстеження (65,4 ммоль/л ± 3,6 ммоль/л в зимово-весняні місяці та 74,7 ммоль/л ± 6,5 ммоль/л в літньо-осінні місяці року, $P>0,25$), не відрізнялася від значень показників у хворих на пародонтит різного ступеня тяжкості (легкого ступеня - 63,8 ммоль/л ± 6,6 ммоль/л, $P > 0,8$; середньої тяжкості - 79,3 ммоль/л ± 6,4 ммоль/л, $P > 0,1$; 76,3 ммоль/л ± 3,8 ммоль/л, $P > 0,9$; тяжкого ступеня - 76,2 ммоль/л ± 4,9 ммоль/л, $P > 0,1$; 84,5 ммоль/л ± 6,6 ммоль/л, $P > 0,3$ відповідно до сезону року) і не корелювала зі значеннями pO_2 крові та Q.

Характери сезонних змін концентрації HCO_3^-, який бере безпосередню участь у переносі Cl^- через еритроцитарну мембрану [16], у здорових людей та хворих на пародонтит різного ступеня тяжкості подібні: максимальне значення має місце в літні місяці (36,5 ± 2,5; 38,2 ммоль/л ± 2,1 ммоль/л), мінімальне - в осінні місяці року (29,9± ± 1,2; 33,4 ммоль/л ± 3,4 ммоль/л). У хворих значення показників не відрізнялися від таких у здорових людей і не корелювали з pO_2, крові та Q.

Як уже повідомлялося нами раніше [8, 9, 17], у здорових і хворих на пародонтит людей відбувається неповне насичення гемоглобіну киснем. Кількість кисню, необхідного для повного насичення гемоглобіну, у здорових людей становить $(28,7 \pm 4,4) \cdot 10^{-6}$ моль $O_2 \cdot г^{-1}$ Нв у весняні місяці (період, коли спостерігається максимальна концентрація Cl^- у крові та еритроцитах), $(12,2 \pm 1,2) \cdot 10^{-6}$ моль $O_2 \cdot г^{-1}$ Нв і $(13,9 \pm 4,7) \cdot 10^{-6}$ моль $O_2 \cdot г^{-1}$ Нв у зимові та літні місяці

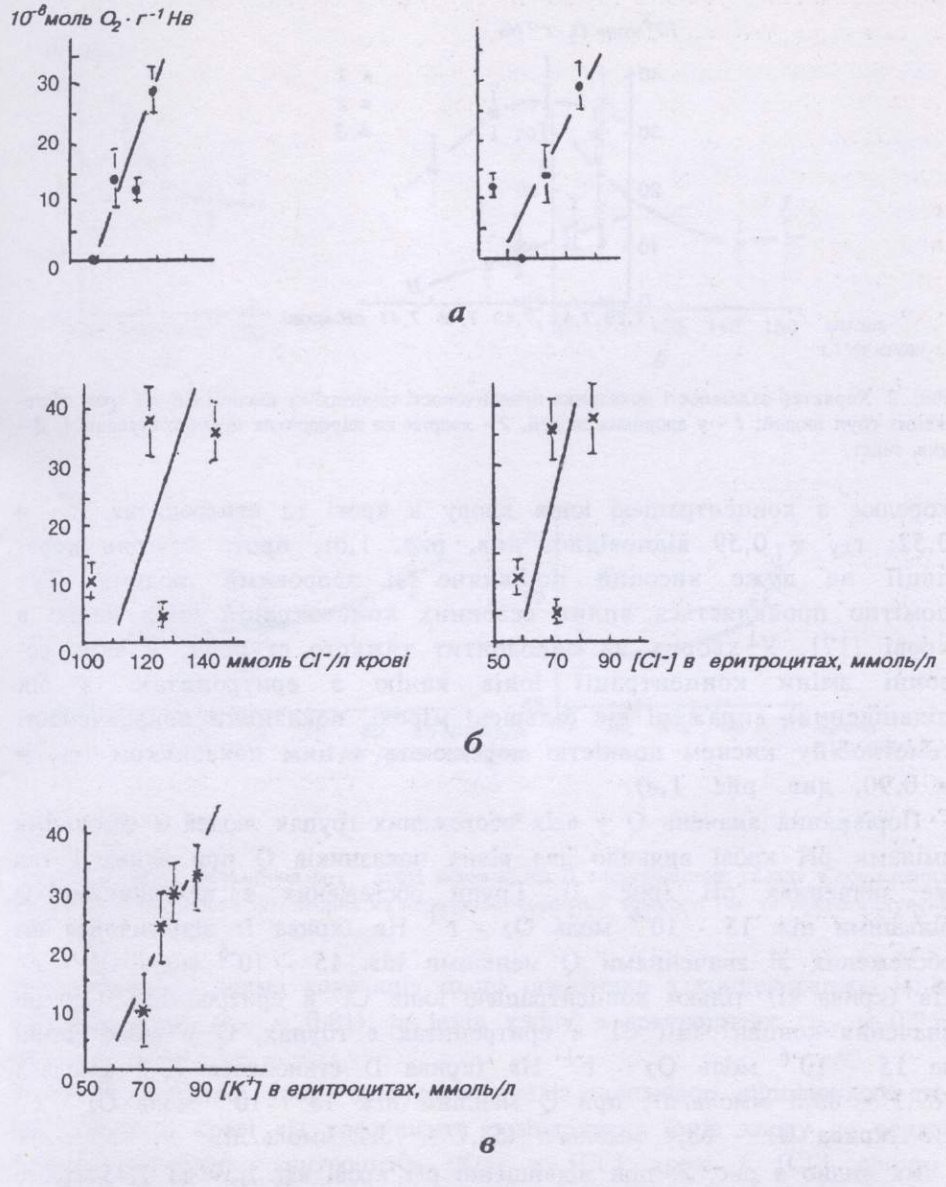


Рис. 1. Характеристика ненасиченості гемоглобіну киснем в залежності від електролітного складу крові: *а* - у здорових людей; *б* - у хворих на пародонтит середньої тяжкості; *в* - у хворих на пародонтит тяжкого ступеня.

відповідно. Восени, коли в крові і еритроцитах здорових людей спостерігається мінімальна концентрація Cl^-, гемоглобін інтактних еритроцитів максимально насичений киснем. Донасичення гемоглобіну киснем (*in vitro*) при внесенні еритроцитів в інкубаційне середовище не відбувається.

Аналіз ступеня впливу кожного з досліджених параметрів крові та еритроцитів свідчить про те, що ненасиченість гемоглобіну киснем у здорових людей корелює з концентрацією іонів хлору в крові та еритроцитах ($r = 0,92$; $r = 0,71$ відповідно, рис. 1,*а*). У хворих на пародонтит середньої тяжкості ненасиченість гемоглобіну киснем також

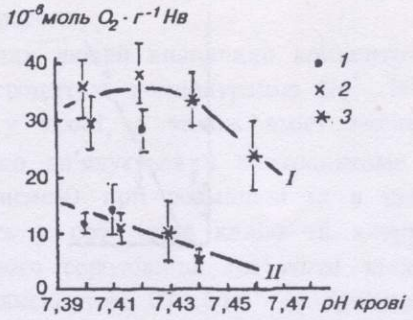


Рис. 2. Характер залежності показника ненасиченості гемоглобіну киснем від pH крові обстежених груп людей: *1* - у здорових людей, *2* - хворих на пародонтит тяжкого ступеня; I, II - див. текст

корелює з концентрацією іонів хлору в крові та еритроцитах (r_{xy} = 0,52; r_{xy} = 0,59 відповідно, див. рис. 1,*б*), проте ступінь кореляції не дуже високий порівняно зі здоровими людьми. Тут помітно проявляється вплив сезонних концентрацій іонів калію в крові [17]. У хворих на пародонтит тяжкого ступеня, у яких сезонні зміни концентрації іонів калію в еритроцитах (в бік підвищення) виражені ще більшою мірою, показники ненасиченості гемоглобіну киснем повністю корелюють з цим показником (r_{xy} = = 0,90, див. рис. 1,*в*).

Порівняння значень Q у всіх обстежених групах людей з сезонними змінами pH крові виявило два рівня показників Q при одних і тих же значеннях pH (рис. 2). Групи обстежених з показниками Q більшими ніж 15 · 10^{-6} моль O_2 · $г^{-1}$ Нв (крива I) відрізнялися від обстежених зі значеннями Q меншими ніж 15 · 10^{-6} моль O_2 · $г^{-1}$ Нв (крива II) тільки концентрацією іонів Cl^- в еритроцитах. Середні значення концентрації Cl^- в еритроцитах в гпупах, Q у яких більші за 15 · 10^{-6} моль O_2 · $г^{-1}$ Нв (крива I) становлять 78,8 ммоль/л (69,1 - 85,3 ммоль/л), при Q меншим ніж 15 · 10^{-6} моль O_2 · $г^{-1}$ Нв (крива II) - 68,4 ммоль/л (58,7 - 73,1 ммоль/л).

Як видно з рис. 2, при підвищенні pH крові від 7,39 до 7,45 (тобто в межах фізіологічної норми), насиченість гемоглобіну киснем не залежить від pH крові. В групах з однаковим pH крові здатність гемоглобіну до зв'язування кисню визначається концентрацією іонів хлору в еритроцитах. Стан тканин ротової порожнини (наявність пародонтиту або інтактний пародонт) не впливає на здатність гемоглобіну до зв'язування кисню). Кореляцію здатності гемоглобіну до зв'язування та вивільнення кисню з іншими досліджуваними показниками крові (утримання гемоглобіну, концентрація Na^+, HCO_3-) в обстежених групах не виявлено.

Аналіз сезонних змін p_{O_2} крові виявив обернену кореляцію цього показника з концентрацією іонів хлору в крові здорових людей (r_{xy}= = -0,73, рис. 3,*а*) і хворих на пародонтит тяжкого ступеня (r_{xy} = = -0,71, див. рис. 3,*б*). У хворих на пародонтит середньої тяжкості

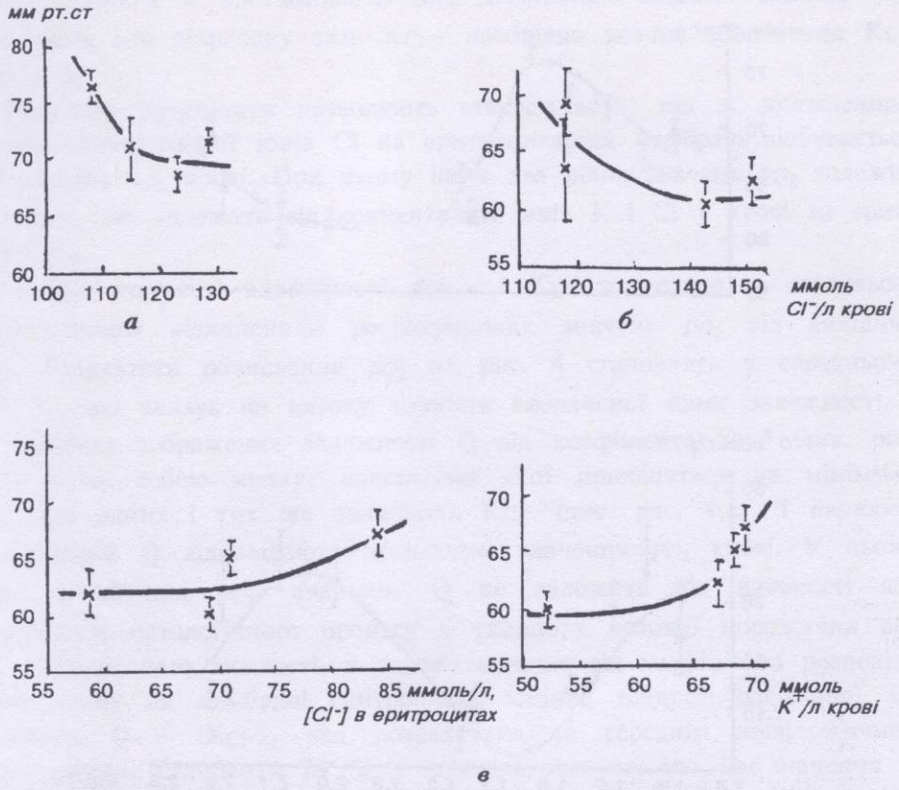


Рис. 3. Значення показників p_{O_2} крові залежно від її електролітного складу в обстежених групах здорових людей (*а*), хворих на пародонтит середньої тяжкості (*в*) та тяжкого ступеня (*б*).

спостерігається пряма кореляція цього показника з концентрацією іонів калію в крові (r_{xy} = 0,81) та іонів хлору в еритроцитах (r_{xy} = 0,75, див. рис. 3,*в*).

Однак особливої уваги заслуговує аналіз залежності парціального тиску кисню в крові від коефіцієнта розподілення іонів хлору по обидві сторони мембрани еритроцитів (K_{Cl^-} = [Cl^-] крові / [Cl^-] еритроцитів), оскільки вже відзначалося вище, швидкість зв'язування та вивільнення гемоглобіном кисню лімітується саме цією найбільш повільною стадією в складному механізмі транспорту кисню з альвеолярного повітря до тканин. Як ми і припускали, парціальний тиск кисню в крові обстежених пацієнтів визначається коефіцієнтом розподілення іонів хлору в крові та еритроцитах незалежно від стану тканин пародонту.

Залежність p_{O_2} від K_{Cl^-} для обстежених зображена на рис. 4,*а* де показано, що при збільшенні K_{Cl^-} від 1,39 до 1,65 p_{O_2} крові підвищується. При подальшому збільшенні K_{Cl^-} (до 1,75) відбувається різке зниження p_{O_2} при збільшенні K_{Cl^-} до 2,22 значення даного показника підвищується. Для з'ясування причини різкого зниження значень показників p_{O_2} крові при збільшенні K_{Cl^-} від 1,65 до 1,75 про-

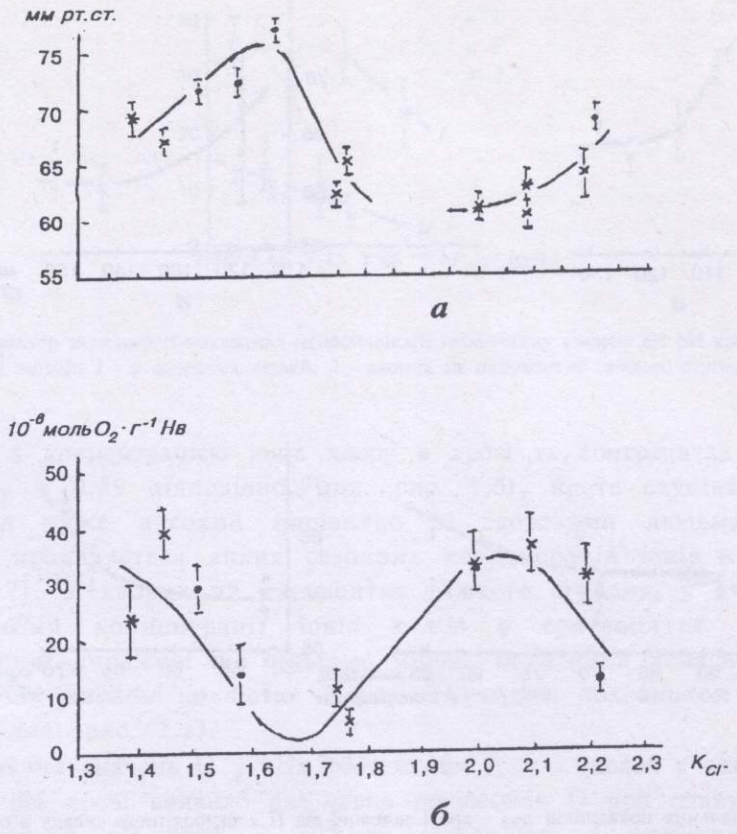


Рис. 4. Залежність показників p_{O_2} крові (*а*) та ненасиченості гемоглобіну киснем (*б*) від коефіцієнта розподілення іонів хлору по обидві сторони еритроцитарної мембрани.

аналізовано всі досліджувані показники крові та еритроцитів для двох діапазонів K_{Cl^-}: I - від 1,39 до 1,65; II - від 1,75 до 2,22.

Об'єднання цих показників крові в групи залежно від діапазону K_{Cl^-} виявило різний рівень концентрації K^+ у крові (64,3 ± 1,8 та 54,6 ммоль/л ± 2,4 ммоль/л, $P < 0,01$; відповідно для I та II діапазону K_{Cl^-}), а також іонів хлору в крові (117,3 ± 3,7 та 136,0 ммоль/л ± ± 6,6 ммоль/л, $P < 0,05$). Спостерігалася також тенденція до зниження концентрації іонів хлору в еритроцитах (74,6 ± 4,0; 64,0 ммоль/л ± ± 4,0 ммоль/л, $P > 0,1$). Одержані результати дозволяють стверджувати, що парціальний тиск кисню в крові підвищується при збільшенні коефіцієнта розподілу іонів хлору на еритроцитарній мембрані. Тобто, цілком імовірно, що при збільшенні різниці концентрацій Cl^- по обидві сторони еритроцитарної мембрани полегшується транспорт кисню через мембрану еритроцита. При цьому високі значення p_{O_2} крові спостерігаються у випадку, коли концентрація іонів хлору в крові знаходиться в межах (117,3 ± 3,7) ммоль/л, а концентрація K^+ - (64,3± ± 1,8) ммоль/л. При більш високих значеннях концентрації іонів Cl

у крові (136,0 ммоль/л ± 6,6 ммоль/л) і більш низьких іонів K (54,6 ммоль/л ± 2,4 ммоль/л) для досягнення високих значень pO_2 (до рівня I-го діапазону змін K_{Cl^-}) необхідно значне збільшення K_{Cl^-} (до 2,2).

Одержані результати дозволяють стверджувати, що зі збільшенням різниці концентрації іонів Cl на еритроцитарній мембрані відбувається збільшення pO_2 крові. При цьому існує два рівня значень pO_2 залежно від K_{Cl^-}, які залежать від концентрації іонів K і Cl у крові та еритроцитах.

Оцінку точності залежності pO_2 - f K_{Cl^-} проведено за середньоарифметичним відхиленням розрахункових значень pO_2 від вихідних [1]. Результати обчислення pO_2 на рис. 4 становлять у середньому 3,5 %, що вказує на високу точність визначеної нами залежності.

Графічне зображення залежності Q від коефіцієнта K_{Cl^-} (див. рис. 4,б) являє собою криву, максимуми якої приходяться на мінімуми pO_2 при одних і тих же значеннях K_{Cl^-} (див. рис. 4,*а*). І навпаки, мінімальній Q відповідають мінімальні значення pO_2 крові. У цьому разі, як і для pO_2, значення Q не залежить від наявності або відсутності патологічного процесу в тканинах ротової порожнини або від ступеня його тяжкості, а залежать лише від коефіцієнта розподілу іонів хлору на мембрані еритроцитів. Оцінка точності одержаної залежності Q - (K_{Cl^-}), яка розрахована за середнім арифметичним відхиленням, становить 24 % і свідчить про те, що на значення Q крім коефіцієнта K_{Cl^-} впливають і інші фактори. До останніх, судячи з вищевикладеного, можна віднести концентрацію K^+ і Cl^- у крові та (або) в еритроцитах.

Одержані результати свідчать про те, що при відсутності захворювань системи крові, при pH, вмісту гемоглобіну, концентрації HCO_3^-, Na^+ у крові в межах фізіологічної норми, парціальний тиск кисню в крові і насиченість гемоглобіну киснем визначаються транспортом кисню через еритроцитарну мембрану, який залежить від концентраційного градієнту іонів хлору на еритроцитарній мембрані, тобто від відношення концентрації іонів хлору в крові до концентрації іонів хлору в еритроцитах. При цьому мають місце два рівня значень pO_2 залежно від K_{Cl^-}: I - більш високий (підвищення pO_2 і насичення гемоглобіну киснем при зміні K_{Cl^-} від 1,39 до 1,65); II - більш низький (підвищення pO_2 крові та насичення гемоглобіну киснем при зміні K_{Cl^-} від 1,75 до 2,22).

Існування двох рівнів показників pO_2 залежно від K_{Cl^-} зумовлено, на наш погляд, різницею в концентрації іонів калію та хлору в крові та еритроцитах. Більш високі значення pO_2 і Q (I рівень) спостерігалися в зразках крові з концентрацією іонів калію в крові в межах значень 64,3 ммоль/л ± 1,8 ммоль/л і іонів хлору - 117,3 ммоль/л ± 3,7 ммоль/л. Більш низькі значення pO_2 (II рівень) спостерігалися при концентрації калію в крові 54,6 ммоль/л ± 2,4 ммоль/л і хлору в крові - 136,0 ммоль/л ± 6,6 ммоль/л. Концентрація іонів Cl в

еритроцитах для II діапазону більш низька порівняно з I (64,0 ± ±4,0; 74,6 ммоль/л ± 4,0 ммоль/л відповідно).

L.V.Peshkova

THE ROLE OF POTASSIUM
AND CHLORINE LONS
IN GAS-TRANSPORT FUNCTION OF ERYTHROCYTES

The research of electrolytes influence on blood gas-transport function was carried out on blood samples taken from human finger. It was shown that in the absence of blood system diseases, with pH indices, hemoglobin content, HCO_3-, Na^+ concentration in blood within physiological norm, partial pressure of oxygen and hemoglobin saturation by oxygen is clearly determined by concentration gradient of chlorine ions on erythrocytes membrane, that is by oxygen transport through the erythrocyte membrane, which is attended by the transfer of chlorine ions. Under these conditions there are two levels of p_{O_2} indices and hemoglobin saturation by oxygen, depending on the concentration gradient of chlirine ions on the erythrocyte membrane, that are determined by K^+ - and Cl^- - ions concentrations level in the blood and erythrocytes.

Odessa Scientific-Research Institute
of Stomatology,
Ministry of Public Health of Ukraine, Odessa

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Венцель Е.С.* Теория вероятности. - М.: Наука, 1969. - 567 с.
2. *Дударев В.П.* Роль гемоглобина в механизмах адаптации к гипоксии и гипероксии. - К.: Наук. думка, 1979. - 152 с.
3. *Иржак Л.И.* Гемоглобины и их свойства. - М.: Наука, 1975. - 240 с.
4. *Касавина Б.С., Торбенко В.П.* Жизнь костной ткани. - М.: Наука, 1979. - 175 с.
5. *Кассирский И.А., Алексеев Г.А.* Клиническая гематология. - М.: Медицина, 1970. - 800 с.
6. *Козловская Л.В., Мартынова М.А.* Учебное пособие по клиническим лабораторным методам исследования. - М.: Медицина, 1975. - 352 с.
7. *Коржуев П.А.* Гемоглобин. - М., 1964. - 288 с.
8. *Пешкова Л.В., Орлова О.Л.* Влияние нарушения электролитного состава крови на способность гемоглобина к связыванию кислорода у больных пародонтозом // Физиол. журн. - 1986. - 32, № 3. - С. 350-357.
9. *Пешкова Л.В., Орлова О.Л., Скляр В.Е.* Влияние ионов калия и хлора на газотранспортную функцию эритроцитов человека. - В кн.: Кислородное голодание и способы коррекции гипоксии: Сб. научн. трудов. - К.: Наук. думка, 1990. - С. 157-166.
10. *Хочачка П., Сомеро Дж.* Стратегия биохимической адаптации. - М.: Мир, 1977. - 400 с.
11. *Benesch R.E., Benesch R.* The reaction between diphosphoglycerate and hemoglobin // Fed. Proc. - 1970. - 29, № 3. - P. 1101-1104.
12. *Benesch R.E., Benesch R., Gu C.G.* The oxygenation of hemoglobin in the presence on 2,3-diphosphoglycerate. Effect of temperature, pH, ionic strength and hemoglobin concentration // Biochemistry. - 1969. - 8, № 6. - P. 2567-2571.
13. *Bergfeld G., Forrester T.* Efflux of adenosine triphosphate from human erythrocytes in response to a brief pulse of hypoxia: [Pap.] Proc. Physiol. Soc. Cambridge Meet. 21-22 July, 1989 // J.Physiol. - 1989. - 418. - P. 88.
14. *Coletta M., Benedetti P.A., Brunori M.* Microspectroscopic studies on single red blood cells // Ital. J.Biochem. - 1989. - 38, № 4. - P. 253-256.
15. *Garay R., Nezaret C., Hannaert P.A., Cragoc E.J.* Demonstration of a [K^+, Cl^-]-cotransport system in human red cells by its sensitivity to [(dihydroindenyl)oxy]alk anoic acids regulation of cell sweiling and distinction from the bumetanide - sensitive [Na^+, K^+, Cl^-]-cotransport system // Mol.Pharmacol. - 1988. - 33, № 6. - P. 696-701.
16. *Lambert A., Lowe A.G.* Chloride/bicarbonate exchange in human erythrocytes // J.Physiol. (Gr. Brit.). - 1978. - 275. - P. 51-63.

17. *Peschkowa L.W., Warawa G.N., Orlowa O.L.* Neue Vorstellungen vom Mechanismus der Hypoxie bei der Periodontitis // Stomatol. DDR. - 1990. - 40. - S. 67-69.
18. *Smigoc K., Brumen M., Svetina S.* Effect of Chloride ions on the binding of oxygen to human hemoglobin described by the generalized adair equation // Period. biologorum. - 1990. - 92, № 4. - P. 465-466.
19. *Sullivan B., Ridds A.* Structure, function and evalution of hemoglobins. III. Aygenation properties // Comr. Biochem. and Physiol. - 1967. - 2. - P. 459-474.

Одес. наук.-дослід. ін-т стоматології
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 26.04.94

УДК 612.28+612.82+612.273

Н.С.Акопян, О.Г.Баклаваджян, Н.В.Саркисян

Влияние лимбической коры и гипоталамуса на импульсную активность бульбарных дыхательных нейронов и на дыхание в условиях гипоксии

Работа представляет собой экспериментальное исследование, цель которого установить как изменяются управляющие влияния гипоталамуса и лимбической коры на нейроны бульбарного дыхательного центра (ДЦ) в условиях гипоксии разной степени тяжести. Изменение функционального состояния гипоталамуса и лимбической коры, из-за их неодинаковой чувствительности к гипоксии, изменяет сложные взаимоотношения между корковыми и подкорковыми структурами мозга и их влияния на дыхательный центр. Все эти изменения импульсной активности нейронов ДЦ и дыхания в целом в различные фазы гипоксии способствуют установлению кислородного гомеостаза и приспособлению организма к условиям дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе.

Введение

Гипоталамус получает афферентную импульсацию самой различной модальности и осуществляет эфферентный контроль эмоционально-мотивационных поведенческих реакций, обладает высокой чувствительностью к изменениям во внутренней среде организма [2, 6]. Лимбическая кора (ЛК) также представляет собой образование, которое может быть источником опосредованых симпатических и парасимпатических воздействий на сердечно-сосудистую, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт [3, 8, 14]. Обе эти лимбические структуры (ЛС), находясь в тесных взаимоотношениях, представляют собой звенья единой супрабульбарной интегративной системы регуляции поведенческих реакций организма [9, 10, 16]. Целью нашего исследования было изучение влияния гипоталамуса и ЛК на нейронные механизмы регуляции дыхательного центра (ДЦ) продолговатого мозга в условиях острого кислородного дефицита.

Методика

Эксперименты проведены в условиях острого опыта на белых крысах массой 180-230 г, наркотизированных смесью хлоралозы и нембутала (30 и 10 мг/кг соответственно, внутрибрюшинно). Животных жестко фиксировали в стереотаксическом приборе. В заднее гипоталамическое ядро (NHP) (F = +2, L = ± 0,5, V = +6,8) [5] и передние области лимбической коры [13] вводили биполярные раздражающие электроды

с диаметром кончика 0,2 мм и межэлектродным расстоянием 0,8-1 мкм.

Для отведения активности бульбарных дыхательных нейронов (ДН), после удаления отсасыванием мозжечка, микроэлектрод вводили в область задвижки продолговатого мозга (овех). Для идентификации инспираторных (ИН) и экспираторных (ЭН) нейронов производили одновременную регистрацию дыхания животного при помощи угольного датчика. Внеклеточная регистрация активности нейронов осуществлялась стеклянными микроэлектродами с сопротивлением 1,5-5,0 мОм, заполненными 4 моль/л раствором NaCl. После усиления потенциала регистрировали фотоспособом с экрана катодного осциллографа.

Для стимуляции исследуемых структур использовали прямоугольные толчки тока длительностью 0,1-0,3 мс, напряжением 8-10 В и частотой 100 имп/с. При этом подбиралась такая сила раздражения, на которую сразу же после его нанесения возникала четко выраженная реакция нейрона. Эта сила тока была принята за пороговый уровень для данного нейрона и не менялась при регистрации того же нейрона в период гипоксического воздействия. Регистрацию активности нейронов производили до и после раздражения соответствующих структур до «подъема» в барокамере при нормальном атмосферном давлении (P_{O_2} = 142 мм рт.ст), на «высоте» 4 000-5 000 м (P_{O_2} = 109-85 мм рт.ст.), на «высоте» 7500-8000 м (P_{O_2} = 64-58 мм рт.ст.). «Подъем и спуск» животного в барокамере производили со скоростью 15-20 м/с.

После эксперимента проводили электрокоагуляцию точек раздражения для последующего гистологического контроля. Статистическую обработку результатов производили в соответствии с указаниями Ойвина [12].

Результаты

По характеру реакции на высокочастотное тетаническое раздражение гипоталамуса и ЛК нейроны ДЦ распределялись на три группы: *I* - активировавшиеся, *II* - тормозившиеся и *III* - ареактивные. Нейроны относили к той или иной группе с учетом обратимости эффектов раздражения после его прекращения и их воспроизводимости при повторном раздражении.

Поскольку основной целью настоящей работы являлось изучение влияния гипоталамуса и ЛК на ДН продолговатого мозга в динамике гипоксического воздействия, вначале было проведено исследование. В первой серии экспериментов изучали влияние гипоталамуса на ДЦ в условиях нормального атмосферного давления. Было зарегистрировано 92 нейрона, из них 58 идентифицированы как ЭН и 34 - как ИН. Эти результаты служили контролем при оценке эффекта, вызываемого гипоксическим воздействием.

В условиях нормоксии при раздражении NHP из 58 ЭН 57 % реагировали увеличением, 30 % - уменьшением частоты импульсации, а 13 % были ареактивными. Из 34 ИН на раздражение NHP соот-

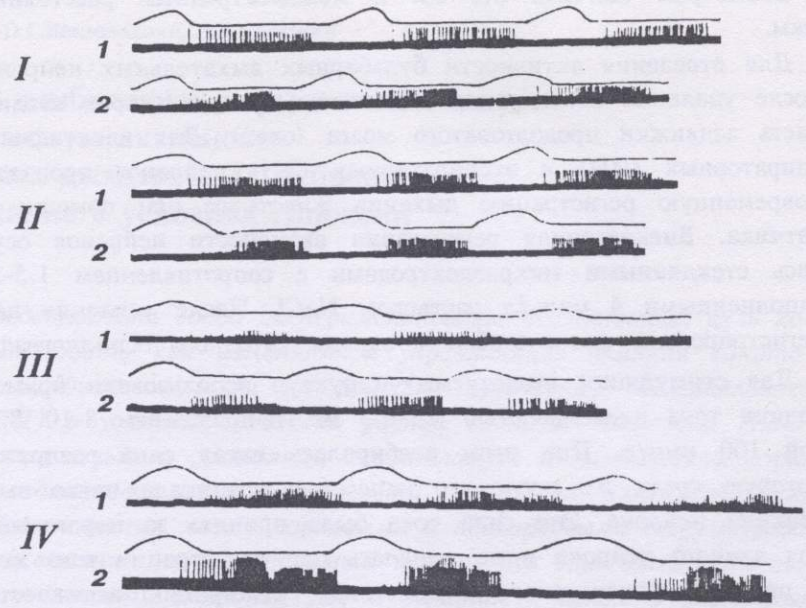


Рис. 1. Активирующее влияние электрической стимуляции заднего гипоталамического ядра на импульсную активность экспираторных нейронов дыхательного центра продолговатого мозга в динамике гипоксического воздействия. Нейрограмма экспираторного нейрона: *I* - до подъема, *II* - на «высоте» 4000-5000 м, *III* - на «высоте» 7500-8000 м, *IV* - после спуска. На всех осциллограммах верхняя кривая - пнеймограмма (вдох - вверх), нижняя - потенциалы действия нейрона: *1* - до раздражения, *2* - на фоне раздражения.

ветствующие реакции составляли 58, 33 и 9 % от числа исследуемых нейронов.

После получения исходных результатов те же нейроны были исследованы в условиях гипоксии. В начале гипоксического воздействия (4000-5000 м) из сохранивших фоновую активность 35 ЭН (80 % от общего числа исследованых ЭН) на раздражение NHP повышением активности отвечали 43 %, снижением - 34 %, а 23 % нейронов были ареактивными. Из 30 ИН соответствующая ответная реакция на раздражение NHP наблюдалась у 43, 35 и 22 % первых клеток этой группы. При увеличении высоты до 7500-8000 м происходило значительное ухудшение функционального состояния исследуемых нейронов. В этих условиях продолжали оставаться активными 40 % ЭН и 41 % ИН, из них на раздражение NHP 50 % ЭН отвечали повышением частоты разрядов, 39 % - понижением, а 11 % были отнесены к переагирующим. Среди ИН и нереагирующих нейронов соотношение возбуждающихся, тормозящихся составляло соответственно 44, 33, 23 %.

На рис. 1 представлена нейрограмма ЭН активировавшегося на раздражение NHP как и при нормоксии и в различные фазы гипоксического воздействия.

При воздействии гипоксии изменения дыхания и импульсной активности отдельных нейронов ДЦ почти всегда носили однонаправленный характер: в начальной фазе (4000-5000 м) они одинаково активирова-

лись, а в тяжелых условиях гипоксии (7500-8000 м), наоборот, угнетались. Однако при раздражении NHP такой коррелятивной связи между ними не было. На фоне раздражения указанного ядра можно было наблюдать учащение дыхания с одновременным урежением активности нейронов, и наоборот.

Во второй серии экспериментов в условиях нормоксии, т.е. до «подъема» животных, а также в различные фазы гипоксии изучено влияние ЛК на дыхание и импульсную активность ДН. Здесь также было изучено влияние ЛК на импульсную активность ДН.

В условиях нормоксии на электрическое раздражение ЛК активацией отвечали 21 % ЭН и 22 % ИН. Количество ЭН, отвечавших торможением, составляло 70 %, ИН - 60 %, а нейроны, не проявившие никакой реакции на раздражение, т.е. ареактивные, составляли 9 и 18 % соответственно.

В начале подъема (4000-5000 м) под воздействием гипоксии наступала некоторая активация нейронов. На таком фоне раздражение ЛК вызывало у ЭН повышение средней частоты импульсов в разряде на 6,6 %, понижение - на 30 %. Реакция ИН была 11 и 31 % соответственно. Как видно, раздражение ЛК на фоне более высокой частоты импульсов в разряде оказывает преимущественно тормозящее влияние.

В этот период гипоксии параллельно с активацией фоновой импульсной активности нейронов было зарегистрировано и учащение дыхания. На этом фоне раздражение ЛК оказывало тормозящее влияние.

При увеличении высоты до 7500-8000 м в условиях острого дефицита кислорода происходило ухудшение функционального состояния нейронов, которое выражалось изменением характера залповой активности, в частности - уменьшением количества и распределении импульсов в залпе. В остальных случаях наблюдалось полное угнетение залповой активности. В условиях тяжелой гипоксии продолжали оставаться активными всего 59 % ЭН и 70 % ИН, а остальные полностью угнетались. На таком фоне частичного или полного гипоксического торможения активности нейронов раздражение ЛК не вызывало какого-либо характерного изменения фонового ритма. Так, если до раздражения ЛК количество импульсов в залпе ЭН составляло 14 имп/с ± 1,2 имп/с, то после раздражения 12 имп/с ± 1,04 имп/с, у ИН - 13 ± 1,05 и 12,0 имп/с ± 1,33 имп/с.

На рис. 2 представлена нейрограмма ИН тормозившегося на раздражение ЛК в норме и во время гипоксического воздействия.

Обсуждение

Если проанализировать влияние гипоталамуса на импульсную активность бульбарных дыхательных нейронов в условиях нормоксии, то со всей очевидностью можно отметить выраженную их активацию (см. рис. 1, *I,2*). Аналогичные результаты получены в ряде работ [7, 11]. Что же касается влияния ЛК, то характерной ее особенностью было сильное подавляющее влияние на активность ДН (см. рис. 2, *I,2*).

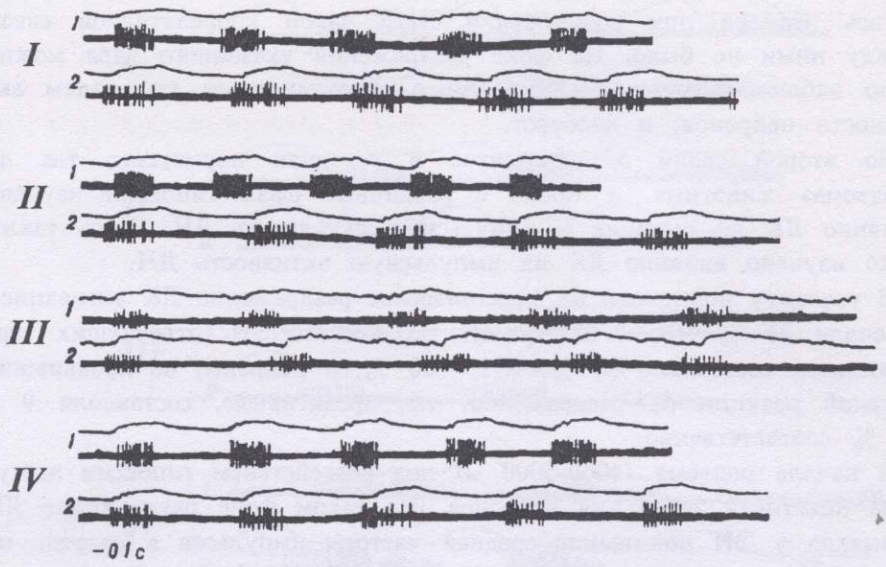


Рис. 2. Тормозящее влияние электрической стимуляции лимбической коры на импульсную активность инспираторных нейронов дыхательного центра продолговатого мозга в динамике гипоксического воздействия. Обозначения те же: что и на рис. 1.

Только незначительная часть нейронов отвечала на стимуляцию этой области частичной активацией или оставалась ареактивной.

Таким образом, сложность лимбических механизмов регуляции вегетативных функций в том и заключается, что отдельные лимбические структуры оказывают неодинаковое, порой диаметрально противоположное воздействие на различные компоненты поведенческой реакции, в частности в наших условиях эксперимента, на дыхание. Это особенно наглядно видно при гипоксии, когда изменение кислородного снабжения организма направленно изменяет функциональное состояние кислородообеспечивающих систем, в т.ч. и систем регуляции дыхания.

Одновременно эти результаты дают возможность выявить последовательность включения степень воздействия гипоталамуса и ЛК на дыхание в условиях кислородного дефицита.

Как было указано, в начальной фазе подъема (4000-5000 м) под влиянием гипоксии наступает облегчение активности ДН, а также активирующих (гипоталамических) и тормозных (ЛК) структур мозга. Однако, облегчение тормозного влияния со стороны ЛК не может в этих условиях серьезно противостоять более сильно выраженному действию активирующих структур лимбической системы (гипоталамуса, амигдалы и др.) и непосредственному деполяризующему действию пониженного P_{O_2} на нервные клетки ДЦ [4, 15].

Надо учесть, что облегчающее влияние гипоталамуса или подавляющее влияние ЛК, выявленное в настоящей работе, осуществляются параллельно с непосредственным воздействием афферентных импульсов от хемо- и механорецепторов дыхательной системы на ритмогенные

зоны продолговатого мозга или даже всего ствола мозга, где и определяются частота и амплитуда сокращения дыхательных мышц. Но нельзя не учитывать и то, что супрабульбарные структуры оказывают непосредственное влияние на респираторную мускулатуру, минуя продолговатый мозг. Эти сложные отношения и определяют состояние активности ДЦ и дыхания в целом.

Во второй фазе гипоксии на высоте 7500-8000 м в условиях острой нехватки кислорода было обнаружено обратное явление - угнетение активности активирующих (гипоталамических) и тормозных (ЛК) структур мозга (см. рис. 1, *II,2;* 2, *II,2*). Однако в связи с неодинаковой чувствительностью к недостатку кислорода различных структур мозга влияние их на ДЦ продолговатого мозга под действием гипоксии претерпевает серьезные изменения [1]. Так, например в результате высокой чувствительности ЛК, как и других корковых структур, к гипоксии и ухудшения их функционального состояния, их тормозное влияние на бульбарный ДЦ сильно ослабевает, возможно, даже полностью выключается. В то же время в силу относительно слабо выраженного торможения при гипоксии гипоталамических активирующих систем, они в какой-то мере сохраняют свое облегчающее влияние на ДЦ.

Итак, изменение функционального состояния гипоталамуса и ЛК, из-за их неодинаковой чувствительности к гипоксии, изменяет и без того сложные взаимоотношения корковых и подкорковых структур мозга и их влияния на ДЦ. Все эти изменения импульсной активности нейронов ДЦ и дыхания в целом в различные фазы гипоксии (в совокупности с другими компонентами кислородообеспечивающей системы) способствуют установлению кислородного гомеостаза и приспособлению организма к условиям дефицита кислорода во вдыхаемом воздухе.

Выводы

1. Электрическое раздражение гипоталамуса у крыс на фоне начальной фазы гипоксии (высота 4000-5000 м) оказывало слабо выраженный активирующий эффект на импульсную активность дыхательных нейронов продолговатого мозга, а на фоне гипоксического торможения (высота 7500-8000 м) сопровождалось более выраженным усилением импульсной активности.

2. Влияние электрической стимуляции лимбической коры на импульсную активность дыхательных нейронов зависело от фазы гипоксического воздействия: в начальной фазе, на фоне гипоксической активации. Это влияние было преимущественно тормозящим. На фоне более выраженного гипоксического угнетения активности дыхательных нейронов, их реакция на стимуляцию лимбической коры отсутствовала.

3. В формировании ответной реакции бульбарных дыхательных нейронов на раздражение гипоталамуса и лимбической коры большое значение имеет неодинаковая чувствительность к гипоксии исследуемых корковых и подкорковых структур мозга, которая определяет их вли-

яние на нейроны стволовых структур в условиях острого дефицита кислорода.

N.S.Hakobian, O.G.Baklavadjian, N.V.Sarkisian

THE INFLUENCE OF THE LIMBIC CORTEX
AND HYPOTHALAMUS ON THE IMPULSE ACTIVITY
OF BULBAR RESPIRATORY NEURONS
AND THE TOTAL RESPIRATION AT HYPOXIA

The response of bulbar respiratory neurons and the total inspiration to stimulation of the limbic cortex and hypothalamus was not identical as a result of different sensitivity of the studied structures. The hypothalamus exerts mainly facilitating influence both in norm and at the maximal altitude (7500-8000 m). The limbic cortex exerts mainly inhibitory influence. At the maximal altitude no typical reactions of the respiratory neurons and the total respiration were observed in response to stimulation.

University, Yerevan
Ministry of Education of Armenia

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Акопян Н.С., Баклаваджян О.Г., Карапетян М.А.* Влияние острой гипоксии на ЭЭГ и импульсную активность нейронов различных структур мозга у крыс // Физиол. журн. СССР. - 1982. - 68, № 5. - С. 576-582.
2. *Баклаваджян О.Г.* Висцеро-соматические афферентные системы гипоталамуса. - Л.: Наука, 1985.
3. *Беллер Н.Н.* К механизму эфферентных влияний лимбической коры на вегетативные функции. - В кн.: Механизмы регуляции физиологических функций. - Л.: Наука, 1971. - С. 132-144.
4. *Богомолец В.И.* Влияние изменения газового состава среды на электрофизиологические свойства нейронов беспозвоночных животных. - В кн.: Кислородный гомеостазис и кислородная недостаточность. - К.: Наук. думка, 1978. - С. 55-65.
5. *Буреш Я., Петрань М., Захар И.* Электрофизиологические методы исследования. - М., 1962.
6. *Вальдман А.В., Грантынь А.А., Денисова Г.А.* Нейрофармакология и физиология центральной регуляции дыхания. - В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. - Л., 1969.
7. *Карапетян М.А., Акопян Н.С., Баклаваджян О.Г.* Исследование гипоталамических механизмов регуляции активности дыхательных нейронов продолговатого мозга в условиях гипоксии // Физиол. журн. СССР. - 1987. - 13, № 7. - С. 926-932.
8. *Карцева А.Г.* Об участии супрабульбарных структур в регуляции кровообращения. Центральная регуляция кровообращения: Тез. докл. IV Всесоюзн. симп. - Тернополь, 1981. - С. 51.
9. *Крачун Г.И.* Вызванные потенциалы в полушариях головного мозга крыс при раздражении гипоталамуса // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. - 1968. - 4, № 3. - С. 278-285.
10. *Моторина М.В.* Исследование гипоталамо-кортикальных связей у кролика // Там же. - 1968. - 4, № 2. - С. 187-193.
11. *Нерсесян Л.Б.* Влияние лимбической коры и гипоталамуса на активность медуллярных дыхательных нейронов // Физиол. журн. СССР. - 1985. - 71, № 3. - С. 304-309.
12. *Ойвин И.А.* Статистическая обработка экспериментальных исследований // Журн. патол. физиологии и эксперим. терапии. - 1959. - 4, № 4. - С. 76-85.
13. *Хамильтон Л.У.* Основы анатомии лимбической системы крысы. - М., 1984.
14. *Calaresu F.M., Faiers A.A., Mogenson J.J.* Central neuronal regulation of heart and blood vessels in mammols // Progr. in neurobiology. - 1975. - 5. - P. 1-35.
15. *Salmoiraghi I.C., Baumgarten R.V.* Intracellular potentials from respiratory neurones in brainstem of cat and mechamism of rhytmie respiration // J. Neurophysiol. - 1961. - 24, № 2. - P. 203-218.
16. *Wolf I., Sutin J.* Fiber degeneration after lateral hypothalamic lesions in the rat // J. Comp. Neurol. - 1966. - 127, № 2. - P. 137-156.

Ереван. ун-т
М-ва образования Армении

Материал поступил
в редакцию 24.11.93

УДК 612.13:611.1+612.18+612.146

М.М.Ткаченко

Скорочувальні реакції судинних гладеньких м'язів за умов гіперхолестеринемії та змін функціональної активності ендотелію

В экспериментах на изолированных полосках воротной вены кроликов показано, что в условиях экспериментальной гиперхолестеринемии и /или угнетения синтетической функции эндотелия с помощью ингибитора NO-синтетазы L-NAME наблюдается уменьшение сократительных ответов сосудистых гладких мышц при растяжении, а также эндотелийзависимых дилататорных реакций на полосках аорты на ацетилхолин. L-аргинин стимулирует синтетическую деятельность эндотелия, что позволяет использовать его для коррекции функциональных нарушений эндотелия и исследуемых реакций.

Вступ

За умов експериментальної гіперхолестеринемії послабляються ендотелійзалежна вазодилатація судинних гладеньких м'язів і посилюються судинні реакції на вазоконстрикторні речовини [1, 4, 6, 9]. Ці явища значною мірою зумовлені як зниженням вивільнення ендотеліального фактора розслаблення, який є оксидом азоту (NO) або нітратом, що вивільнює NO [13, 15], так і, порушенням балансу між релаксуючими та констрикторними факторами, які виробляються ендотелієм (ендотелін, тромбоцит-активуючий фактор, ангіотензин II, супероксидні аніони, тромбоксан A_2 тощо) [21]. Встановлено, що ендотеліальний фактор розслаблення - оксид азоту утворюється в ендотеліальних клітинах з L-аргініну під дією NO-синтетази [17, 18, 21]. Активація останньої залежить від концентрації внутрішньоклітинного кальцію та кальмодуліну. NO гальмує діяльність скорочувального апарату судинних гладеньком'язових клітин, стимулюючи розчинну фракцію гуанілатциклази, яка каталізує утворення циклічного 3',5'-гуанозинмонофосфату. Вазоконстрикторні та вазодилататорні фактори можуть виділятися ендотелієм при дії різних агоністів і під впливом механічних факторів [2, 3, 7, 10, 16, 19]. Механічні впливи на ендотелій проявляються при змінах внутрішньосудинного тиску та ступеня розтягування судинної стінки, які супроводжуються деформацією ендотеліальних клітин. Ці впливи звичайно призводять до вивільнення вазоактивних речовин, які змінюють скорочувальні реакції гладеньких м'язів судин. У той же час за умов порушення функціональної активності ендотелію, яке має місце при атеросклерозі, гіпертензії та інших патологічних станах, такі впливи на судинні гладенькі м'язи з боку ендотелію можуть бути обмежені [1, 4, 6, 7, 9, 12, 14]. Однак є дані, які свідчать, що введення попередника біосинтезу оксиду азоту

L-аргініну може стимулювати синтетичну функцію ендотелію, у тому числі й під час експериментальної гіперхолестеринемії [5, 9, 11, 20].

Мета нашої роботи - вивчення впливу зміни синтетичної активності ендотелію за умов гіперхолестеринемії на скорочувальні відповіді судинних гладеньких м'язів при розтягуванні.

Методика

Досліди виконані на ізольованих препаратах ворітної вени та грудної аорти кроликів: I група - контроль, II - тварини, які знаходилися на стандартній атерогенній дієті (0,2 г холестерину на 1 кг маси тварини кожну добу) протягом 4 міс, III - тварини, які знаходилися на атерогенній дієті та одержували кожну добу метиловий ефір Nω-нітро-L-аргініну (L-NAME, 2 мг/кг, внутрішньовенно) упродовж 2 міс, IV - тварини, які протягом 2 міс одержували тільки L-NAME, V - тварини, які впродовж 2 міс одержували L-NAME, а потім протягом 2 міс знаходилися на стандартній дієті, VI - тварини, які знаходилися на атерогенній дієті та одержували кожну добу L-аргінін (25 мг/кг, внутрішньовенно) впродовж 4 міс. Судинні смужки масою 2-5 мг вміщували у термостатовану перфузійну камеру об'ємом 1 мл, де вони піддавалися вихідному пасивному натягуванню силою 4-6 мН (смужки ворітної вени) та 10-15 мН (аортальні смужки). Судинні препарати перфузували нормальним розчином Кребса при температурі 36,6-37 °С. Скорочувальну активність гладеньких м'язів реєстрували за допомогою механоелектричного перетворювача 6МХІС у режимі, близькому до ізометричного. Судинні смужки ворітної вени розтягували силою 1-22 мН. За допомогою окулярного гвинтового мікрометра МОВ-1-15^{x} вимірювали довжину смужок. Розраховували площу поперечного перерізу; F_o, яка є максимальною активною силою на одиницю площі поперечного перерізу; $L_{макс}$ - довжину м'яза, яка характерна для його максимального скорочення. Для тестування судинної реактивності на препаратах грудного відділу аорти використовували ендотелійзалежний дилататор ацетилхолін (10^{-6} моль/л). Зміни тонічного напруження гладеньких м'язів грудної аорти визначали за відношенням до заданого рівня їх активації (плато норадреналінової контрактури), який приймався за 100%, і виражали у відсотках. У всіх тварин масова частка холестерину в крові визначалася у вихідному стані та безпосередньо перед проведенням гострого експерименту [4].

У дослідах використовували такі реактиви: L-аргінін (фірми «Reanal», Угорщина), L-NAME та ацетилхолін (фірми «Sigma», США), норадреналін (фірми «Serva», ФРН).

Одержані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Додаткове розтягування інтактних смужок ворітної вени кроликів силою 1-10 мН призводила до підвищення амплітуди їх фазних скоро-

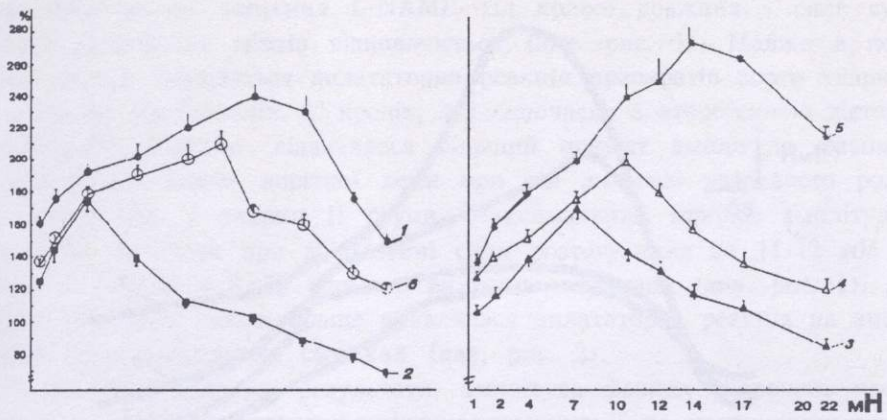


Рис. 1 Вплив гіперхолестеринемії та зміни синтетичної активності ендотелію на амплітуду фазних скорочень смужок ворітної вени кроликів при їх розтягування: *1* - контроль, *2* - після 4-місячної атерогенної дієти, *3* - після атерогенної дієти та введення L-NAME, *4* - після введення L-NAME, *5* - після введення L-NAME і 2-місячної стандартної дієти, *6* - після атерогенної дієти та введення L-аргініну. По осі абсцис - сила розтягування, по осі ординат - приріст амплітуди фазних скорочень.

чень на 60 ± 5 - 120% ± 10 % відносно вихідного значення. При збільшенні сили розтягування до 14 мН приріст амплітуди фазних скорочень судинних гладеньких м'язів досягав максимальних значень (140 % ± 12 %). Це відповідало $L_{макс}$. Подальше збільшення сили розтягування (до 17мН) спричинювало те, що амплітуда скорочень зменшувалася, але продовжувала залишатися високою. Приріст амплітуди скорочень починав зменшуватися при додатковій сили розтягування 20-22 мН (рис. 1). У тварин після 4-місячної атерогенної дієти сила скорочень ізольованих смужок ворітної вени в абсолютних значеннях була в 7-10 разів меншою, ніж у контрольної групи кроликів. Додаткове розтягування смужок з силою 1 і 2 мН призводило до зростання амплітуди фазних скорочень на 25 ± 4 і 45 % ± 8 % відповідно відносно вихідного значення. Максимальне збільшення амплітуди скорочень у них досягалось при додатковій силі розтягування препаратів 5 мН (75 % ± 7 %). При подальшому збільшенні сили розтягування приріст амплітуди скорочень гладеньких м'язів різко падав (див. рис. 1). У цих тварин втричі зменшувалася реакція смужок грудного відділу аорти на ацетилхолін, який реалізує свою дію за участю ендотелію. Ця реакція становила 25 % ± 5 % (рис. 2).

Таким чином, у тварин після 4-місячної атерогенної дієти відзначається менший приріст амплітуди фазних скорочень при тій же силі дозованого розтягування порівняно зі значеннями у контрольних тварин. У кролів II групи максимальний приріст амплітуди фазних скорочень досягався при менших значеннях сили розтягування. Максимальний приріст амплітуди скорочень у тварин за умов гіперхолестеринемії був у два рази меншим, ніж у контролі. Зменшення сили скорочення при розтягуванні смужок ворітної вени у тварин II групи відзначалося при значно меншій силі розтягування. За

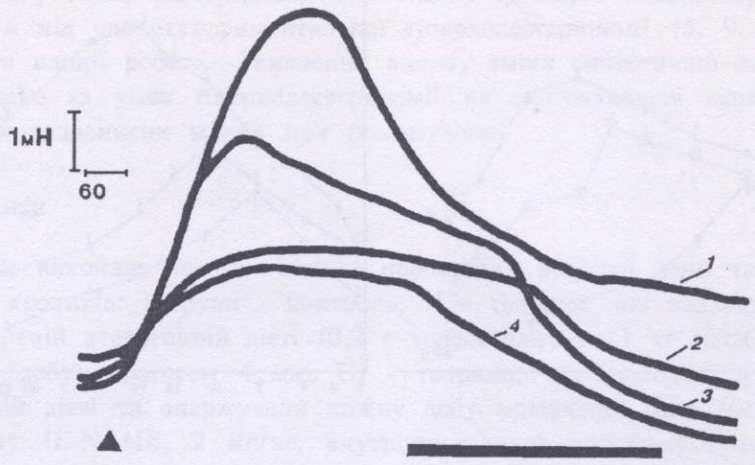


Рис. 2. Вплив ацетилхоліну (10^{-6} моль/л) на скорочувальні реакції попередньо активованих норадреналіном (10^{-6} моль/л) гладеньких м'язів ізольованої аорти кроликів: *1* - контроль, *2* - після 4-місячної атерогенної дієти, *3* - після атерогенної дієти та введення L-NAME, *4* - після 4-місячної атерогенної дієти та введення L-аргініну.

умов гіперхолестеринемії також пригнічуються ендотелійзалежні дилататорні реакції. Отримані результати свідчать, що у тварин після 4-місячної атерогенної дієти міогенні механізми, які забезпечують зміну скорочувальної активності м'язів при збільшенні їх довжини, менш ефективні порівняно з інтактними тваринами.

У кролів, які знаходилися на атерогенній дієті та одержували кожну добу L-NAME, який пригнічує NO-синтетазу [8], протягом 2 міс та у тварин, які одержували лише L-NAME (2 міс), виявлено істотне пригнічення фазної скорочувальної активності смужок ворітної вени, порівняно з контрольною групою кроликів. У тварин III групи максимальний приріст амплітуди скорочень досягався при силі розтягування 5-7 мН (у контролі 14 мН). Максимальне значення приросту амплітуди скорочень становило 71 % ± 7 % відносно вихідного. Зменшення амплітуди фазних скорочень при розтягуванні смужок ворітної вени тварин III групи відмічалося при значно меншій силі розтягування. У тварин IV групи $L_{макс}$ досягалося при силі розтягування 9-10 мН, а приріст амплітуди фазних скорочень становив 100 % ± 6,7 % відносно вихідного значення (див. рис. 1). У тварин III і IV груп зменшувалися й вазодилататорні реакції аортальних смужок на ацетилхолін.

Таким чином, отримані результати свідчать, що за умов гіперхолестеринемії та/або пригнічення синтетичної активності ендотелію за допомогою блокатора NO-синтетази має місце зменшення як скорочувальних реакцій судинних гладеньких м'язів при їх розтягуванні, так і ендотелійзалежних дилататорних реакцій. У той же час, результати дослідів на судинних препаратах тварин V групи свідчать, що зміни скорочувальних реакцій, які мають місце під впливом пригнічення синтетичної активності ендотелію, є зворотними. Через 2 міс

після припинення введення L-NAME хід кривої довжина - сила судинних гладеньких м'язів відновлюється (див. рис. 1). Майже в повному об'ємі зберігається дилататорна реакція препаратів аорти тварин V групи на ацетилхолін. У кролів, які одночасно з атерогенною дієтою отримували L-аргінін, відзначався більший приріст амплітуди фазних скорочень препаратів ворітної вени при тій же силі дозованого розтягування, ніж у тварин II групи. Максимальний приріст амплітуди скорочень досягався при збільшенні сили розтягування до 11-12 мН і становив 110 % ± 8 % відносно вихідного значення (див. рис. 1). У тварин IV групи також краще виявлялася дилататорна реакція на ацетилхолін на аортальних смужках (див. рис. 2).

Як свідчать одержані результати, амплітуда фазних скорочень препаратів ворітної вени за умов гіперхолестеринемії та пригнічення синтетичної активності ендотелію істотно зменшується при розтягуванні, а сила при якій досягається максимальне скорочення також є значно меншою. Раніше нами показано, що амплітуда скорочень судинних препаратів при їх розтягуванні значною мірою визначається виділенням з ендотелію біологічно активних речовин, яким властива стимулююча дія на скорочення судинних гладеньких м'язів [3, 19]. У той же час, в багатьох працях продемонстровано, що функція ендотелію у процесі атерогенезу пригнічена [1, 4, 6, 9, 11]. Тому можливо припустити, що однією з причин пригнічення залежності довжина - сила у тварин з гіперхолестеринемією, може бути функціональна недостача у них ендотелію. Це підтверджується також впливом пригнічення NO-синтетази, і впливом L-аргініну на характер скорочувальних реакцій судинних гладеньких м'язів при їх розтягуванні у тварин з гіперхолестеринемією. Відомо, що L-аргінін, який є попередником біосинтезу оксиду азоту, стимулює біосинтез останнього та ендотелійзалежні судинні реакції [5, 11, 17]. Певне відновлення ходу кривої довжина - сила при гіперхолестеринемії, яке спостерігається при введенні L-аргініну, можливо зумовлено саме стимулюючою дією зазначеного препарату на функцію ендотелію. З іншого боку, відновлююча дія введення L-аргініну підтверджує участь ендотеліальних факторів у розвитку цих реакцій і свідчить, що L-аргінін може бути використаний для корекції порушень судинної реактивності на зміну внутрішньосудинного тиску, яке супроводжується змінами довжини судинних гладеньких м'язів.

Висновки

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що за умов експериментальної гіперхолестеринемії зменшення міогенних реакцій судинних гладеньких м'язів, які мають місце при розтягуванні судинної стінки зумовлено пошкодженням ендотелію. Структурні зміни саме ендотелію призводять до порушення його синтетичної та секреторної функції. Це знаходить своє підтвердження і в дослідах, де пригнічується синтетич-

на активність ендотелію за допомогою блокатора NO-синтетази. В той же час стимуляція синтетичної діяльності ендотелію за допомогою L-аргініну, який є попередником оксиду азоту, дозволяє використати останній для корекції ендотеліальних порушень.

M.N.Tkachenko

CONTRACTILE RESPONSES OF VASCULAR SMOOTH MUSCLES IN HYPERCHOLESTEROLEMIA AND AT CHANGES OF ENDOTHELIUM'S FUNCTIONAL ACTIVITY

Experiments on the isolated stripes of the portal vein of rabbits in experimental hypercholesterolemia and/or inhibition of endothelium's synthetic function with NO-synthase inhibitor L-NAME revealed the decrease of the contractile responses of vascular smooth muscles to stretching, as well as endothelium-dependent relaxation of aortal stripes to acetylcholine. L-arginine stimulated the synthetic activity of endothelium, thus enabling to use it for the correction of functional disturbances of the endothelium and of the studies responses.

A.A.Bogomolets Institute of Physiology,
National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ведерников Ю.П.* Отсутствие эндотелийзависимой реакции расслабления изолированных сегментов коронарной артерии человека при коронарном атеросклерозе // Кардиология. - 1987. - 27, № 7. - С. 103-105.
2. *Дворецкий Д.П.* Роль динамической деформации кровеносных сосудов в регуляции их тонуса // Физиол. журн. СССР. - 1990. - 76, № 8. - С. 961-976.
3. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Роль эндотелия во взаимоотношениях длина-сила сосудистых гладких мышц // Докл. АН Украины. - 1993. - № 12. - С. 138-141.
4. *Сагач В.Ф., Соловйов, А.І., Базилюк О.В. та ін.* Ендотелій-залежні судинні реакції у кроликів під час тривалої експериментальної гіперхолестеринемії // Фізіол. журн. - 1994. - 40, № 2. - С. 73-82.
5. *Сагач В.Ф., Ткаченко М.Н.* Влияние L-аргинина на активные миогенные реакции сосудистых гладких мышц при гиперхолестеринемии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1995. - 119, № 2. - С. 118-120.
6. *Талаева Т.В., Тараненко В.М., Исаечкина И.М. и др.* Динамика изменений функциональных характеристик эндотелия и гладкомышечных клеток сосудов в условиях длительной гиперхолестеринемии // Физиол. журн. СССР. - 1990. - 76, № 8. - С. 1055-1060.
7. *Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В.П.* Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертензии: механочувствительность эндотелия // Там же. - 1993. - 79, № 8. - С. 1-21.
8. *Bellan J.A., Minkes R.K., McNamara D.B., Kadowitz P.J.* Nω-nitro -L-arginine selectively inhibits vasodilator responses to acetylcholine and bradykinin in cats // Amer. J. Physiol. - 1991. - 29, № 3. - P. H1025-H1029.
9. *Cooke J.P., Dzau J., Creager A.* Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is correcte by L-arginine // Basic. Res. Cardiol. - 1991. - 86, Suppl. 2. - P. 173-181.
10. *Furchgott R.F., Zawadzki J.V.* The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. - 1980. - 288, № 5789. - P. 373-376.
11. *Girerd X.J., Hirsch A.T., Cooke J.P. et al.* L-Arginine augments endothelium-dependent vasodilation in cholesterol-fed rabbits // Circulat. Res. - 1990. - 67, № 6. - P. 1301-1308.
12. *Harrison D.G.* Endothelial dysfunction in atherosclerosis // Basic. Res. Cardiol. - 1994. - 89, Suppl. 1. - P. 87-102.
13. *Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M. et al.* Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide: use of pyrogallol and superoxide dismutase to study endothelium-dependent and nitric oxide - elicited vascular smooth muscle relaxation // J. Pharmacol. and Exp. Ther. - 1988. - 244, № 1. - P. 181-189.
14. *Luscher T.F., Dohi Y.* Endothelium-derived relaxing factor and endothelin in hypertension // News in Physiol. Sciences (NIPS). - 1992. - 7, June. - P. 120-123.

15. *Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S.* Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature. - 1987. - 327, № 6122. - P. 524-526.
16. *Reinhart W.H.* Shear-dependence of endothelial functions // Experientia. - 1994. - 50, № 4. - P. 87-93.
17. *Sakuma I., Stuehr D.J., Gross S.S. et al.* Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor // Proc. Nat. Acad. Sci. (USA). - 1988. - 85, № 22. - P. 8664-8667.
18. *Schmidt H.H.H.W., Nau H., Wittfoht W. et al.* Arginine is a physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide // Eur. J. Pharmacol. - 1988. - 154, № 2. - P. 213-216.
19. *Tkachenko M.N., Sagach V.F.* Length-tension dependence in vascular smooth muscle: possible participation of endothelin // Experientia. - 1995. - 51, № 9-10. - P. 936-940.
20. *Tsao P.S., McEvoy L.M., Drexler H. et al.* Enhanced endothelial adhesiveness in hypercholesterolemia is attenuated by L-arginine // Circulation. - 1994. - 89, № 5. - P.2176-2182.
21. *Vane J.R.* The endothelium : maestro of the blood circulation // Phil. Trans. Raj. Soc. London Ser. B. Biol. Sci. - 1994. - 343, № 1304. - P. 225-246.

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

Матеріал надійшов
до редакції 27.12.96

УДК 616.441:612.822.2.:547.466.3

Т.М.Мишуніна, О.В.Большова, О.Я.Самсон, В.Я.Кононенко

Зміни вмісту гама-аміномасляної кислоти в крові дітей з захворюваннями щитовидної залози

Изучали содержание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в крови детей, страдающих различными заболеваниями щитовидной железы. Выявлено повышение концентрации ГАМК при гиперплазии щитовидной железы II степени и при эутиреоидных формах зоба; в крови детей с токсическим диффузным зобом эти сдвиги значительнее. Резкое повышение содержания ГАМК наблюдали у детей, страдающих раком щитовидной железы; в ближайшие сроки после тиреоидэктомии содержание ГАМК в крови снижалось, через несколько месяцев оно возвращалось к нормальному, а через год и более снова повышалось. В крови 3-х детей с врожденным гипотиреозом концентрация медиатора оказалась сниженой; у детей с аутоиммунным тиреоидитом не наблюдали изменений содержания ГАМК. Через 2 ч после засыпания ребенка значение этого показателя снижалось как в крови здоровых, так и в крови детей с эутиреоидными формами зоба или раком щитовидной железы. Уровень медиатора резко возрастал после окончания физической нагрузки у здоровых детей, в меньшей степени у детей с эутиреоидными формами зоба, тогда как у детей с раком щитовидной железы реакция ГАМК-ергической системы на физическую нагрузку носила противоположный характер, а у прооперированных детей - она отсутствовала.

Вступ

У клінічній патофізіології ендокринної системи маловивченим є ще питання про функціональний стан різних гуморальних, зокрема медіаторних, ланок нейроендокринної регуляції залоз внутрішньої секреції. Це характерно й для щитовидної залози, особливо у дітей, які зазнали негативного впливу радіації після аварії на Чорнобильській АЕС. Значне підвищення частоти захворювань щитовидної залози у таких дітей вказує на необхідність поглибленого дослідження нейроендокринної ланки регуляторних процесів, що контролюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи.

В цьому плані важливе значення має гама-аміномасляна кислота (ГАМК) - основний гальмівний медіатор центральної нервової системи (ЦНС). Показано [5], що ГАМК бере участь у механізмах контролю секреції практично всіх відомих гіпоталамічних рілізінг-факторів і відповідних гіпофізарних гормонів [8], у тому числі і тиреотропного гормону (ТТГ) [6]. Відомо також, що порушення тиреоїдного статусу призводить до істотних змін в обміні, транспорті та рецепції ГАМК у різних структурах мозку, особливо значні ці зміни у молодих тварин [7, 11-13, 16]. У літературі є дані про існування і периферичної

ГАМК-ергічної системи, яка локалізована у щитовидній залозі. Показана присутність ГАМК, ферментів її синтезу та обміну, системи активного транспорту амінокислоти у фолікулярних клітинах, а також зміни обміну ГАМК у них за умов гіпо- та гіпертиреозу [9, 10].

Усе наведене вище свідчить про важливу роль ГАМК у регуляції функції щитовидної залози на рівні центральних, і можливо, периферичних ланок. У той же час участь ГАМК-ергічної системи у розвитку патології щитовидної залози не досліджена. В зв'язку з цим мета нашої роботи - вивчити у крові дітей з різними захворюваннями щитовидної залози вміст ГАМК, рівень якого вважають непрямим критерієм функціонального стану центральної ГАМК-ергічної системи [15].

Методика

Обстежено 251 дитину від 4-х до 17-ти років. Більшість з них перебували на лікуванні у відділенні дитячої ендокринної патології Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України. Частина дітей проживала раніше або на момент обстеження на територіях жорсткого радіологічного контролю і складала групу ризику відносно до розвитку ендокринної патології. Серед обстежених 34 дитини мали гіперплазію щитовидної залози II ступеню, у 133 - діагностовано патологію щитовидної залози (табл. 1), у 35 - вегето-судинну дистонію сполучену іноді з іншою неендокринною патологією (хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту або органів дихання); 49 дітей ввійшли до групи практично здорових (контрольна група, яка була обстежена амбулаторно). Серед хворих лише у дітей з дифузним токсичним зобом та уродженим гіпотиреозом діагностували (за даними лабораторних і функціональних досліджень) порушення функції щитовидної залози; у всіх інших відмічено її еутиреоїдний стан.

Вміст ГАМК у плазмі крові, яку брали вранці натщесерце, визначали радіорецепторним методом [14], використовуючи синаптичні мембрани, що були виділені з мозку щурів, та ^{14}С-ГАМК (фірми «Amersham», Великобританія, питома радіоактивність $7{,}40 \cdot 10^9$ Бк/ммоль) і виражали у нанограмах у 1 мл плазми крові. Визначали фоновий рівень медіатору, а також його вміст після функціональних проб (через 2 год після засинання дитини або відразу по закінченню фізичного навантаження - бігу протягом 30 хв). Одержані результати оброблені статистично з використанням критерії t Стьюдента [3] та непараметричного парного Вілкоксона [1].

Результати та їх обговорення

Як видно з результатів, наведених у табл. 1, концентрація ГАМК у плазмі крові дітей з вегето-судинною дистонією виявилася дещо підвищеною. У дітей з гіперплазією щитовидної залози або еутиреоїдним зобом спостерігали збільшення рівня медіатору більше ніж у

Таблиця 1. Концентрація ГАМК (нг/мл) у крові здорових дітей, з вегетосудинною дистонією та патологією щитовидної залози (M±m)

Група обстежених дітей	n	Вміст ГАМК
Практично здорові	49	21,8±2,0
Вегето-судинна дистонія	35	34,3±5,9
Гіперплазія щитовидної залози (II ст.)	34	52,8±10,7*
Аутоімуний тиреоїдит	22	26,5±5,1
Уроджений гіпотиреоз	3	11,9±5,2**
Еутиреоїдний зоб	41	60,9±10,0*,**
Дифузний токсичний зоб	11	91,4±26,0*,**
Рак щитовидної залози неоперований	30	132,8±15,4*,**
Оперований рак щитовидної залози	26	43,4±11,9***
через 1-3 міс	5	10,6±1,4*
через 4-9 міс	4	26,8±8,8
через 1 рік і більше	17	56,1±17,4****

*P<0,05 порівняно зі здоровими; **P<0,05 порівняно з вегето-судинною дистонією; ***P<0,05 порівняно з неоперованими; ****P<0,05 порівняно з дітьми через 1-3 міс після операції.

2 рази порівняно зі здоровими та в 1,5 разів порівняно з групою дітей з вегето-судинною дистонією. У крові дітей з токсичним дифузним зобом ці зрушення були ще більш значними. Найбільше підвищення вмісту ГАМК спостерігали у дітей хворих на рак щитовидної залози, причому воно не залежало від характеру новоутворення (фолікулярна або папілярна форма раку). Після тиреоїдектомії концентрація ГАМК у плазмі крові хворих дітей значно знижувалася, проте не номалізувалася повністю. Аналіз цих результатів залежно від післяопераційного терміну показав, що у найближчі строки (до 3-х місяців) після видалення щитовидної залози з пухлиною вміст ГАМК у плазмі крові знижувався до низьких значень, через декілька місяців він знаходився в нормі, а через рік та більше знову підвищувався. У крові 3-х дітей з уродженим гіпотиреозом вміст медіатору виявився зниженим; у дітей хворих на аутоімунний тиреоїдит не виявлено змін вмісту ГАМК.

Для більш детального з'ясування стану центральних ГАМК-ергічних механізмів у дітей з патологією щитовидної залози досліджено зміни вмісту ГАМК у крові дітей в умовах функціональних проб. Як видно з результатів (табл. 2), після засинання вміст ГАМК знижувався у крові дітей практично здорових і з еутиреоїдними формами зобу та раком щитовидної залози. Після фізичного навантаження, навпаки, відмічали різке підвищення концентрації ГАМК у крові дітей здорових

Таблиця 2. Зміни концентрації ГАМК (% відхилення від базального рівня) в крові здорових дітей та дітей з патологією щитовидної залози через 2 год після засинання дитини або після закінчення фізичного навантаження (M±m)

Група обстежених дітей	Вміст ГАМК в крові після	
	засинання	фізичного навантаження
Практично здорові	-66,9±9,2*	+582,1±211,1*
	(3)	(5)
Еутиреоїдні форми зобу	-57,4±6,7*	+172,1±85,7
	(18)	(18)
Рак щитовидної залози		
неоперований	-74,2±9,7*	-39,7±15,4*,**
	(9)	(13)
оперований	-43,5±17,4*	+62,4±40,7**
	(9)	(15)

Примітка. У дужках - кількість спостережень; *P<0,05 порівняно з базальним рівнем; **P<0,05 порівняно зі змінами у здорових дітей.

та з еутиреоїдними формами зобу. У дітей, які страждають на рак щитовидної залози, реакція ГАМК-ергічної системи на фізичне навантаження була протилежною такій у здорових, а у прооперованих - вона була відсутньою.

Таким чином, в крові дітей з патологією щитовидної залози (крім гіпотиреозу та аутоімунного тиреоїдиту) спостерігається значне підвищення вмісту ГАМК, що може непрямо вказувати на активацію центральної ГАМК-ергічної системи. Той факт, що збільшення концентрації медіатору має місце при неендокринній патології - вегетосудинній дистонії та при гіперплазії щитовидної залози II ступеню, а також у дітей з захворюваннями щитовидної залози без змін функціональної активності останньої, може свідчити про підвищення інтенсивності центральних регуляторних процесів, які використовують ГАМК як медіатор, за умов стресорного стану організму, особливо при появі гіперплазії чи новоутворень щитовидної залози. Відомо, що активація ГАМК-ергічної системи мозку є природним антистресорним механізмом, реалізація його відбувається на рівні вищих вегетативних центрів, які мають властивість обмежувати збудливість структур власне стресорного апарату, тобто гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової та адренергічної систем, і тим самим обмежувати або попереджувати стресорні ушкодження організму [2]. Отже, зменшуючи інтенсивність та час розвитку стресорної реакції ГАМК відіграє важливу роль в адаптації мозку до режиму інтенсивного функціонування, зокрема за умов патології.

Слід зазначити, що у дітей з еутиреоїдними формами зобу реакція ГАМК-ергічної системи на зміни фізіологічного стану організму (фізичне навантаження або сон) залишається у нормі, що може свідчити про збереження антистресорної та нейроендокринної функцій

ГАМК-ергічної системи мозку у дітей, які страждають на цю патологію. З іншого боку, більш виражені зрушення базального рівня ГАМК у дітей з токсичним дифузним зобом порівняно з еутиреоїдним і зниження рівня медіатору у хворих на уроджений гіпотиреоз може вказувати також на певну залежність активності ГАМК-ергічної системи у хворих від функціонального стану залози, або про порушення ГАМК-ергічних механізмів регуляції секреції тропних гормонів, зокрема ТТГ, що має значення у патогенезі гіпотиреозу та дифузного токсичного зобу.

Істотне (більше ніж у 6 разів) підвищення вмісту медіатору у крові дітей, які хворіють на рак щитовидної залози, при відсутності порушень функції останньої, зважаючи на сказане вище, може свідчити про виникнення значної напруги центральної ГАМК-ергічної системи. На цьому фоні виявляються вибіркові порушення ГАМК-ергічних механізмів, а саме тих, які залучаються до реалізації стрес-реакції (при засинанні дитини реакція медіаторної системи залишається у нормі). Однією з причин зниження концентрації ГАМК після тиреоїдектомії може бути розвиток тимчасового післяопераційного гіпотиреозу, а збільшення вмісту ГАМК при подовженні післяопераційного терміну пов'язане, можливо, з розвитком рецедивів хвороби (підвищення вмісту ГАМК у крові спостерігали у третини дітей цієї групи).

T.M.Mishunina, E.V.Bolshova, O.Ya.Samson, V.Ya.Kononenko

CHANGES OF BLOOD GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID CONTENT
IN CHILDREN WITH THYROID DISORDERS

Blood GABA level was studied in children with thyroid disorders. Increase of GABA level was revealed in thyroid hyperplasia (11 degree) and euthyroid goites; in blood of children with diffuse toxic goiter there changes are much more significant. In children with thyroid cancer dramatic increase of GABA content was observed; in the nearest time following thyroidectomy blood GABA level decreased to low values, several mouths later it became normal, in a year and more it became elevated again. In blood from three children with congenital hypothyrosis the level of the mediator was decreased; no changes in GABA level were observed in children with autoimmune thyroiditis. Two hours after falling asleep blood GABA content lowered both in normal children and those with euthyroid goiter and thyroid cancer. The mediator level elevated sharply after finishing physical exercises in normal children and those with euthyroid goiter, while in children with thyroid cancer response of GABAergic system to physical exercises was opposite and in operated children it was absent.

V.P.Komissarenko Institute of Endocrinology
and Metabolism, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Гублер Е.В., Генкин А.А.* Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, 1973. - 141 с.
2. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 272 с.
3. *Ойвин М.А.* Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1967. - № 4. - С. 76-86.
4. *Олейник В.А., Бенникова Е.А.* Гиперплазия щитовидной железы - норма или патология? // Пробл. эндокринологии. - 1992. - 38, № 4. - С. 13-14.

5. *Раевский К.С., Георгиев В.П.* Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты. - М.: Медицина, 1986. - 239 с.
6. *Caceres N., Karara A., Rettori V. et al.* GABAergic control of TSH secretion. Effect of bicuculline injected in the medial preoptic area and the arcuate nucleus on the release of TSH in the rat // Comun. biol. - 1988. - 6, № 4. - P. 383-392.
7. *De Nayer Ph., Rennotte B.* Effect of the thyroid status on the activity of two enzymes involved in the GABA metabolism in adult rat brain // Ann. endocrinol. - 1983. - 44, № 4. - P. 85A.
8. *Elias A., Valenta L., Szekeres A. et. al.* Regylatory role of gamma-aminobutyric acid in pituitary hormone secretion // Psychoneuroendocrinology. - 1982. - 7, № 1. - P. 15-30.
9. *Gebauer H.* GABA transport in the rat thyroid // Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. - 1981. - 317, № 1. - P. 61-66.
10. *Gebauer H., Crailsheim K.* Gamma-aminobutyrate transamina se in the rat thyroid // Acta endocrinol. - 1981. - 97, Suppl. № 243. - P. 58.
11. *Grewal D., Ahluwalia P., Signal R.* Modification of hyperthyroidism - induced changes in central GABA levels by diasepam // Neuroendocrinol. Lett. - 1982. - 4, № 4. - P. 233-238.
12. *Kalaria R., Prince A.* Decreased neurotransmitter receptor binding in striatum and cortex from adult hypothyroid rats // Brain Res. - 1986. - 364, № 2. - P. 268-274.
13. *Messer A., Maskin P., Snodgrass G.* Effects of triiodothyronine (T_a) of the development of rat cerebellar cells in culture // Int. J. Dev. Neurosci. - 1984. - 2, № 3. - P. 277-285.
14. *Mousah H., Jacqmin P., Lesne M.* The quantification of gamma-aminobutyric acid in the cerebrospinal fluid by radioreceptorassay // Clin. Chim. acta. - 1987. - 170, № 2-3. - P. 151-159.
15. *Petty F., Coffman J.* Plasma GABA: a possible indicator of altered GABA function in psychiatric illness // Neuropharmacology. - 1984. - 23, № 7B. - P. 859-860.
16. *Tatsuoka Y., Kato Y., Imura H.* Inhibition dy DN-1417 (a TRH derivate) of ^{3}H-GABA binding in the rat brain // Neurosci. Lett. - 1983. - 42, № 2. - P. 149-154.

Ін-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 20.06.94

УДК 616.379-008.64-092.9:616.127-005.4

О.П.Нещерет, І.В.Шепеленко, Н.В.Охріменко, І.В.Гончар, А.І.Хомазюк

Зміни кровообігу при гострій ішемії міокарда у собак з експериментальним цукровим діабетом

В исследованиях на собаках с аллоксановым диабетом под хлоралозным наркозом без вскрытия грудной клетки проводили катетеризацию, экстракорпоральную перфузию и резистографию коронарных артерий, катетеризацию и непрерывный дренаж коронарного синуса, катетеризацию полостей сердца и магистральных сосудов. Острую ишемию миокарда вызывали прекращением на 60 с экстракорпоральной перфузии огибающей ветви левой коронарной артерии. У животных с невысокой и умеренной гипергликемией (до 12 ммоль/л) характер реакций системного кровообращения на острую ишемию миокарда существенно не отличался от контрольного. Однако степень расширения венечных сосудов в зоне ишемии миокарда и снижения насыщения кислородом крови коронарного синуса были меньше, а скорость восстановления исходного уровня сопротивления коронарных сосудов при реперфузии была больше по сравнению со здоровыми животными. При тяжелом течении аллоксанового диабета (гипергликемия свыше 12 ммоль/л) рефлекторные компоненты реакций кровообращения на ишемию миокарда, а именно снижение сократительной функции сердца, брадикардия, снижение периферического сосудистого сопротивления и артериального давления, были слабо выражены либо отсутствовали, а скорость восстановления кардиогемодинамических параметров и уровня метаболических процессов в миокарде при реперфузии значительно замедлена.

Вступ

Під час епідеміологічних досліджень, проведених за останні десятиріччя підтверджено спостереження про прискорення розвитку атеросклерозу у хворих на цукровий діабет [15, 17]. Останній розглядається в числі факторів ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). Разом з тим у патологоанатомічних дослідженнях не часто вдається констатувати порівняно більшу міру вираженості атеросклерозу при інфаркті міокарда у хворих на цукровий діабет [11, 16]. Клінічні дослідження швидше свідчать про більш ускладнений перебіг інфаркту міокарда при цукровому діабеті [18]. Крім того, деякі експерименти доказують про зменшення чутливості міокарда до ішемічних ушкоджень сердець з діабетичною кардіоміопатією [1]. Це дає підстави вважати, що фактори, які впливають на перебіг ІХС при цукровому діабеті, потребують подальшої ідентифікації. В зв'язку з цим метою нашої роботи було експериментальне вивчення особливостей прояви гострої ішемії міокарда при цукровому діабеті.

Методика

Досліди проведені на 36 собаках через 1-2 міс після одноразового внутрішньовенного введення їм алоксану (75 мг/кг 5 %-го водного розчину). Тяжкість перебігу діабету та динаміку його розвитку контролювали за рівнями гіперглікемії, змінами кислотно-лужної рівноваги та вмістом кисню у венозній крові [4]. Тварин з експериментальним цукровим діабетом залежно від рівня гіперглікемії порівняно з нормою розподілили на три групи: I - тварини з рівнем глюкози в венозній крові від 4 до 8 ммоль/л (більше за норму, але менше від подвійної); II - від 8 до 12 ммоль/л (більше за подвійну норму, але менше від потрійної) та III - більше 12 ммоль/л (більше від подвійної норми). Контрольні дослідження реакцій кровообігу на гостру ішемію міокарда виконані на 25 здорових собаках з рівнем глікемії у венозній крові в межах фізіологічної норми (3,7 ммоль/л ± 0,21 ммоль/л).

Тварин з інтактною грудною порожниною під хлоралозним наркозом (30-100 мг/кг) катетеризували та провадили екстракорпоральну перфузію обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії, катетеризацію та безперервний дренаж вінцевого синуса, катетеризацію порожнин серця та магістральних судин [8]. Здійснювали синхронну реєстрацію показників кардіогемодинаміки, опору вінцевих судин і таких задньої кінцівки, швидкість підвищення та зменшення тиску (dP/dt) у лівому шлуночку, насичення киснем крові вінцевого синуса та дихання на поліграфі «Мінограф-81». Електрокардіограму реєстрували на приладі «6НЕК-401». У пробах артеріальної та венозної крові серця визначали pH, pO_2, pCO_2, концентрацію CO_2 і значення показників кислотно-лужної рівноваги BE і HCO_3^- на приладі «Корнінг-166». Поглинання глюкози, пірувату, лактату та вільних жирних кислот (ВЖК) міокардом визначали за артеріо-венозною різницею їх вмісту в крові, яка притікає та відтікає від серця, відповідно до загальновідомих методів [14].

Гостру ішемію міокарда викликали припиненням на 60 с екстракорпоральної перфузії вінцевої артерії. Після її відновлення кардіогемодинаміку реєстрували протягом 10 хв. Динаміку реактивної гіперемії серця оцінювали за змінами тиску реперфузії вінцевої артерії.

Результати та їх обговорення

Типовою реакцією кровообігу на припинення кровотоку в обгинаючій гілці лівої вінцевої артерії в контрольних дослідах було послаблення у тварин скоротливої функції серця, зниження dP/dt в лівому шлуночку, зменшення опору судин задньої кінцівки та та артеріального тиску, виникнення регіонарної ішемії міокарда та зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса. Порушення кровообігу при гострій ішемії міокарда супроводжувалися зниженням споживання міокардом глюкози, ВЖК і лактату (на 10,7; 77,8 і 86,8 % відповідно) та підвищенням на 50,2 % споживання міокардом піровиноградної кислоти. Після відновлення перфузії вінцевої артерії об'ємом крові, рівним

тому, що був до виключення первузії, тиск перфузії не досягав початкового рівня на величину, адекватну ступеню розширення вінцевих судин у зоні ішемії міокарда. При реперфузії споживання енергетичних субстратів міокардом нормалізувалося через 5-10 хв.

Безпосередньо після відновлення перфузії серця спостерігали короткочасне подальше зниження насичення крові киснем вінцевого синуса внаслідок інтенсивного вимиву з ішемічної області міокарда крові вмістом кисню на 22,6 % ± 4,25 % ($P<0,05$) нижчим порівняно з вихідним значенням. Потім насичення киснем крові вінцевого синуса збільшувалося й досягало значень, які перевищували початкові. В цей час вінцева артеріо-венозна різниця за pH збільшувалася на 0,027 ± ± 0,002 ($P<0,05$). Зниження опору вінцевих судин у зоні ішемії є еквівалентом реактивної гіперемії серця. Зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса під час регіонарної ішемії міокарда частково зумовлено підвищенням споживання та екстракції кисню з крові інтактними зонами міокарда, на які припадає підвищене навантаження, а також частковим збереженням відтоку крові з області ішемії, яка поступає по анастомозах [7].

У формуванні гемодинамічних реакцій при гострій ішемії міокарда беруть участь безпосередні зміни функції міокарда та рефлекторні реакції з рецепторів серця, які реалізуються через адренергічні та холінергічні системи. Основні кардіальні та системні компоненти цих рефлексів, такі як послаблення функції серця, зниження опору судин задньої кінцівки та зниження артеріального тиску відтворюються при введенні в перфузійний вінцевий кровотік катехоламінів [3].

У тварин з невисокою та помірною гіперглікемією (I і II групи) середні статистичні характеристики реакцій системного кровообігу на ішемію міокарда істотно не відрізнялися від контрольних (таблиця). У цих реакціях спостерігали як безпосереднє зменшення скоротливої функції серця, так і рефлекторні компоненти реакцій серця та системного кровообігу, в тому числі брадикардію, зменшення артеріального тиску та опору периферичних судин (рисунок). Рефлекторна брадикардія обмежувала ступінь зниження насичення киснем венозної крові серця з вінцевого синуса. Однак розширення вінцевих судин у зоні ішемії міокарда у цих тварин, яке визначали за тиском реперфузії безпосередньо після поновлення перфузії вінцевої артерії збільшувалося, ступінь зниження насичення киснем крові вінцевого синусу зменшувався, а швидкість відновлення вихідного значення опору вінцевих судин при реперфузії збільшувалася порівняно зі значеннями у здорових тварин і період напіввідновлення вихідного тиску реперфузії вінцевої артерії в середньому становив 38,7 ± 2,96 і 43,7 с ± ± 2,20 с ($P<0,05$) відповідно.

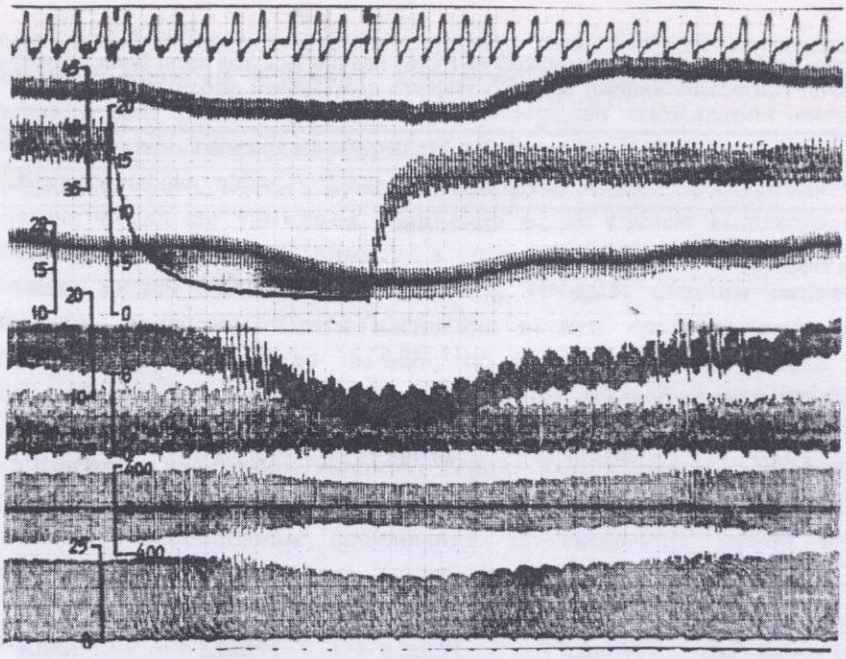
При тяжкому перебігу експериментального цукрового діабету (III група) значення показників рефлекторних компонентів реакції кровообігу, а саме брадикардії, зменшення периферичного опору судин та артеріального тиску були значно меншими. Крім того, в цій групі тварин спостерігали істотно менше підвищення вінцевої артеріо-веноз-

Показники кардіогемодинаміки в реакції на гостру ішемію міокарда після зупинки перфузії обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії у тварин з алоксановим діабетом (M±m)

Показник	Здорові тварини (n=25)	Тварини з алоксановим діабетом		
		1-ша група (n=9)	2-га група (n=9)	3-тя група (n=18)
		До ішемії		
Частота серцевих скорочень, $хв^{-1}$	163±8	166±7	149±3*	168±9
Артеріальний тиск, кПа	16,8±0,4	17,3±0,6	16,5±0,3	16,9±0,8
Тиск перфузії стегнової артерії, кПа	17,5±0,4	17,9±1,0	17,3±1,3	17,8±2,3
dP/dt_{max}, кПа/с	462±20	402±36	341±18*	282±27*
dP/dt_{min}, кПа/с	380±25	330±28	284±12*	221±15*
Насичення киснем крові вінцевого синуса, %	40,2±0,4	37,5±0,3	37,3±0,9	33,8±0,8*
Тиск перфузії вінцевої артерії, кПа	17,1±0,5	17,9±0,8	17,0±0,5	17,2±0,4
		На 60 с ішемії		
Частота серцевих скорочень, $хв^{-1}$	128±5**	124±6**	113±4**	160±8
Артеріальний тиск, кПа	13,5±0,3**	13,1±0,4**	13,5±0,4**	15,4±0,2
Тиск перфузії стегнової артерії, кПа	13,1±0,5**	12,4±0,9**	13,5±0,8**	16,2±0,6**
dP/dt_{max}, кПа/с	276±14**	219±25**	286±24**	247±16**
dP/dt_{min}, кПа/с	175±22**	123±25**	111±23**	175±15
Насичення киснем крові вінцевого синуса, %	34,7±0,6**	35,0±0,5**	32,8±0,8**	25,3±0,6**
Тиск реперфузії вінцевої артерії, кПа	12,6±0,4**	11,9±0,3**	11,7±0,6**	13,4±0,5**

Примітка. * вірогідність різниці значень показників між групами здорових тварин та тварин з алоксановим діабетом ($P<0,05$); ** вірогідність зміни значень показників у ракціях кровообігу на ішемію ($P<0,05$).

ної різниці за pH у період реперфузії серця порівняно з групою здорових тварин (0,017 ± 0,002 і 0,027 ± 0,002; $P<0,01$). Поряд з цим мало місце значно більше порівняно зі здоровими тваринами зменшення споживання глюкози, ВЖК і лактату (на 25,9; 95,5 і 116,1 % відповідно), а поглинання пірувату не змінювалося. При реперфузії споживання вуглеводних субстратів тривалий час не відновлювалося, тоді як поглинання ВЖК уже на 2-5-ту хвилини спостереження значно перевищувало вихідний рівень (на 45,5 %). У частини дослідів спостерігали незначне послаблення скоротливої функції серця, яке не супроводжувалося змінами системного кровообігу, тобто були відсутні



Ефекторна структура реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда після зупинки (1-ша відмітка) та відновлення (2-га відмітка) перфузії обгинаючої гілки лівої вінцевої артерії. Дослід на собаці з алоксановим діабетом. Початкова концентрація глюкози в венозній крові - 2,8 ммоль/л, на 36-ту добу після введення алоксану - 6,2 ммоль/л. Записи зверху вниз: відмітка часу та подразнення; пневмограма; насичення киснем крові вінцевого синуса (%); тиск перфузії вінцевої та стегнової артерій; артеріальний тиск і тиск у правому шлуночку серця (кПа); швидкість підвищення та зниження тиску в лівому шлуночку серця (кПа/с); тиск у лівому шлуночку серця (кПа).

рефлекторні компоненти реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда. За цих умов зменшення скоротливої функції серця можна пояснити безпосереднім впливом нестачі кисню та енергетичних субстратів у зоні ішемії.

У зв'язку з відсутністю рефлекторних компенсаторних компонентів реакції кровообігу на гостру ішемію міокарда, а саме зниження брадикардії, зменшення опору периферичних судин й артеріального тиску, які обмежують зниження потреби міокарда в кисні та енергетичних субстратах, ступінь зменшення насичення киснем крові вінцевого синуса протягом ішемії міокарда в III групі тварин був істотно більшим, ніж у контрольних дослідженнях. Незважаючи на те, що розширення вінцевих судин у зоні ішемії на початку реперфузії в значній частині дослідів була зменшеною, період напіввідновлення опору вінцевих судин у зоні ішемії міокарда під час їх реперфузії був збільшений порівняно з контролем і становив 71,8 ± 4,09 і 43,7 с ± 2,20 с відповідно ($P<0,001$).

Таким чином, при тяжкому перебігу цукрового діабету чутливість серця до короткочасних епізодів ішемії дуже зменшена, якщо оцінювати її за ступенем зменшення скоротливої функції серця та брадикардії, артеріального тиску та реактивної гіперемії в реакціях кровообігу на припинення та відновлення перфузії вінцевої артерії. Зменшення реакцій кровообігу при ішемії міокарда у цих тварин ви-

являється за умов пониженого вихідного рівня скоротливої функції серця. У клінічних і експериментальних дослідженнях показано, що зниження скоротливої функції серця закономірно спостерігається при довготривалому та тяжкому перебігу цукрового діабету [2]. Зниження скоротливої функції серця пояснюється зменшенням синтезу ізоферменту V_1 і збільшенням синтезу, ізоферменту V_3 міозину, порушенням гомеостазу кальцію, синтезу та транспорту АТФ, зниженням активності креатинфосфокінази, збільшенням жорсткості колагену тощо [17]. Зменшення реакції кровообігу на ішемію міокарда можна пояснити низьким вихідним значенням скоротливої функції серця при інших рівних умовах і відповідним зменшенням потреби міокарда в кисні. Значення впливу цих факторів на перебіг реакцій кровообігу під час гострої ішемії серця при цукровому діабеті очевидне. Проте потрібно враховувати важливу роль інших чинників. Перш за все, результати наших досліджень та дані інших авторів [14] свідчать про те, що при тяжкому перебігу цукрового діабету значно знижуються адренергічна реактивність серця, рефлекторні реакції при стимуляції рецепторів серця, а також безпосередні реакції вінцевих судин на аденозин, простациклін та NO [9, 10, 17]. Крім того зменшується кардіотоксична дія катехоламінів [13]. Зменшення або відсутність рефлекторних компонентів реакцій серця на гостру ішемію міокарда пояснюється розвитком при цукровому діабеті вегетативних нейропатій і внаслідок цього частковою або повною денервацією серця [6]. Збільшення періоду напіввідновлення опору вінцевих судин під час реперфузії, можливо, пов'язане зі зниженням реактивності таких, але, перш за все, свідчить про уповільнене повернення кисневого боргу внаслідок порушення окислювально-відновних процесів в міокарді.

Для цукрового діабету легкої або середньої тяжкості, як було встановлено нами раніше, притаманне підвищення адренергічної реактивності [4], яке відіграє значну роль у реакціях кровообігу на ішемію міокарда. Інсулін, навпаки, значно знижує адренергічну реактивність [14] і саме тому застосовується в сумішах з глюкозою та калієм для захисту міокарда від ішемічних уражень [5]. Теоретично реакції кровообігу на короткочасну ішемію міокарда при неускладненому цукровому діабеті з дефіцитом інсуліну повинні бути значно посиленими. Проте ми виявили підсилення реакцій на ішемію міокарда при легкому та середньому перебігу діабету далеко не в усіх експериментах. У частини дослідів реакції були навіть зменшеними. Це можна пояснити тим, що вже при легкій і середній тяжкості перебігу даного захворювання спостерігаються порушення різного ступеня метаболізму та скоротливої функції серця. Крім того, обмеження компенсаторних холінергічних компонентів, яке спостерігається при цукровому діабеті і реалізується в реакціях вінцевих судин при участі ендотеліального розслаблюючого фактора, свідчать про значні зміни функції ендотелію судин, що створює додаткові умови для порушення метаболізму та функції міокарда. Проте деякі зміни метаболізму можуть обмежувати негативний вплив ішемії на функцію міокарда. Наприклад, збільшення

вмісту молочної кислоти та ацидоз у міокарді негативно впливають на скоротливу функцію, але обмежують накопичення кальцію в кардіоміоцитах. Порушення мембранного транспорту кальцію зменшує його вхід у такі при реперфузії після ішемії та обмежує розвиток кальцієвих контрактур і пошкодження міокарда [12].

При тяжкому перебігу цукрового діабету, як це було вже вище констатовано, в усіх експериментах реакції серця на ішемію були зменшені. Пояснюється це значними порушеннями метаболізму міокарда, кислотно-лужної рівноваги, зниженням скоротливої функції серця та його денервацією, а також зменшенням потреби міокарда в кисні. Ці зміни є вторинними наслідками інсулінової недостатності й порушень метаболізму.

Результати досліджень дозволяють пояснити принципові протиріччя між клінічними даними про більш тяжкий перебіг ішемії та інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет і експериментальними даними про значне зменшення чутливості такого до ішемії в дослідах на експериментальних моделях цукрового діабету. Слід зазначити, що тяжкий перебіг інфаркту міокарда у хворих на цукровий діабет залежить не лише від чутливості міокарда до ішемії, а значною мірою від зменшення компенсаторних можливостей системи кровообігу, імунологічної реактивності та окислювально-відновних процесів. На підставі теоретичних узагальнень і експериментальних досліджень міжгормональних взаємовідносин є привід вважати, що чутливість міокарда до ішемії хворих на цукровий діабет може бути збільшеною, зниженою та нормальною залежно від адекватності інсулінотерапії.

Отже, в проведених дослідах ідентифіковані декілька механізмів, які можуть бути відповідальними за модифікацію перебігу ішемії міокарда при цукровому діабеті. Подальше вивчення особливостей гемодинамічних і метаболічних компонентів реакцій на ішемію міокарда, на нашу думку, буде важливою передумовою для формування досить обґрунтованих уявлень про патогенез уражень серця при цукровому діабеті, а також створення теоретичних основ для розробки нових методів профілактики та лікування такого найбільш тяжкого ускладнення хвороби, як інфаркт міокарда.

A.P.Nescheret, I.V.Shepelenko, N.V.Okhrimenko, I.V.Gonchar, A.I.Khomazjuk

CIRCULATION REACTIONS DURING ACUTE MYOCARDIAL ISCHEMIA IN DOGS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

On alloxane-diabetic dogs under chloralose anaesthesia without opening the chest catheterization, extracorporal perfusion and resistography of coronary arteries, catheterization and continuous drainage of coronary sinus, catheterization of major vessels and heart chambers were performed. Acute myocardial ischemia was induced by the 60 s cessation of left circumflex coronary artery extracorporal perfusion. The magnitude and pecularity of the systemic circulation reactions during acute myocardial ischemia in dogs with moderate and mild hyperglycemia (less than 12 mmol/l) didn't differ from those in control droup. But the degrees of coronary arteries dilation in the ischemic area and coronary sinus blood oxygen saturation reduction were less and the velocity of the coronary arteries resistance recovery to the base level in reperfusion period was more in these animals than in healthy

dogs. In severe alloxane diabetes (hyperglycemia more than 12 mmol/l) the reflectory components of circulation reactions during myocardial ischemia, namely heart contractility function decrease, bradycardia, peripheral vessels resistance and arterial blood pressure reduction, were weakened or even absent, but the recovery velocity of cardiohaemodynamic parameters and the level of metabolic processes in myocardium was significantly slowered in the reperfusion period.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Джавадов С.А., Джохаридзе Т.З., Джалиашвили И.В. и др.* Исследование энергетического метаболизма и сократительной функции сердца с диабетической кардиомиопатией: действие ишемии и реперфузии // Биохимия. - 1992. - 57, № 12. - С. 1917-1929.
2. *Ефимов А.С.* Диабетические ангиопатии. - М.: Медицина, 1989. - 288 с.
3. *Мойбенко А.А.* Кардиогенные рефлексы и их роль в регуляции кровообращения. - К.: Наук. думка, 1979. - 263 с.
4. *Нещерет А.П.* Изменения адренергических механизмов регуляции деятельности сердца и коронарного кровообращения при экспериментальном сахарном диабете // Кардиология. - 1985. - 25, № 4. - С. 94-98.
5. *Оганов Р.Г., Сысоева Н.А.* Влияние глюкозо-инсулино-калиевой смеси на размеры и клиническое течение инфаркта миокарда // Там же. - 1983. - 23, № 1. - С. 31-35.
6. *Прихожан В.М.* Классификация диабетических невропатий // Пробл. эндокринологии. - 1987. - 33, № 3. - С. 79-85.
7. *Хомазюк А.И.* Патофизиология коронарного кровообращения. - К.: Здоров'я, 1985. - 280 с.
8. *Хомазюк А.И.* Экстракорпоральная перфузия и резистография коронарных артерий у животных без вскрытия грудной клетки // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1986. - № 2. - С. 74-77.
9. *Downing S.E.* Restoration of coronary dilator action of adenosine in experimental diabetes // Amer. J. Physiol. - 1985. - 249, № 1. - P. H102-107.
10. *Durante W., Snahara A., Sen K.* Effects of diabetes on metabolic coronary dilatation in the rat // Cardiovasc. Res. - 1989. - 23, № 1. - P. 40-45.
11. *Fernandez-Britto J.E., Bacalloo I., Castillo J.* Atherosclerosis progression related to diabetes: a morphometric study using an atherometric system // Z.Klin. Med. - 1991. - 46, № 20. - P. 1423-1426.
12. *Gopalakrishman M., Triggle D.J., Ruthledge A. et al.* Regulation of K^+ and Ca^{2+} channels in experimental cardiac failure // Amer. J. Physiol. - 1991. - 261, № 6. Pt 2. - P. 1979-1987.
13. *Gotzche O.* Lack of cardiotoxic effect of isoproterenol in streptozotocin diabetic rats. A morphometric study of isoproterenol induced fibrosis // Virch. Arch. (Pathol. Anat.). - 1982. - 397, № 2. - P. 83-91.
14. *Khomazjuk A.I., Nescheret A.P., Glebova L.N. et al.* Membrane mechanisms of the interaction of insulin with catecholamines in the regulation of myocardial blood supply, metabolism and function. - In: Insulin and Cell Membrane. - London Paris New-York Mockov: Howood Acad Publ., 1990. - P. 485-495.
15. *Krolewsky A.S., Warram J.H., Paola D.S.* Evolving natural history of coronary artery disease in diabetes mellitus // Amer. J. Med. - 1991. - 90, № 2. Suppl. 2A. - P. 56S-61S.
16. *Matsui K., Kohno H., Nakashima A. et al.* Coronary arteries diseases and the results of coronary artery graft surgery in diabetes // J. Jap. Assoc. Thorac. Surg. - 1990. - 38, № 1. - P. 16-21.
17. *Pierce G.N., Beamish R.E., Dhalla N.S.* Heart Dysfunction in Diabetes. - 1988. - Florida : Press Inc. - 245 p.
18. *Peorala K., Laakso M., Uusitupa M.* Diabetes and atherosclerosis: An epidemiologic view // Diabetes Metab. Rev. - 1987. - 3, № 2. - P. 463-524.

Ін-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 19.08.94

УДК 616.5-002-003.9

Р.У.Ліпшиць, Т.В.Звягінцева

Міжклітинні взаємодії у процесі загоювання експериментальної шкірної рани

На модели экспериментальной кожной раны у белых крыс изучено взаимодействие тучных клеток (ТК) и фибробластов в динамике раневого процесса на протяжении 20 сут после повреждения. Установлено, что реакция со стороны ТК наблюдается не только на раннем воспалительном этапе раневого процесса, но и в более поздние сроки. Показано увеличение количества ТК, повышение их функциональной активности, высвобождение и накопление гистамина и серотонина в регенеративной фазе раневого процесса, соотносимое с динамикой фибробластической реакции. Увеличение числа ТК, максимальное накопление аминов совпадают с увеличением количества фибробластов, усиленным новообразованием соединительной ткани на фоне резкого сокращения площади раневого дефекта. Существование тучноклеточно-фибробластических взаимодействий, реализуемых медиаторами воспаления, может представлять важное звено в цепи причинно-следственных отношений раневого процесса, модуляция которых в конечном счете определяет успешность патогенетической терапии ран.

Вступ

Концепція загоювання ран як ауторегуляторного механізму, що діє на клітинно-тканинному рівні, виходить з міжклітинних і міжмедіаторних взаємодій, які визначають зміну клітинних фаз у рановому вогнищі та вираження репаративних процесів. Першорядну роль у цих процесах відіграють фібробласти, що продукують вуглеводно-білкові комплекси основної речовини, утворюють колагенові, ретикулинові, еластичні волокна тощо. Мабуть, цим визначається успішність застосування культивованих фібробластів при опікових ранах [5], а також субстратів для клітинних асоціацій, необхідним компонентом яких є фібробласти [6]. Менше вивчене значення тучних клітин (ТК) у репаративних процесах. Дані, отримані останнім часом в основному *in vitro* або з застосуванням фармакологічних агентів, не виключають їх вплив на загоювання, яке реалізується за допомогою біологічно активних речовин (БАР): гістаміну, серотоніну, гепарину. Вважають також, що концентрація біогенних амінів та їх метаболітів у шкірній рані може бути показником процесу загоювання [7].

На моделі експериментальної шкірної рани у білих щурів нами показано, що ТК і біогенні аміни, гістамін і серотонін спричинюють ранні запалювальні явища [2, 3]. Виражена реакція ТК на більш пізніх етапах загоювання, можливі взаємодії з іншими клітинами дозволяють припустити їх поліфункціональність. Це підтверджують і

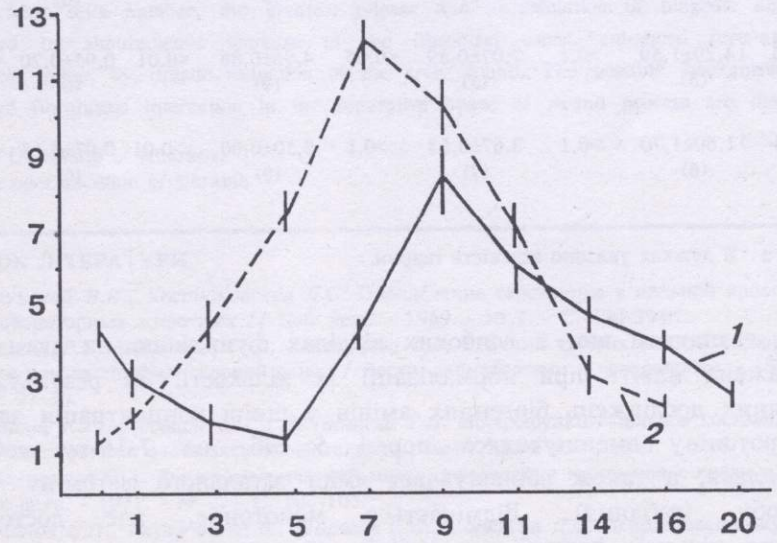
дослідження про вплив запалювальних цитокінів на обмін глюкози у фібробластах шкіри у культурі тканини [8]. Метою нашого дослідження було зіставлення морфофункціонального стану ТК з активністю фібробластів за природних умов розвитку ранового процесу.

Методика

Експерименти проведені на кондиційних білих щурах лінії Вістар. Моделлю ранового процесу була есперимента́льна шкірна рана [2, 3]. ТК, гістамін, серотонін і фібробласти вивчали на 1-20-ту добу після нанесення рани. В указані строки тварин декапітували, на дослідження брали частини шкіри ранового вогнища. ТК забарвлювали толуїдиновим синім. Підраховували окремо в субепідермальних і глибоких шарах дерми з урахуванням дегрануляції. Біогенні аміни визначали модифікованими флуореметричними методами [1, 4]. Число фібробластів визначали за допомогою морфометричних методів на зрізах, забарвлених гематоксилін-еозином. Для об'єктивної оцінки загоювання користувалися планіметричними, морфологічними методами (пікрофуксин, гематоксилін-еозин). Одержані результати обробляли статистично за методом Фішера з застосуванням таблиць Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Число ТК у субепідермальних шарах протягом 5-ти діб достовірно не змінювалося. Частина їх дегранульована незначною мірою. В глибоких шарах дерми кількість ТК знижена (рисунок). Далі число ТК в обох відділах збільшується, сягаючи піку на 7-9-ту добу. Повільно збільшувалася кількість ТК у поверхневих шарах включно до 20-ї до-



Кількість тучних клітин (*1*) і фібробластів (*2*) у рановому вогнищі в процесі заживлення експериментальної шкірної рани. По осі обсцис - час після пошкодження (доба); по осі ординат

Концентрація (мкг/г) гістаміну А та серотоніну Б у зоні пошкодження під час загоювання експериментальної шкірної рани у щурів

Умова досліду	Гістамін				Серотонін			
	загальний		вільний		загальний		вільний	
	x±Sx	P	x±Sx	P	x±Sx	P	x±Sx	P
До пошкодження (контроль)	11,05±1,04 (16)		3,98±0,75 (8)		1,93±0,19 (9)		0,22±0,016 (14)	
Після пошкодження через								
1 добу	11,86±1,50 (5)	>0,1	6,63±0,31 (5)	<0,05	0,78±0,24 (5)	<0,05	0,51±0,04 (6)	<0,001
3 доби	12,76±2,02 (9)	>0,1	6,61±0,52 (6)	<0,05	0,92±0,08 (5)	<0,05	0,40±0,04 (6)	<0,01
5 діб	10,65±1,16 (8)	>0,1	5,91±0,20 (5)	<0,05	0,78±0,23 (12)	<0,05	0,45±0,03 (6)	<0,001
7 діб	16,35±2,29 (9)	<0,05	7,61±1,11 (8)	<0,02	3,10±0,49 (8)	<0,05	0,61±0,05 (6)	<0,001
9 діб	15,70±1,93 (12)	<0,05	7,35±1,12 (8)	<0,2	5,12±0,94 (8)	<0,01	0,64±0,09 (6)	<0,001
11 діб	13,75±2,14 (9)	>0,1	6,80±0,23 (9)	<0,05	3,75±0,74 (9)	<0,05	0,75±0,09 (6)	<0,001
14 діб	12,09±0,86 (9)	>0,1	5,98±0,20 (8)	<0,05	7,99±1,68 (5)	<0,01	1,41±0,16 (6)	<0,001
16 діб	14,29±1,59 (5)	>0,1	7,07±0,59 (5)	<0,05	4,96±0,86 (9)	<0,01	0,95±0,20 (6)	<0,001
20 діб	11,60±1,70 (6)	>0,1	3,67±0,53 (7)	>0,1	2,50±0,60 (9)	>0,01	0,97±0,18 (6)	<0,001

Примітка. В дужках указано кількість тварин.

би. Слід зазначити що, в глибоких відділах функціональна активність ТК виражена навіть при нормалізації їх кількості. За результатами патохімічних досліджень біогенних амінів у шкірі концентрація загального серотоніну зменшувалася перші 5 діб, на 7-16-ту добу - збільшувалася, а також збільшувався вміст загального гістоміну на 7-9-ту добу (таблиця). Відмічається монотонне, але достовірне збільшення вільної фракції моноамінів протягом усього дослідження, зіставлення з дегрануляцією ТК.

Динаміка фібробластичної реакції представлена на рисунку. Кількість фібробластів поступово збільшується на 5-ту добу, досягаючи максимуму на 7-9-ту добу, до 14-ї доби вона не відрізняється від значень, які були на 3-тю добу.

Отримані результати свідчать, що по закінченню запалювальної стадії ранового процесу збільшення функціональної активності ТК у рановому вогнищі, накопичення гістаміну та серотоніну, збільшується з посиленою фібробластичною реакцією, різким скороченням площі ранового дефекту, повним звільненням ранової поверхні від некротизованих тканин, посиленим новоутворенням сполучної тканини. Механізм цих явищ пов'язаний, можливо, з впливом ТК, які секретують біогенні аміни на метаболізм фібробластів, регуляцію їх проліферації, диференцировки, синтез компонентів сполучної тканини. Існування тучноклітинно-фібробластичних взаємодій, що реалізуються медіаторами запалення, може бути важливою ланкою в ланцюгу причинно-наслідкових відношень ранового процесу, модуляція яких у кінцевому рахунку визначає успішність патогенетичної терапії ран.

R.U.Lipshits, T.V.Zvyagintseva

INTERCELLULAR INTERACTIONS IN EXPERIMENTAL SKIN WOUND HEALING

On the model of skin wound in white rats in the dynamics of wound process the interaction of mast cells and fibroblasts was studied. Guantitative, morphological and functional changes of mast cells, the content of free and total histamine and serotonin, the reaction of fibroblasts in the focus of skin lesion during 20 days after injury were investigated. It was established that the mast cells played an important role not only in the early inflammatory phase but also in the later time of wound process. An increase in the mast cells count, in their functional activity, in free and total histamine and serotonin content during the reparative phase of wound process correspondeing to the fibroblast reaction was observed. The increase in the mast cells number, the greatest release and accumulation of biogenic amines were paralleled by simultaneous increase in the fibroblast count, enhanced forming of new connective tissue, by drastic reduction of the area wound. The possible mechanisms of mast cells and fibroblasts interaction in the reparative phase of wound process are discussed.

Medical University of Kharkov,
Ministry od Educotion of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Кулинский В.И., Костюковская Л.С.* Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных // Лаб. дело. - 1969. - № 7. - С. 390-394.
2. *Липшиц Р.У., Цераидис Г.С., Звягинцева Т.В.* Реакция тучных клеток в поврежденной коже при экспериментальной ране // Вестн. дерматологии и венерологии. - 1984. - № 1. - С. 23-30.
3. *Липшиц Р.У., Цераидис Г.С., Звягинцева Т.В.* Морфофункциональное состояние тучных клеток кожи вне очага экспериментальной раны // Там же. - 1986. - № 6.
4. *Мещерякова С.А.* Флуорометрический метод определения гистамина в крови и тканях // Лаб. дело. - 1971. - № 2. - С. 103-105.
5. *Туманов В.П., Глущенко Е.В., Морозов С.С., Саркисов Д.С.* Использование культивированных фибробластов при лечении ожоговых ран // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1990. - 2, № 4. - С. 400-402.
6. *Caldwell M.D.* Local glutamine metabolism in wounds and inflammation // Metabolism. - 1989. - 38, № 8, suppl. 1. - P. 34-39.

7. *Maeno Yoshitaka.* Experimental studies on the vital reaction in wounded skin - simultaneous observation of biogenic amines in incised skin wounds // Nagoya Med. J. - 1991. - 36, № 1. - P. 23-24.
8. *Taylor D.J., Taragher E.B., Evanson J.M.* Inflammatory cytokines stimulate glucost uptake and glycolysis but reduce glucose oxidation in human dermal fibroblasts in vitro // Circ. Schoch. - 1992. - 37, № 2. - P. 105-110.

Харків. мед. ун-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 10.07.95

УДК 616-002: 612. 112. 93

М.О.Клименко, О.О.Павлова

Тучні клітини у вогнищі карагіненового гострого асептичного запалення

На модели острого асептического перитонита, вызванного карагиненом у крыс, изучены закономерности морфофункционального состояния тучных клеток (ТК), содержания свободного и клеточного гистамина в экссудате и брыжейке, концентрации гистамина в крови, начиная с 5-й минуты до 10-х суток после введения флогогена. Показано, что при карагиненовом асептическом воспалении, как и при инфекционном, имеет место фазная реакция ТК, которая наблюдается по меньшей мере на протяжении 10 сут после действия флогогена. При этом первая фаза - быстрая, кратковременная - также отмечалась в течение получаса после воспроизведения воспаления, вторая - постепенная, длительная - с 1-го часа до 10-х суток. По меньшей мере на протяжении 1 сут закономерности реакции ТК были весьма сходными с таковыми при инфекционном перитоните. Как и при инфекционном воспалении, реакция ТК во второй ее фазе коррелировала с накоплением лейкоцитов в очаге. В то же время показана зависимость динамики морфофункциональных изменений ТК при асептическом воспалении от свойств флогогена (раздражающие и сравнительно индиферентные флогогены).

Вступ

В попередніх дослідженнях [5] на моделі перитоніту у щурів, викликаного *E. coli*, показано, що реакція тучних клітин (ТК) у вогнищі гострого інфекційного запалення є двофазовою. При цьому в ексудаті перша фаза відзначалася протягом півгодини після відтворення запалення і виявлялася швидкою дегрануляцією ТК, зменшенням їх числа (на 1/3), вивільненням великої кількості гістаміну (вміст якого сягав вершини на 15-30-ту хвилину і потім знижувався), друга - спостерігалась у період від 1-ї години до 10-ї доби і характеризувалася поступовим наростанням інтенсивності дегрануляції ТК, зменшенням їх кількості та вивільненням гістаміну, так що на 10-ту добу число ТК ще становило 1/10 від вихідного. Була відзначена кореляція між другою фазою реакції ТК і накопиченням в ексудаті лейкоцитів. Далі встановлено залежність дегрануляції ТК вогнища запалення від лейкоцитів [4].

Разом з тим у наших дослідженнях [6], виконаних на моделі скипидарного перитоніту у щурів, доведено, що при гострому асептичному перитоніті ТК уже на 5-ту хвилину після введення флогогену були в ексудаті відсутні внаслідок їх зруйнування, а вміст вільного гістаміну сягав вершини на 5-ту й уже на 15-ту хвилину і в подальші строки вірогідно не відрізнявся від вихідного. Таким чином,

при асептичному скипидарному запаленні реакція ТК завершувалася ще до помітного накопичення лейкоцитів у вогнищі.

Виходячи з типовості запалення, логічно було припустити, що вказана відміна в реакції ТК зумовлена не різницею у патогенезі інфекційного і асептичного запалення загалом, а особливістю скипидару як асептичного флогогену, тобто є винятком, а не правилом. Як відомо, скипидар відноситься до так званих подразнюючих хімічних флогогенів (таких, як кротонова та гірчична олії, ксилол, ляпіс, формалін тощо), яким властивий виражений прямий пошкоджуючий ефект на тканину [8, 13], у тому числі, певно, і на ТК. У такому випадку дегрануляція ТК може бути переважно компонентом первинної альтерації, ніж запалення. При використанні порівняно індиферентних запальних агентів (наприклад, інорідні тіла, каолін, крохмаль тощо) дегрануляція ТК має більше відображати їх реакцію у зв'язку з запаленням і, відповідно, - бути подібнішою до такої при інфекційному запаленні. До останніх флогогенів відноситься і карагінен, який являє собою сульфатований мукополісахарид, виділений з ірландського морського моху *Chondrus*, і у більшості випадків застосовується у якості запального агента [8]. Слід зазначити, що більшість даних літератури про закономірності морфофункціональних змін ТК у вогнищі гострого асептичного запалення отримана саме з використанням роздратовуючих флогогенів, зокрема скипидару. Метою нашого дослідження стало вивчення реакції ТК при карагіненовому запаленні й порівняння з такою при інфекційному [5].

Методика

Досліди проведені на 144 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Карагінен (фірми «Sigma», США) вводили внутрішньочеревинно у дозі 5 мг у 1 мл ізотонічного розчину хлориду натрію [1]. У попередніх дослідженнях за даними накопичення лейкоцитів у вогнищі запалення, яке вважається інтегративним показником інтенсивності запалення, встановлено, що у вказаній дозі карагінен викликає запалення, близьке за інтенсивністю використаному в попередній праці [5] інфекційному запаленню (викликаному 1/2 $ЛД_{50}$ *E. coli*, виділеної від хворого на перитоніт). У різні строки після відтворення запалення тварин декапітували. У лічильній камері при забарвленні нейтральним червоним підраховували кількість ТК у перитонеальному змиві та дегранульованих [3], у забарвлених толуїдиновим синім [12] плівкових препаратах брижі (у 100 полях зору мікроскопу при збільшуванні у 400 разів) і відносну кількість дегранульованих ТК. Для отримання перитонеального змиву внутрішньочеревинно вводили 5 мл охолодженого розчину Тіроде, що містив 5 Од/мл гепарину. Модифікованим флуорометричним методом [2] визначали вміст у перитонеальному змиві і брижі вільного та клітинного гістаміну, як описано раніше [7], а також концентрацію гістаміну в крові. Підраховували загальне число лейкоцитів і клітинний склад ексудату.

Результати та їх обговорення

На 5-15-ту хвилину після введення карагінену число дегранульованих ТК помітно збільшувалося, становлячи 34 % на 15-ту хвилину (при вихідному - 3,54 %), і було представлене головним чином ТК I і II ступенів дегрануляції (рис. 1). У наступні строки дослідження воно збільшувалося поступово в основному за рахунок ТК II ступеня дегрануляції і сягало максимуму на 2-гу годину (96 %). Кількість ТК вірогідно знижувалася на 5-ту годину і була найменшою через 12 год (в 2 рази нижчою від вихідної). Однак на відміну від інфекційного запалення, при якому вміст ТК продовжував знижуватися аж до 10-ї доби, у даному випадку кількість ТК, починаючи з 1-ї доби, дещо відновлювалася, на цей же час відзначалося помітне зменшення числа дегранульованих клітин порівняно з попередніми строками дослідження. На 10-ту добу кількість ТК поверталася до вихідної; при цьому, однак, відсоток дегранульованих клітин ще залишався підвищеним. Вміст вільного гістаміну в перитонеальному змиві багаторазово підвищувався на 5-ту хвилину й вірогідно не відрізнявся від вихідного вже на 15-ту хвилину. Через 5 год відзначене його повторне істотне збільшення. Вміст клітинного гістаміну був зниженим через 5 і 15 хв після дії флогогену і статистично не відрізнявся у решту строків у зв'язку з активацією синтезу гістаміну ТК.

Як і при інфекційному перитоніті, у брижі число дегранульованих ТК збільшувалося ще швидше, ніж в перитонеальній рідині, так що вже на 15-ту хвилину становило 57 % і було представлене переважно ТК II ступеня дегрануляції, а максимуму (89 %) сягало на 5-ту годину (див. рис. 1). Воно починало зменшуватися через 5 діб, а на 10-ту добу, хоч і знижувалося значно (до 26 %), все ж залишалося набагато більшим від вихідного (1,64 %). Кількість ТК вірогідно зменшувалася вже на 30-ту хвилину і залишалася зниженою в подальші строки дослідження, сягаючи мінімуму через 5 год і 1 добу (в 1,8 і 2 рази відповідно меншого за вихідну). Вміст вільного гістаміну в брижі також багаторазово був збільшеним через 5 хв і не відрізнявся вірогідно вже на 15-ту хвилину. Починаючи з 1-ї години відзначалося його повторне поступове збльшення з максимумом на 5-ту годину, слідом за чим він змінювався хвилеподібно, статистично підвищуючись на 3-тю та 10-ту доби. Вміст клітинного гістаміну у брижі помітно зменшувався через 5 хв, після чого він вірогідно не відрізнявся від вихідного через 15 хв - 5 год, що свідчить про активацію його синтезу, знову був зниженим через 12 год - 2 доби й відновлювався, так що статистично не відрізнявся від контролю у решту строків. У крові концентрація гістаміну була підвищеною у всі строки. При цьому вона змінювалася хвилеподібно, сягаючи максимуму на 15-ту хвилину, 5-ту годину (максимальний рівень) і 10-ту добу (рис. 2,*а*).

Таким чином, при карагіненовому асептичному запаленні, як і при інфекційному, мала місце фазна реакція ТК, яка також спостерігалася принаймні, протягом 10 діб після дії флогогену. При цьому перша фаза - швидка, короткочасна - також відзначалася протягом півгодини

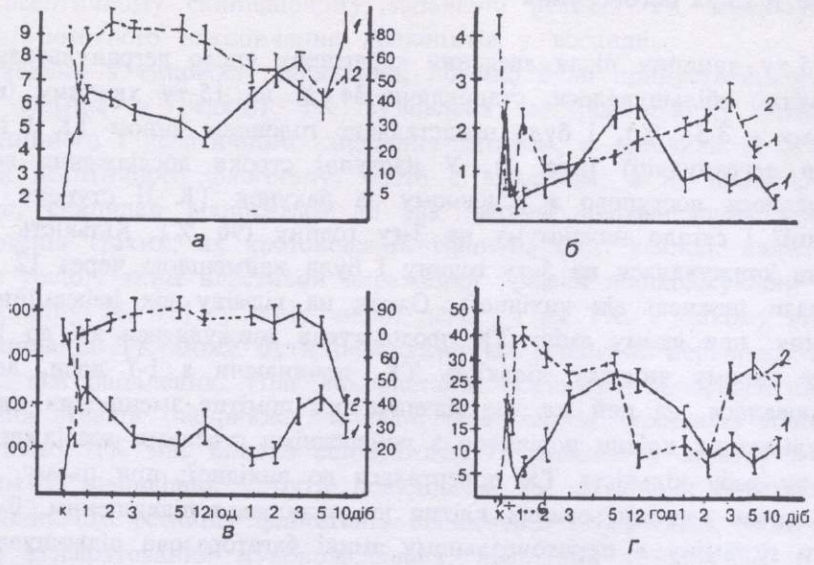


Рис. 1. Кількість тучних клітин (х 10^5, ліва шкала) і дегранульованих (%, права шкала) - *а*; вміст у перитонеальному змиві вільного (*1*) і клітинного (*2*) гістаміну (мкмоль/л) - *б* - число тучних клітин (у 100 полях зору мікроскопу при х 400, ліва шкала) та дегранульованих (%, права шкала) - *в*; вміст вільного (*1*) та клітинного (*2*) гістаміну (нмоль/г) - *г* - у брижі щурів в динаміці карагіненового гострого асептичного перитоніту.

після відтворення запалення, друга - поступова, тривала - від 1-ї години до 10-ї доби. Принаймні протягом 1-ї доби закономеріності реакції ТК були досить подібні до таких при інфекційному перитоніті, що свідчить про спільність закономірностей участі ТК у розвитку різних за етіологією видів гострого запалення (асептичного і інфекційного) і узгоджується з типовістю запалення.

Як і при інфекційному запаленні, реакція ТК у другій її фазі корелювала з акумуляцією лейкоцитів у вогнищі. Так, дегрануляція ТК збільшувалася, а кількість перитонеальних ТК зменшувалася в міру накопичення в ексудаті лейкоцитів, і найменше число ТК збігалося з максимумом лейкоцитів у вогнищі, який спостерігався на 12-ту годину (рис. 2,*б*). У наступні строки (1-5 доба), коли вміст лейкоцитів підтримувався приблизно на одному рівні, кількість ТК також практично не змінювалася. На 10-ту добу, коли число лейкоцитів в ексудаті було близьким до вихідного, кількість ТК уже не відрізнялася від контролю, їх дегрануляція значно зменшувалася.

Отримані результати показують, що у зв'язку з наявністю різних видів асептичних флогогенів - подразнюючих і порівняно індиферентних - динаміка морфофункціональних змін ТК при гострому асептичному запаленні залежить від властивостей флогогену, який, у свою чергу, визначає переважний тип дегрануляції ТК - цитотоксичний (цитолітичний) чи нецитотоксичний. У той час як, наприклад, для скипидарного запалення більш характерний перший тип, для карагіненового - другий. Це витікає не лише з динаміки кількості ТК, а й з морфологічних спостережень за характером дегрануляції ТК в

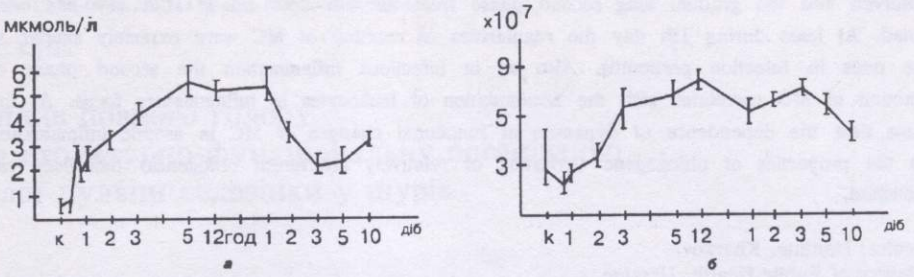


Рис. 2. Вміст гістаміну (*а*) у крові і загальна кількість лейкоцитів (*б*) у черевній порожнині щурів у динаміці карагіневого гострого асептичного перитоніту.

обох випадках і біохімічних результатів про збереження і стимуляцію синтезу гістаміну активованими ТК при карагіненовому запаленні на відміну від скипидарного.

У зв'язку з наведеними результатами, які однозначно свідчать про залучення ТК до патогенезу карагіненового запалення, привертають увагу дані [11] про те, що, на відміну від інших за етіологією видів гострого запалення, ТК не мають значення при запаленні, викликаному карагіненом. На моделі карагіненового плевриту у щурів не виявлено морфологічних змін ТК і підвищення рівня позаклітинного гістаміну в ексудаті при дослідженні протягом 4 год після відтворення запалення, а виснаження популяції ТК речовиною 48/80 або використання антигістамінів не впливали на розвиток запалення. Автори прийшли до висновку, що вивільнення гістаміну відбувається не при всіх запальних реакціях, а лише у відповідь на певні стимули (взаємодію антиген - антитіло, пошкодження клітин, наприклад, при опіку), і що, таким чином, організм має різні механізми ініціації та розвитку запалення, що використовуються залежно від природи стимулу. Слід зазначити, що на той час вже було відомо [9, 10] про причетність гістаміну та серотоніну до патогенезу асептичного запалення, викликаного карагіненом, виконаних у тому числі і на моделі карагіненового плевриту у щурів.Наведене показує, як артефактні дані [11] призвели до висновків, що суперечать уявленню про типові патологічні процеси, основним з яких є запалення. Так само, як висновок [14] про непричетність ТК до патогенезу інфекційного запалення (на відміну від асептичного), спростований в попередній праці [5].

N.A.Klimenko, Ye.A.Pavlova

MAST CELLS IN FOCUS
OF THE CARRAGEENEN-INDUCED ACUTE ASEPTIC INFLAMMATION

On the model of carrageenen-induced acute aseptic peritonitis in rats the regularities of the functional state of mast cells (MC), of the content of free and cellular histamine in exudate and mesenterium and histamine in blood from the 5th minute up to 10th day after injection of phlogogene have been studied. Also as in infectious inflammation, the phasic reaction of MC which is observed at least during 10 days after action of phlogogene has been shown. The quick short first phase during half an hour after induction of inflammation has been

observed and the gradual long second phase from the 1th hour up to 10th day has been noted. At least during 1th day the regularities of reaction of MC were exremely similar to the ones in infection peritonitis. Also as in infectious inflammation the second phase of reaction of MC correlates with the accumulation of leukocytes in inflammatory focus. At the same time the dependence of dynamics of functional changes of MC in aseptic inflammation on the properties of phlogogene (irritating or relatively indifferent phlogenes) has been established.

Medical Institute, Kharkov,
Ministry of Public Health, Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Александров П.Н., Сперанская Т.В.* Динамика карагиневого воспаления в условиях применения оксибутирата лития. - Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1988. - 106, № 8. - С. 233-235.
2. *Иммунологические* методы / Под ред. Г.Фримеля: Пер. с нем. - М.: Медицина, 1987. - 472 с.
3. *Клименко М.О.* До методу морфологічного вивчення та підрахування тучних клітин змивів серозних порожнин // Фізіол. журн. - 1977. - 23, № 5. - С. 705-707.
4. *Клименко Н.А.* Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - 116, № 9. - С. 549-553.
5. *Клименко М.О., Татарко С.В.* Тучні клітини у вогнищі гострого інфекційного запалення // Фізіол. журн. - 1992. - 38, № 1. - С. 64-68.
6. *Липшиц Р.У., Клименко Н.А.* Освобождение гистамина и серотонина и проницаемость сосудов в очаге острого асептического воспаления // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1977. - 84, № 12. - С. 660-664.
7. *Липшиц Р.У., Клименко Н.А.* Тучные клетки, гистамин и серотонин в сенсибилизированном организме // Физиол. журн. - 1982. - 28, № 5. - С. 616-619.
8. *Чернух А.М.* Воспаление (Очерки патологии и экспериментальной терапии). - М.: Медицина, 1979. - 448 с.
9. *Capasso F., Dunn C.J., Yamamoto S. et al.* Pharmacological mediators of various immunological and non-immunological inflammatory reactions produced in the pleural cavity // Agents and Actions. - 1975. - 5, № 5. - P. 528-533.
10. *Di Rosa M., Giroud J.P., Willoughby D.A.* Studies of the mediators of acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine // J. Pathol. - 1971. - 104, № 1. - P. 15-29.
11. *Horakova Z., Bayer B.M., Almeida A.P., Beaven M.A.* Evidence that histamine does not participate in carrageenan-induced pleurisy in rat // Eur. J.Pharmacol. - 1980. - 62, № 1. - P. 17-25.
12. *Mota I., da Silva W.D.* The antianaphylactic and histamine releasing properties of the antihistamines. Their effect on the mast cells // Brit. J. Pharmacol. - 1960. - 15, № 3. - P. 396-404.
13. *Ryan G.B., Majno G.* Acute inflammation // Amer. J.Pathol. - 1977. - 86, № 1. - P. 185-274.
14. *Smith D.D., Miles A.A.* The role of histamine in early bacterial inflammation of the rat peritoneal cavity // Brit. J. Exp. Pathol. - 1960. - 41, № 3. - P. 305-312.

Харків. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 25.04.94

УДК 616.33-008.42:616.411-091.1-092.9:599.323.4

О.Є.Кузів

Вплив повного голоду на структурно-функціональну організацію білої пульпи селезінки у щурів

Приводятся результаты морфологических, электронно-микроскопических и морфометрических исследований селезенки белых крыс во время полного длительного голодания. Установлено, что полное 7-суточное голодание у животных сопровождается определенной динамикой структурно-функциональной перестройки в различных зонах белой пульпы селезенки. В периартериальной зоне отмечено уменьшение количества малых лимфоцитов (Т-зависимая зона), однако более выраженное уменьшение заселенности лимфоцитами обнаружено в В-зависимой зоне белой пульпы селезенки. При электронно-микроскопическом исследовании изучено ультраструктуру pit-клеток - тканевую форму больших гранулосодержащих лимфоцитов с естественной киллерной активностью. Показано, что в условиях полного голодания происходит выраженное увеличение относительного числа pit-клеток, содержащих крупные осмиофильные гранулы, свидетельствующие о резком повышении их функциональной активности. Полное длительное голодание имеет выраженное иммуносупрессивное действие с одновременным повышением неспецифической резистентности организма за счет увеличения количества и повышения функциональной активности естественных киллеров.

Вступ

Все більш широке використання розвантажувально-дієтичної терапії як ефективного методу лікування та профілактики різних хронічних захворювань [2, 7, 9, 10] вимагає проведення експериментальних досліджень, направлених на вивчення різних аспектів дії та наслідків застосування аліментарного голодування. Довготривалий повний голод супроводжується зниженням імунологічної реактивності [5, 15], проте введення алоксану на його фоні не викликає експериментального діабету [24], а чотирихлористого вуглецю - цирозу печінки [8]. Однак конкретні клітинні механізми цих змін мало вивчені.

Дослідження адаптивної перебудови білої пульпи селезінки та спроба розкриття структурної основи підвищення неспецифічної резистентності організму в період голодування викликає певну зацікавленість при розгляді цієї проблеми.

Методика

Експеримент проведено на 120 статевозрілих білих щурах-самцях з початковою масою 200-220 г. Тварин утримували на загальному раціоні

віварію і розміщували по одній в обмінних клітинах. Щури I групи були контрольними,тваринам II групи не давали їжі. Доступ до води не обмежувався. Щурів декапітували під ефірним наркозом через 1, 3 і 7 діб повного голоду. Кусочки селезінки фіксували сумішшю Карнуа та заливали в парафін. Зрізи товщиною 5-7 мкм фарбували гематоксилін-еозином та азур-П-еозином. Морфометричні дослідження структурно-функціональних зон селезінки проводили згідно з рекомендацією Автанділова [1]. Результати опрацьовували за загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

Для електронно-мікроскопічного вивчення матеріал фіксували в глютаральдегіді на фосфатному буфері з наступною дофіксацією в чотириокисі осмію. Заливку зразків проводили в епонові смоли, зрізи контрастували за Рейнольдсом та вивчали в електронному мікроскопі ЕВМ-100 ЛМ.

Результати та їх обговорення

Аналіз отриманих результатів показав, що співвідношення білої та червоної пульпи селезінки інтактних щурів - 1:6. Відомо, що лімфоїдні утвори селезінки репрезентовані структурами двох типів: лімфоїдними вузликами (В-залежні ділянки) та периартеріальними лімфоїдними муфтами (Т-залежні ділянки), які мають мікротопографічні та морфологічні особливості [6, 12, 14]. Периартеріальні лімфоїдні муфти - це нагромадження лімфоцитів довкола артерій, які проходять у пульпі селезінки [21]. Лімфоїдні вузлики розміщуються ексцентрично від артерій та включають в себе периартеріальну лімфоїдну муфту. Типовим місцем локалізації лімфоїдного вузлика є місце поділу артерії білої пульпи, що збігається з даними інших авторів [11, 17]. Локалізуючись ексцентрично відносно до артерії, вузлики можуть лежати як між гілками, так і з боку від місця поділу судин. Більшість лімфоїдних вузликів мають центри розмноження й відмежовані від червоної пульпи крайовими синусами. Клітинний склад лімфоїдних вузликів селезінки неоднаковий у різних ділянках. Так, в центрах розмноження популяція лімфоїдних клітин становить 65,2 % від загальної кількості клітин. Серед лімфоїдних елементів у центрі розмноження переважають середні лімфоцити та імунобласти. Їхній вміст від числа всіх лімфоїдних клітин, прийнятих за 100 %, становить 73,2 %. Центром розмноження властива найвища проліферативна активність, мітози складають 4,3 %. Поряд з високою проліферативною активністю в центрах розмноження спостерігаються процеси дегенерації: число зруйнованих клітин досягає 1,9 %, а вміст макрофагів - 1,6 %.

У периартеріальній ділянці лімфоїдних вузликів селезінки щільність популяції клітин є найвищою - 94,2 ± 1,2. Серед лімфоїдної популяції клітин домінують малі лімфоцити, вміст яких становить 96,3 %. Відсоток середніх лімфоцитів та імунобластів досягає 3,7. У периартеріальній ділянці відсутні дегенеративно змінені клітини, макрофагів

є менше 0,94 %, а мітотична активність лімфоїдних клітин є невеликою і складає 0, 4 %.

У маргінальній зоні лімфоїдних вузликів селезінки інтактних щурів щільність популяції клітин становить 77,3 ± 2,2, популяція лімфоцитів - 52,7 % від загальної кількості клітин, а клітин плазмоцитарного ряду - 25,6 %. Серед лімфоїдних елементів домінують малі лімфоцити. Їх вміст від числа всіх лімфоїдних клітин (100 %) становить 74,6 %. Відсоток середніх і великих лімфоцитів 17,8 і 7,6. Вміст зрілих плазмоцитів від числа всіх клітин плазмоцитарного ряду, прийнятих за 100 %, досягає 73,1 %, незрілих плазмоцитів - 7,0 % і плазмобластів - 19,9 %. Слід зазначити, що в маргінальній ділянці лімфоїдного вузлика низька проліферативна активність (0,6 %), невисока ступінь руйнування клітин (1,2 %) і небагато макрофагів (1,2 %). Таким чином, проведені морфометричні дослідження білої пульпи селезінки інтактних щурів дозволили встановити початкові кількісні співвідношення окремих структурно-функціональних зон і диференціальні відмінності проліферації в цих ділянках лімфоїдних вузликів.

Через 1 добу повного голоду гістологічна структура білої пульпи селезінки майже не змінюється. Через 3 доби повного голоду на гістологічних зрізах, зафарбованих азур-П-еозином лімфоїдні вузлики мають чіткі контури та виглядають більш світлими, що зумовлено зменшенням числа клітин на одиницю площі у центрі розмноження на 19 %, периартеріальній зоні - на 27,9 % та на 18,1 % у маргінальній частині лімфоїдного вузлика.

У центрах розмноження в цей період спостереження збільшується число зруйнованих лімфоцитів, але в інших структурно-функціональних зонах лімфоїдного вузлика дегенеруючі клітини практично відсутні (табл. 1).

Через 7 діб повного голоду лімфоїдні вузлики мають округлу форму з чіткими обмеженнями, крайові синуси в яких значно розширені, майже в 1/4 із них відсутні центри розмноження (рис. 1). Лімфоїдні вузлики виглядають дрібнішими, що спричинено зниженням щільності популяції клітин у центрах розмноження на 14,6 %, у периартеріальній ділянці на 37,1 % і в маргінальній - на 19,7 %. У центрах розмноження збільшується кількість зруйнованих лімфоцитів при одночасному виявленні дегенеруючих клітин в інших ділянках лімфоїдних вузликів. Установлено, що адаптивна морфологічна перебудова білої пульпи селезінки під час повного довготривалого голоду забезпечується гіпоплазією лімфоїдних вузликів і різним зменшенням центрів розмноження в них (табл. 2).

Цитограма лімфоїдних вузликів селезінки через 1 добу повного голоду істотної різниці в експериментальних і контрольних щурів не виявила (див. табл. 1). Через 3 і 7 діб повного голоду зареєстровано статистично вірогідне зменшення загальної кількості лімфоцитів у всіх структурно-функціональних ділянках вузлика в основному за рахунок малих лімфоцитів у периартеріальній та маргінальній ділянках і се-

Таблиця 1. Клітинний склад білої пульпи селезінки щурів в динаміці довготривалого повного голоду (M±m)

Клітини	Контроль	Термін харчової депривації		
		1 доба	3 доби	7 діб
		Центр розмноження		
Щільність популяції клітин	89,2±1,6 (100 %)	88,1±1,1 (100 %)	72,4±1,3* (100 %)	76,2±1,0 (100 %)
Малі лімфоцити	18,05±0,96 (21,3 %)	17,25±0,18 (19,5 %)	14,39±0,17* (19,9 %)	15,09±0,21* (19,8 %)
Середні лімфоцити	34,21±0,56 (38,8 %)	32,94±0,32 (37,4 %)	25,34±0,19* (35,0 %)	23,31±0,30* (30,6 %)
Імунобласти	11,51±0,68 (12,9 %)	10,69±0,43 (12,1 %)	6,32±0,38* (8,7 %)	7,49±0,51* (9,8 %)
Макрофаги	2,28±0,35 (2,6 %)	2,96±0,21 (3,3 %)	3,42±0,19* (4,7 %)	3,32±0,17* (4,4 %)
Дегенеруючі	1,69±0,24 (1,9 %)	3,01±0,11 (3,4 %)	3,18±0,09* (3,4 %)	3,50±0,43* (4,6 %)
Мітози	3,84±0,35 (4,3 %)	3,48±0,42 (4,0 %)	2,28±0,27* (3,2 %)	2,03±0,45* (2,7 %)
		Периартеріальна зона		
Щільність популяції клітин	94,2±1,21 (100 %)	90,0±0,92 (100 %)	67,9±1,31* (100 %)	59,7±1,21* (100 %)
Малі лімфоцити	73,85±0,28 (78,4 %)	70,23±1,12 (78,0 %)	33,16±0,37* (48,8 %)	32,01±0,81* (53,6 %)
Середні лімфоцити	1,60±0,14 (1,7 %)	1,22±0,12 (1,4 %)	0,93±0,09* (1,4 %)	0,89±0,02* (1,5 %)
Імунобласти	1,22±0,07 (1,3 %)	0,91±0,03 (1,0 %)	0,70±0,09* (1,0 %)	0,72±0,08* (1,2 %)
Макрофаги	0,94±0,07 (1,0 %)	1,0±0,03 (1,2 %)	1,60±0,04* (2,4 %)	1,62±0,05* (2,7 %)
Дегенеруючі	-	-	0,44±0,01* (0,3 %)	1,79±0,02* (0,3 %)
Мітози	0,38±0,06 (0,4 %)	0,40±0,05 (0,4 %)	0,29±0,01* (0,2 %)	0,11±0,02* (0,2 %)

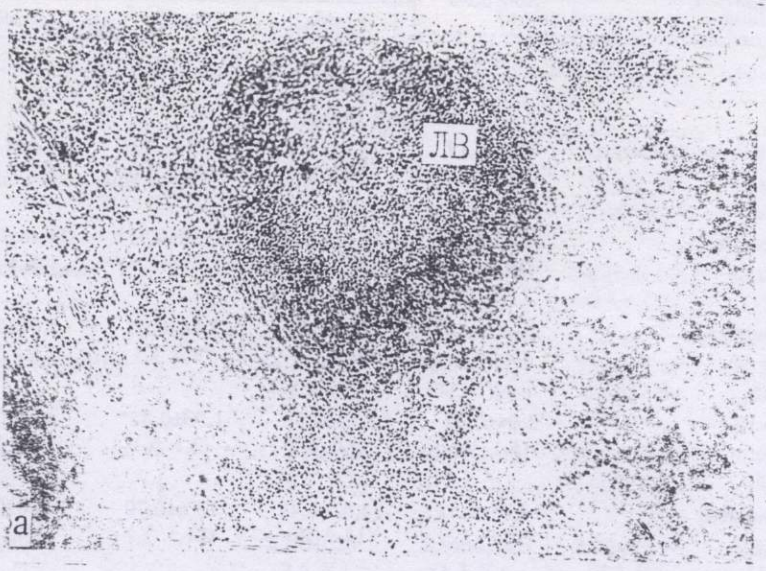
Закінчення табл. 1.

Клітини	Контроль	Термін харчової депривації		
		1 доба	3 доби	7 діб
	Маргінальна зона			
Щільність популяції клітин	77,3±2,17 (100 %)	74,3±1,91 (100 %)	63,3±1,20* (100 %)	62,1±1,21* (100 %)
Малі лімфоцити	30,35±0,44 (39,3 %)	28,12±0,12 (37,9 %)	20,58±0,71* (32,5 %)	24,40±0,33* (39,3 %)
Середні лімфоцити	7,27±0,30 (9,4 %)	6,97±0,41 (9,4 %)	5,88±0,31 (9,3 %)	5,01±0,33 (8,1 %)
Плазмобласти	3,94±0,32 (5,1 %)	3,72±0,41 (5,0 %)	1,93±0,32* (3,1 %)	2,06±0,27 (3,3 %)
Зрілі плазмоцити	14,45±0,52 (18,7 %)	14,02±0,42 (18,9 %)	13,6±0,70 (21,5 %)	13,0±0,61 (20,9 %)
Макрофаги	0,93±0,05 (1,2 %)	1,04±0,04 (1,4 %)	1,28±0,10* (2,1 %)	1,46±0,12* (2,3 %)
Дегенеруючі	0,93±0,07 (1,2 %)	0,89±0,09 (1,2 %)	4,48±0,04* (7,1 %)	2,36±0,01* (3,8 %)
Мітози	0,46±0,04 (0,6 %)	0,32±0,02 (0,4 %)	0,13±0,01* (0,2 %)	0,12±0,1* (0,2 %)

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P<0,05$; у дужках - питома маса клітин у відсотках від загального їх вмісту на одиницю площі перерізу зони, $мм^2$.

Таблиця 2. Зміна числа лімфоїдних вузликів селезінки щурів в динаміці довготривалого повного голоду (M±m)

Показник	Контроль	Термін харчової депривації		
		1 доби	3 доби	7 діб
Лімфоїдні вузлики				
загальна кількість	22,6±4,4	21,9±2,3	18,8±3,1	19,0±2,1
без центрів розмноження	1,49±0,3	2,19±0,6	5,99±1,1*	5,09±0,9*
з центром розмноження	21,10±4,1	20,41±1,7	16,61±2,0*	17,51±1,2*



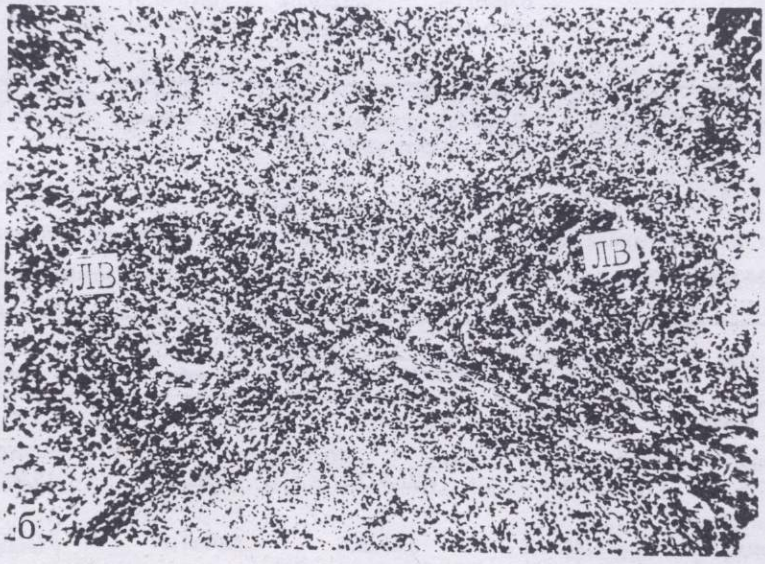


Рис. 1. Фрагмент пульпи селезінки щура контрольної групи (*а*, забарвлення гематоксилін-еозином) і лімфактичного вузла (ЛВ) селезінки щура через 7 діб повного голоду (*б*, забарвлення азур-П-еозином). Зб. 90.

редніх лімфоцитів у центрах розмноження лімфоїдних вузликів. У центрі розмноження через 3 доби повного голоду зареєстровано достовірне зниження загальної кількості лімфоцитів на 20 % від контролю в основному за рахунок середніх лімфоцитів. Через 7 діб повного голоду вміст лімфоцитів залишається достовірно зниженим, знову ж таки за рахунок середніх лімфоцитів, частка яких - 30,6 % (див. табл. 1).

Аналіз морфометричних показників периартеріальної зони лімфоїдних вузликів селезінки при повному голоді виявив, що зміна загальної кількості лімфоцитів у ній відбувається в основному за рахунок малих лімфоцитів. Через 3 доби харчової депривації спостерігається значне зменшення абсолютного числа малих лімфоцитів з незначним підвищенням їхнього вмісту через 7 діб експерименту, проте кількість їх залишається значно нижчою від контрольних значень (див. табл. 1).

У маргінальній зоні через 3 доби повного голоду також зареєстровано зменшення загального числа клітин лімфоїдного ряду майже у 1,5 рази порівняно з контролем за рахунок малих лімфоцитів. Через 7 діб харчової депривації число їх дещо збільшується, проте залишається на 13 % нижчим за контрольні значення (див. табл. 1). Порівняння абсолютної кількості малих лімфоцитів периартеріальної та маргінальної ділянок показало, що в усі терміни експерименту число малих лімфоцитів у периартеріальній зоні в 2 рази більше, ніж в маргінальній.

Підрахунок відсоткового співвідношення малих лімфоцитів у популяції лімфоїдних клітин через 3 доби голоду показав, що в периартеріальній зоні вони зменшилися на 51,1 %, а через 7 діб досліду на 56,7 % порівняно з контролем. В той же час упродовж харчової депривації через 3 і 7 діб у маргінальній зоні зниження відсоткового вмісту малих лімфоцитів у загальній популяції лімфоїдних клітин цієї ж зони порівняно з контролем становило лише 4 % на кожен термін досліду.

Аналіз кількісних змін середніх лімфоцитів у білій пульпі селезінки при дії повного голоду дозволив виявити такі особливості: через 1 добу експерименту в центрі розмноження лімфоїдних вузликів загальне число середніх лімфоцитів знаходиться в межах контрольних значень. Проте через 3 доби повного голоду виявлено різке статистично вірогідне його зниження майже у 1,5 рази порівняно з контролем, зменшення кількості середніх лімфоцитів зареєстровано на 1-шу та 7-му доби спостереження (див. табл. 1). У периартеріальній і маргінальній зонах під впливом повного голоду відбувається незначне зниження числа середніх лімфоцитів, яке статистично достовірним стає лише на 7-му добу експерименту. Порівняння абсолютної кількості середніх лімфоцитів структурно-функціональних зон лімфоїдних вузликів показало, що в усі терміни експерименту абсолютний вміст середніх лімфоцитів на одиницю площі в центрах розмноження в десятки разів перевищує їх вміст у периартеріальній та маргінальній зонах разом

узятих (див. табл. 1). Кількісна динаміка імунобластів найяскравіше проявляється через 3 доби голоду, хоча деяке зниження числа бластів у центрах розмноження зареєстровано вже через 1 добу досліду, а через 7 діб - знижується майже вдвічі порівняно з контролем (див. табл. 1).

Цитоморфологічний аналіз маргінальної ділянки лімфоїдного вузлика виявив тенденцію до збільшення кількості незрілих і зрілих плазмоцитів у всі терміни харчової депривації (див. табл. 1). Аналіз цитограми білої пульпи селезінки під час харчової депривації показав пригнічення мітотичної активності лімфоцитів і посилення процесів деструкції, які були по-різному виражені в структурно-функціональних зонах лімфоїдних вузликів. Так, в центрах розмноження встановлено зменшення кількості мітозів майже вдвічі через 3 і 7 діб повного голоду при одночасному збільшенні числа дегенеруючих клітин протягом усього експерименту, але найбільш вираженого на 7-му добу (3,50 ± 0,43) порівняно з контролем (1,64 ± 0,24). У периартеріальній та маргінальній зонах лімфоїдних вузликів мітотична активність лімфоцитів під впливом повного голодування має виражену тенденцію до зниження, а вміст дегенеруючих клітин помітно збільшується. Кільнісні зміни макрофагів показали, що в усі терміни харчової депривації число їх підвищене, а максимальне збільшення виявлено у центрах розмноження лімфоїдних вузликів через 3 і 7 діб повного голоду (див. табл. 1).

Проведені дослідження свідчать, що повне довготривале голодування у щурів супроводжується певною динамікою структурно-функціональної перебудови ділянок білої пульпи селезінки та різним ступенем вираженості залежно від терміну харчової депривації. Встановлено зниження кількості малих лімфоцитів у периартеріальній зоні (Т-залежна зона) та різке зменшення числа лімфоїдних вузликів.

Поряд з імунними кілерними клітинами існує популяція природних цитотоксичних ефекторів, направлених проти пухлин і вірусінфікованих клітин [6, 16, 19]. Ці лімфоцити, названі природними кілерами, циркулюють у крові та виявляються в лімфоїдних органах у відносно великих кількостях [16, 22]. Вони на відміну від інших ефекторних клітин не потребують для індукції цитотоксичного ефекту попередньої імунізації. Природні кілери мають характерну морфологічну будову: в крові - це великі лімфоцити з азурофільними гранулами в цитоплазмі (ВГЛ), а їхня тканинна форма - pit-клітини [18, 23, 26]. ВГЛ і pit-клітини лімфоїдних органів окрім природної кілерної активності функціонують як клітини дифузної паракринної системи [3, 13, 25, 27] і є важливою ланкою в гомеостатичних реакціях організму.

За допомогою електронно-мікроскопічних досліджень встановлено, що pit-клітини селезінки контрольних тварин мають округлу форму з численними короткими мікровіллями. Ядра округлої форми з неглибокими рідкими інвагінаціями. Конденсований хроматин локалізується вздовж внутрішнього листка каріолеми, нерідко контурується ядерце. Цитоп-

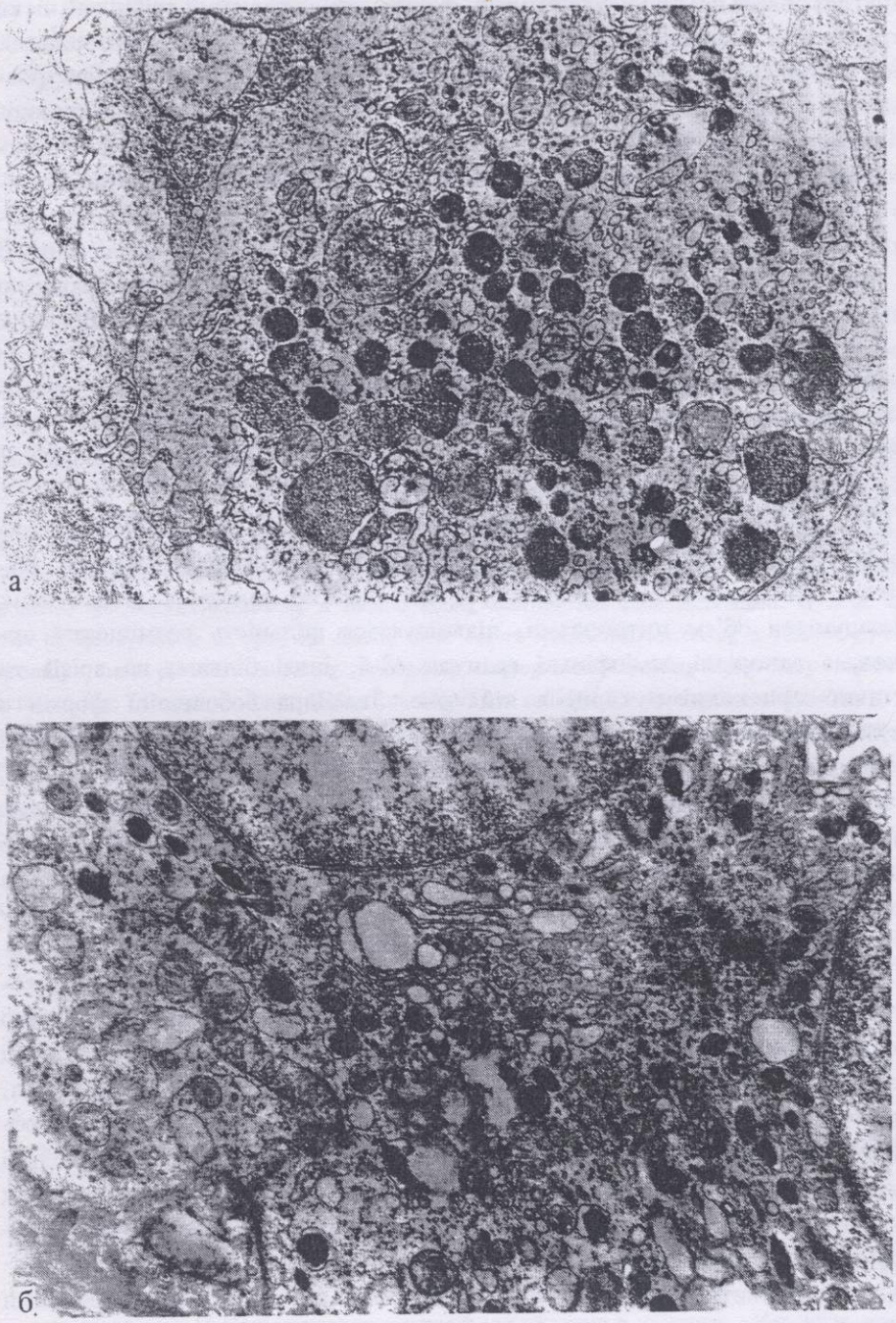


Рис. 2. Ультраструктура pit-клітини селезінки щура контрольної групи (*а*), через 7 діб повного голоду (*б*) × 15000.

лазма pit-клітин багата органелами: мітохондрії (до 12-17 на зрізі) округлої овальної або витягнутої форми, як правило, дрібні з чітко вираженими кристами. Розміщуються мітохондрії по всій цитоплазмі, але частіше локалізуються довкола ядра. В клітинах дуже добре розвинутий комплекс Гольджі, в ділянці якого поряд з електронно-світлими - знаходилося дуже багато міхурців із вмістом різної електронної щільності; контуруються мультивезикулярні тільця з електронно-щільними включеннями. На периферії клітини локалізуються канальці гранулярної ендоплазматичної сітки, рибосоми та полісоми. В їх цитоплазмі виявляються електронно-щільні, обмежені одношаровою мембраною осміофільні гранули, ідентичні лізосомам. Великих осміофільних гранул на зрізі в середньому 2-3, дрібних - значно більше. У pit-клітинах виявляються особливі зерна, так звані паличко-серцевинні міхурці (рис. 2) і контуруються в окремих клітинах паралельно-трубчасті структури, які можуть бути обмежені мембраною або вільно лежати в цитоплазмі.

Електронно-мікроскопічні спостереження за умов повного голоду виявили морфологічні ознаки підвищеної функціональної активності pit-клітин. Так, через 3 і, особливо, 7 діб повного голоду в pit-клітинах збільшується об'єм цитоплазми, підвищується щільність розміщення органел, є однорідні осміофільні гранули (3-5, іноді більше, на зрізі) та паличко-серцевинні пухирці в ній (рис. 3). Ядра бобовидної форми з неглибокими інвагінаціями каріолеми розміщуються полярно до органел цитоплазми. В нуклеоплазмі домінує еухроматин, виявляється крупне, сітчастої будови ядерце, як правило, ектоповане. В каріолемлі чітко контуруються численні пори. В ділянці заглиблення ядра виявляється значно гіпертрофований комплекс Гольджі з множинними, різними за розмірами електронно-щільними гранулами з аморфним вмістом. Велике число мітохондрій округлої форми з чітко вираженими мембранними компонентами в помірно електронно-щільному матриксі локалізується парануклеарно. Особливо необхідно зазначити, що різко зменшується кількість pit-клітин, які містять унікальні цитоплазматичні включення - паралельно-трубчасті структури. Поряд з описаними, зустрічаються pit-клітини, які мають в цитоплазмі округлі вакуолі, обмежені мембраною, в середині якої локалізуються дрібні та великі осміофільні гранули поруч із паралельно-трубчастими структурами. Ми також вважаємо, що останні та осміофільні гранули мають спільне походження та репрезентують різні стадії свого розвитку [6, 20].

Слід зазначити наявність тісних контактів pit-клітин з лімфоцитами імунокомпетентних органів, які знаходилися в мітозі, незміненими лімфоцитами, а також з лімфоцитами, які були на різних стадіях деструкції. Нашу увагу привернув той факт, що альтерація лімфоцитів починалася не зі змін в ядрі, а з лізису цитолеми при добре збереженій структурі ядра та мітохондрій, локалізованих парануклеарно.

Наведені результати узгоджуються з літературними даними [3, 17], що функціонування органів за екстремальних умов призводить до посиленого надходження pit-клітин у місця структурної перебудови тка-

нин. Ті ж самі pit-клітини, залежно від функціонального забезпечення за різних умов викликають у довколишній паренхімі як проліферативний ефект, так і протилежну дію - апоптоз.

Таким чином, проведені дослідження виявили імуносупресивну дію повного довготривалого голоду з одночасним підвищенням неспецифічної резистентності організму внаслідок збільшення вмісту та підвищення функціональної активності природних кілерів.

O.EKuziv

COMPLETE FASTING INFLUENCE
ON STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION
OF SPLENIC WHITE PULP IN RATS

The work presents the results of morphologic, electrono-microscopic and morphometric assessment of the liver in white mongrel rats in the dynamics of complete long fasting. The investigations reveal that 7 days complete fasting in animals is accompanied by a certain dynamics of structural-functional reconstruction in various zones of splenic white pulp. The periarterial area shows microlymphocytes number decrease (T - dependent zone). However, B - dependent area of splenic white pulp experiences more significant reducing lymphocytes. Via electrono-microscopic observation pit-cells ultrastructure (the tissue form of large containing granules lymphocytes possessing a natural killing activity) has been ascertained. It is of note that in the dynamics of complete fasting there occurs remarkable increasing a relative pit-cells quantity, these pit-cells containing osmiopthilic macrogranules, proving their sharp functional activity rise. Complete long fasting demonstrates sufficient immunosuppressive effect with simultaneous enhancing nonspecific resistence of the organism due to a greater amount of natural killers and ascending their functional activity.

Medical Institute, Ternopol Ministry
of Public Heals of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, 1990. - 216 с.
2. *Бабенко Г.И., Гурвич В.Б., Заиров Г.К.* Медико-биологические основы разгрузочно-диетической терапии психических больных. - Ташкент: Медицина, 1981. - 117 с.
3. *Бекетова Т.П., Секамова С.М.* Синусоидальные клетки печени и их роль в патологических процессах // Арх. патологии. - 1983. - **45**, № 10. - С. 83-88.
4. *Бережков Н.В.* Pit-клетки - тканевая форма больших гранулосодержащих лимфоцитов с естественной киллерной активностью // Там же. - 1991. - **100**, № 3. - С. 5-15.
5. *Грушина Э.Н., Кондрашов С.Ю., Волгарев М.И.* Морфологические изменения периферических лимфоидных органов и печени экспериментальных животных в условиях голодания // Вопросы питания. - 1994. - № 5. - С. 9-11.
6. *Зак К.П., Киндзельский Л.П., Бутенко А.К.* Большие гранулосодержащие лимфоциты в патологии. - К.: Наук. думка, 1992. - 162 с.
7. *Кузів П.П.* Розвантажувально-дієтична терапія деяких хронічних захворювань гепатобіліарної та гастродуоденальної зон. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 1993. - 46 с.
8. *Кузив П.П., Кузив О.Е.* Влияние энтеросорбента СКНП-2 на ультраструктуру гепатоцитов при голодании // Применение электронной микроскопии в медицине : Мат. науч. практ. конф. - К., 1992. - С. 36.
9. *Максимов В.А., Панайкин В.И., Глазыкина А.Ф. и др.* Разгрузочно-диетическая терапия при заболеваниях органов пищеварения: Метод. рекомендации. - М., 1989. - 41 с.
10. *Самсонов М.А., Николаев Ю.С., Кокосов А.И. и др.* Методические рекомендации по дифференциальному применению разгрузочно-диетической терапии при некоторых внутренних и нервнопсихических заболеваниях. - М., 1990. - 30 с.
11. *Сапин М.Р., Буланова Г.В.* Эллипсоиды селезенки // Арх. анатомии. - 1988. - **45**, № 12. - С. 5-12.
12. *Сапин М.Р., Самойлов М.В.* Лимфоидные образования селезенки у людей различного возраста // Там же. - 1988. - **44**, № 2. - С. 35-40.

13. *Серов В.В.* Перспективные направления паталогоанатомических исследований // Там же. - 1986. - 48, № 3. - С. 20-29.
14. *Смирнова Т.С., Ягмуров О.Д.* Строение и функции селезенки // Морфология. - 1993. - 104, № 5-6. - С. 142-160.
15. *Тутельян В.А., Волгарев М.Н., Авреньева Л.И. и др.* Влияние антигенной стимуляции и голодания на лизосомы печени крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1984. - № 9. - С. 292-293.
16. *Хаитов Р.М., Маджидов А.В.* Естественные киллеры: феноменология // Успехи соврем. биологии. - 1984. - 97, вып. 1. - С. 3-19.
17. *Bishop M.B., Lensing L.S.* The spleen: a correlative overview of normal and patologic anatomy // Hum. Pathol. - 1982. - 13. - P. 334-342.
18. *Bouwens L., Remels L., Baekeland M. et al.* Large granular lymphocytes or «pit cells» from rat liver: isolation, ultrastructural characterization and natural killer activity // Eur. J.Immunol. - 1987. - 17, № 1. - P. 37-43.
19. *Herberman R.* Natural killer cells: their characteristics and potential for therapy of cancer // Absts 4-th Intern. Congress Anticancer. Chemother. - Paris, 1993. - P. 26-27.
20. *Payne C.V., Glasser L., Fiederlein R. et al.* New Ultrastructual observations: Parallel tubular arrays in human Ty lymphoid cells // J.Immunol. Meth. - 1983. - 65. - P. 307-317.
21. *Satodate R., Tanaka H.* Scaning electron microscopical studies of the arterial terminalis in the red pulp of the rat spleen // Anat. Rec. - 1986. - 215. - P. 214-216.
22. *Saksela E., Timonen T., Ranki A., Hayry P.* Morphological and functional characterization of isolated effector cell responsible for human natural killer activity to fetal fibroblasts and to cultured cell line largets // Immunol. Rev. - 1979. - 44. - P. 71-123.
23. *Timonen T., Saksela T., Ranki A. et al.* Fractionation, morphological and functional characterization of effector cells responsible for human natural killer activity against cell line targets // Cell Immunol. - 1979. - 48. - P. 133-148.
24. *Timohen T., Ortaldo J.R., Herberman R.* Characteristics of human large granular lymphocytes and relationship to natural killer and K cells // J.Exp. Med. - 1981. - 153. - P. 569-582.
25. *Wisse E.* Ultrastructure and function of Kupffer cells and other sinuscidal cells in the liver // Med. et chir. dig. - 1977. - 6, № 7. - P. 409-418.
26. *Wisse E., Daems W.* Fine structural study on sinusoidal lining cell of rat liver. - In: Mononuclear phagocytes. - Oxford. Blakwell, 1970. - P. 200-215.
27. *Wisse E., Noordende J., Meulen J., Daems W.* The pit cell: description of a new type of cell occurring sinusoids and peripheral blood // Cell and Tissue Res. - 1976. - 173, № 4. - P. 423-435.

Терноп. мед. ін-т
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 21.03.96

УДК 612.35 + 591.132.5

А.І.Масюк, О.О.Капралов, О.М.Долгова

Секреція жовчі та транскрипційна активність ядер клітин печінки щурів при дії жовчних кислот

Изучали интенсивность желчеотделения у крыс при внутрипортальной инфузии холевой и таурохолевой кислот. Установлено, что указанные желчные кислоты угнетают секрецию желчи при их инфузии в физиологическом растворе и усиливают желчеотделение при инфузии в растворе, содержащем ионы гидрокарбоната. Предварительное введение ингибитора транскрипции актиномицина Д препятствует развитию гиперхолеретического действия таурохолевой кислоты. При действии таурохолевой кислоты на изолированные ядра клеток печени их транскрипционная активность усиливается и снижается при действии холевой кислоты. Сделан вывод, что холеретические эффекты желчных кислот реализуются, по крайней мере, частично, на уровне молекулярных регуляторных механизмов клеток, к числу которых относится транскрипция.

Вступ

За існуючими уявленнями [2, 15] жовчні кислоти як осмотично активні речовини зумовлюють трансгепатоцелюлярне надходження води з крові у жовчні каналікули, тобто, інтенсивність секреції первинної (каналікулярної) жовчі. Однак не лише осмотичні властивості жовчних кислот відіграють важливу роль у механізмах секреції жовчі, оскільки, по-перше, різні жовчні кислоти істотно відрізняються між собою за фізико-хімічними властивостями, а отже, й за осмотичними [1]. По-друге, утворюючи жовчні міцели, жовчні кислоти втрачають здатність підтримувати осмотичний градієнт між жовчю та кров'ю [9, 10]. По-третє, наявна асинхронність у змінах інтенсивності секреції жовчі та секреції жовчних кислот при дії на печінку різних фізіологічно активних речовин [4]. Очевидно, жовчні кислоти є ендогенними регуляторами внутрішньоклітинних метаболічних процесів, активація або пригнічення яких призводить, зокрема, до змін інтенсивності секреції жовчі. Дія жовчних кислот на печінку може реалізуватися на різних рівнях внутрішньоклітинної регуляції метаболічних процесів. Серед останніх важливе значення мають внутрішньоядерні молекулярні процеси, зокрема, транскрипція, оскільки саме на цьому рівні здійснюється регуляторний вплив на гепатоцити різноманітних фізіологічно активних речовин, в тому числі гормонів, нейромедіаторів, регуляторних пептидів, продуктів метаболізму органічних сполук тощо. Проте, відомі лише поодинокі дані, які свідчать про здатність жовчних кислот впливати на транскрип ційну активність ядер гепатоцитів. Так, встановлено, що регуляція жовчними кислотами активності холестерин-7α-гідроксилази і стерол-27-гідроксилази - ферментів біосинтезу жовчних

кислот - відбувається на рівні транскрипції [16, 17, 19, 20]. На цьому рівні відбувається також регуляція жовчними кислотами біосинтезу їх специфічних рецепторів [14, 18] і активності Na^+, K^+-АТФази плазматичних мембран гепатоцитів [7].

Метою нашої роботи було експериментальне визначення здатності жовчних кислот регулювати секрецію жовчі у щурів, впливаючи на транскрипційну активність ядер клітин печінки.

Методика

Дослідження проведено на білих щурах-самцях масою 180-230 г у гострих дослідах під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). У відпрепаровану загальну жовчну протоку вводили тонку металеву голку, з'єднану поліетиленовою трубкою з мікропіпеткою. Інтенсивність секреції жовчі (у мікролітрах на 1г печінки за 1 хв) визначали кожні 15 хв упродовж 4 год досліду. Вихідний рівень секреції жовчі визначали протягом 60 хв після канюлювання загальної жовчної протоки.

Таурохолеву та холеву кислоти у дозі 5 мкмоль/л і актиноміцин Д у дозі 2,5 мкг/100 г інфузували внутрішньопортально. Швидкість інфузії - 50 мкл/хв, час інфузії - 30 хв.

Ізольовані ядра клітин печінки щурів отримували як описано в попередній праці [5]. Розчини для виділення ядер містили інгібітор протеаз 1 ммоль/л фенілметилсульфонілфторид. Розчини цукрози (0,25 і 2,2 моль/л) для виділення ядер готували на буфері ТМК, який містив 50 ммоль/л *трис*-HCl, pH 7,4, 25 ммоль/л KCl, 5 ммоль/л $MgCl_2$. Ізольовані ядра відмивали у 0,25 моль/л цукрозі, приготовленій на буфері ТМК. Кінцевий осад ядер, ресуспедованих у тому ж буфері, доводили до концентрації 1-2 мг ДНК на 1 мл. За даними світлової та електронної мікроскопії отримані препарати ядер не мали цитоплазматичних домішок, а їх структура була збережена. Відношення білок/ДНК в ізольованих ядрах клітин печінки становило 3,5-4,5, що відповідає прийнятим критеріям їх чистоти.

РНК-полімеразну активність ізольованих ядер гепатоцитів визначали за загальноприйнятим методом [6]. Інкубаційна суміш містила 0,12 моль/л KCl, 0,25 ммоль/л Mg-ацетат, 0,5 ммоль/л кожного з нуклеозидтрифосфатів - АТФ, ЦТФ, ГТФ і 0,05 ммоль/л [^{3}H]-УТФ, а також 50 мкл суспензії ядер з концентрацією 1-2 мг ДНК на 1 мл. Кінцевий об'єм інкубаційної суміші становив 100 мкл. Реакцію зупиняли додаванням охолодженого розчину, що містив 10 %-ну трихлороцтову кислоту, 1 %-й пірофосфат натрію. Подальшу відмивку ядер від [^{3}H]-УТФ, що не був включений у РНК, здійснювали на фільтрах "Millipore" з застосуванням приладу "Домбидот" (фірми "Диа-М", Росія). Холеву і таурохолеву кислоти додавали у концентрації $2{,}5 \cdot 10^{-9}$ - $2{,}5 \cdot 10^{-6}$ моль/л. Ізольовані ядра інкубували при 25 °С. Кількість білка визначали за методом Лоурі і співав. [13], ДНК - за Бартоном [8].

Статистичну обробку отриманих експериментальних результатів здійснювали за загальноприйнятими методами з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Холева і таурохолева кислоти у щурів є природними гідрофільними жовчними кислотами, здатними утворювати міцели. Їх частка у загальному пулі жовчних кислот жовчі становить за нашими результатами 7,7 і 38,4 % відповідно [3].

Під час внутрішньопортальної інфузії холевої кислоти (n = 13) секреторна функція печінки пригнічувалася з 1,72 ± 07 до 1,38 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ ± 0,06 мкл/г печінки · хв$^{-1}$, або на 19,8 % (P<0,01) (рис. 1). Протягом наступної години досліду інтенсивність секреції жовчі залишалася нижчою за вихідний рівень у середньому на 16,9 %. На закінчення досліду інтенсивність секреції жовчі становила 1,51 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ ± 0,08 мкл/г печінки · хв$^{-1}$, тобто була нижчою порівняно з вихідним значенням на 12,2 % (P<0,05). За умов інфузії таурохолевої кислоти (n = 15) також відбувалося пригнічення секреції жовчі, причому воно було більш вираженим, ніж при інфузії холевої кислоти (див. рис. 1). Інтенсивність секреції жовчі знижувалася під час інфузії таурохолевої кислоти з 1,57 ± 0,07 до 1,18 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ ± 0,06 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ або на 24,8 % (P<0,01). Протягом наступних двох годин досліду інтенсивність секреції жовчі залишалася нижчою за вихідне значення в середньому на 17 %. По завершенню досліду інтенсивність секреції жовчі становила 1,33 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ ± 0,07 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ тобто була нижчою порівняно з вихідним рівнем на 15,3 % (P<0,05).

Встановлено [11, 12], що таурохолева кислота по-різному впливає на біосинтез жовчних кислот в ізольованих гепатоцитах щурів залежно від наявності в середовищі інкубації іонів гідрокарбонату. За нашими результатами (див. рис. 1) за наявності у розчині, в якому інфузували таурохолеву кислоту, іонів гідрокарбонату, секреція жовчі підсилювалася з 1,41 ± 0,10 до 1,61 мкл/г печінки · хв$^{-1}$ ± 0,08 мкл/г печінки · хв$^{-1}$, або на 14,2 % (P<0,05). Підсилення секреції жовчі

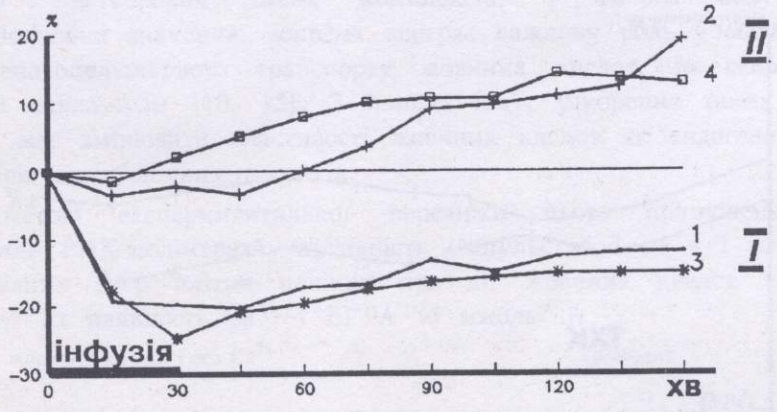


Рис. 1. Відносні зміни секреції жовчі при дії холевої (*1*, *2*) і таурохолевої (*3*, *4*) кислот за умов їх внутрішньопортальної інфузії у фізіологічному розчині (*I*) і у розчині, що містить іони гідрокарбонату (*II*).

до вказаного рівня відбувалося через 120 хв від початку, або через 90 хв по закінченню внутрішньопортальної інфузії таурохолевої кислоти.

За наявності у середовищі, в якому інфузували холеву кислоту, іонів гідрокарбонату також спостерігалося підсилення секреції жовчі. Холева кислота (n = 8) підсилювала секрецію жовчі протягом 120 хв після її інфузії. На цей час інтенсив ність секреції жовчі підвищувалася з 1,46 ± 0,08 до 1,74 мкл/г печінки · $хв^{-1}$ ± 0,09 мкл/г печінки · $хв^{-1}$ або на 19,2 % ($P<0,05$). Отже, жовчні кислоти, діючи на клітини печінки, можуть як підсилювати, так і пригнічувати секрецію жовчі. Функціональна активність печінки у цих випадках залежить, очевидно, від багатьох факторів, і, перш за все, від стану метаболічної активності гепатоцитів. Холева кислота пригнічувала секрецію жовчі за умов внутрішньопортальної інфузії у фізіологічному розчині, але якщо її інфузували у розчині, що містив іони гідрокарбонату, то секреція жовчі підсилювалась. Аналогічні зміни спостерігалися і при дії таурохолевої кислоти.

Пригнічення транскрипції актиноміцином Д попереджувало гіперхолеретичну дію таурохолевої кислоти, яку інфузували у розчині, що містив іони гідрокарбонату (рис. 2). Ці результати свідчать, що холеретична дія таурохолевої кислоти здійснюється, принаймні частково, на рівні транскрипції. Для того, щоб отримати безпосередні докази дії жовчних кислот на транскрипційну активність клітин печінки ми визначили вплив холевої та таурохолевої кислот на синтез РНК в ізольованих ядрах клітин печінки.

При додаванні в інкубаційне середовище жовчних кислот з'ясувалося, що таурохолева кислота в концентрації від $2,5 \cdot 10^{-9}$ до $2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л підсилює транскрипційну активність ізольованих ядер клітин печінки на 47,6-71,4 % (таблиця). На відміну від таурохолевої холева кислота пригнічувала РНК-полімеразну активність ізольованих ядер гепатоцитів. За наявності в інкубаційному середовищі $2,5 \cdot 10^{-7}$ - $2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л холевої кислоти РНК-полімеразна активність ізольованих ядер клітин печінки пригнічувалася на 32,8 %. При дії холевої кислоти в кон-

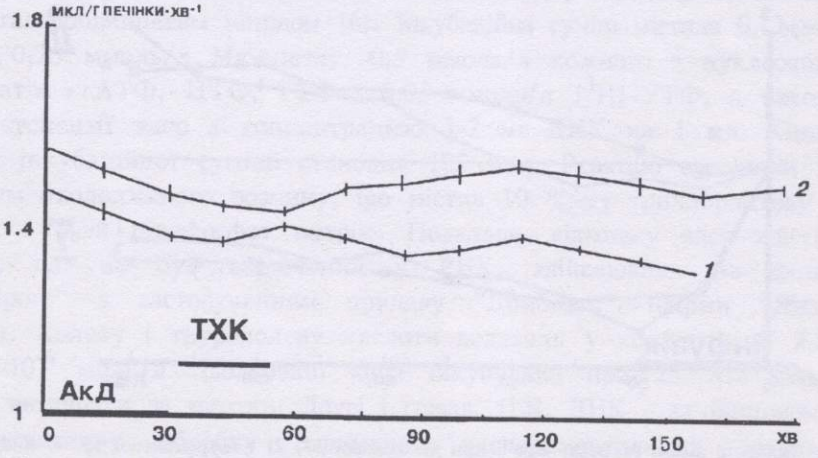


Рис. 2 Секреція жовчі при дії актиноміцину Д (*1*) і таурохолевої кислоти на фоні пригнічення транскрипції актиноміцином Д (*2*), АкД - актиноміцин Д, ТХК - таурохолева кислота.

РНК-полімеразна активність (імп · хв$^{-1}$ · мг$^{-1}$ ДНК) ізольованих ядер клітин печінки при дії жовчних кислот у різних концентраціях, n = 8

Умова досліду	РНК-полімеразна активність	P
	M±m	
Контроль (без холевої кислоти)	40700 + 132	
При додаванні холевої кислоти		
$2,5 \cdot 10^{-9}$ моль/л	39440 ± 82	>0,5
$2,5 \cdot 10^{-8}$ моль/л	34440 ± 104	<0,01
$2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л	27280 ± 268	<0,001
$2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л	27360 ± 118	<0,001
Контроль (без таурохолевої кислоти)	40700 + 132	
При додаванні таурохолевої кислоти		
$2,5 \cdot 10^{-9}$ моль/л	67340 ± 298	<0,001
$2,5 \cdot 10^{-8}$ моль/л	69760 ± 352	<0,001
$2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л	60060 ± 252	<0,001
$2,5 \cdot 10^{-6}$ моль/л	65760 ± 296	<0,001

центрації $2,5 \cdot 10^{-8}$ моль/л РНК-синтезуюча активність ізольованих ядер знижувалася на 15,4 %. У меншій концентрації ($2,5 \cdot 10^{-9}$ моль/л) холева кислота не впливала на РНК-синтезуючу активність ізольованих ядер гепатоцитів (див. таблицю).

Отже, жовчні кислоти беруть участь у регуляції біосинтезу РНК в ядрах клітин печінки, причому, у вільному стані холева кислота пригнічує біосинтез РНК, а у кон'югованому з таурином (таурохолева кислота) активує цей процес.

Жовчні кислоти як вільні, так і кон'юговані, утворюють у клітинах печінки комплекси з білками, ліпідами, неорганічними іонами, зокрема з Ca^{2+}. Утворення таких комплексів, з одного боку, має функціональне значення, зокрема відіграє важливу роль у механізмах трансгепатоцелюлярного транспорту жовчних кислот, їх секреції у жовчні каналікули [10, 15]. З іншого боку, утворення таких комплексів має змінювати властивості жовчних кислот як ендогенних регуляторів метаболічних процесів.

З метою експериментальної перевірки цього припущення ми дослідили РНК-полімеразну активність (імпульс за 1 хв в 1 мг ДНК) ізольованих ядер клітин печінки при дії жовчних кислот ($2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л) за наявності Ca^{2+} і ЕГТА (5 ммоль/л):

Без жовчних кислот і без Ca^{2+} 40700±132

(n=8)

За наявності лише Ca^{2+}

10^{-7} моль/л 42860±138

(n=8)

10^{-6} моль/л	36240±132
	(n=8)
10^{-5} моль/л	39360±60
	(n=9)
При додаванні холевої кислоти і Ca^{2+}	
10^{-7} моль/л	32440±661
	(n=8)
10^{-6} моль/л	33040±863
	(n=9)
10^{-5} моль/л	36640±148
	(n=6)
При додаванні таурохолевої кислоти і Ca^{2+}	
10^{-7} моль/л	57540±3642
	(n=8)
10^{-6} моль/л	54420±1461
	(n=9)
10^{-5} моль/л)	60860±2481
	(n=6)
При додаванні ЕГТА	
без жовчних кислот	50020±190
	(n=8)
з холевою кислотою	36380±110
	(n=6)
з таурохолевою кислотою	69680±252
	(n=6)

При додаванні Ca^{2+} у концентраціях від 10^{-7} до 10^{-5} моль/л РНК-синтезуюча активність ізольованих ядер клітин печінки не змінювалася. Однак при додаванні Ca^{2+}-хелатуючого реагенту ЕГТА РНК-полімеразна активність ізольованих ядер клітин печінки підвищувалася на 22,9 % ($P<0,01$). Якщо в інкубаційну суміш додавали Ca^{2+} у вказаних концентраціях і холеву кислоту у концентрації $2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л пригнічуючий ефект холевої кислоти на транскрипцію був менше виражений і становив 9,9-20,3 %. РНК-синтезуюча активність ізольованих ядер гепатоцитів при дії таурохолевої кислоти у концентрації $2,5 \cdot 10^{-7}$ моль/л Ca^{2+} у концентраціях 10^{-7} - 10^{-5} моль/л підсилювалася на 34,3-54,6 %, тобто не відрізнялася за якісною характеристикою від дії таурохолевої кислоти на ізольовані ядра, хоча це підсилення було дещо меншим, ніж при дії лише таурохолевої кислоти. За наявності в середовищі інкубації Ca^{2+}-хелатуючого реагенту ЕГТА характер дії холевої та таурохолевої кислот на транскрипційну активність ізольованих ядер клітин печінки зберігався.

Результати цих досліджень свідчать, що холева кислота може виявляти властивості інгібітора транскрипції, а таурохолева - активатора. У комплексі з Ca^{2+} жовчні кислоти зберігають ці властивості, хоча

вони є менш вираженими. Таким чином, ми вважаємо за можливе зробити висновок, що холеретична та холестатична дія жовчних кислот може здійснюватися на рівні регуляції транскрипційної активності гепатоцитів. Отже, не лише осмотичні властивості жовчних кислот мають важливе значення у механізмах утворення жовчі, а й їх метаболічні ефекти, тобто здатність регулювати метаболічні процеси в клітинах печінки, в тому числі на рівні молекулярних механізмів клітини, зокрема транскрипції.

Masyuk A.I., Kapralov A.A., Dolgova E.N.

BILE SECRETION AND TRANSCRIPTIONAL ACTIVITY OF
THE RAT LIVER CELLS NUCLEI UNDER THE BILE ACIDS ACTION

The intensity of rat's bile secretion under the intraportal infusion of cholic and taurocholic acids has been studied. The results demonstrate that bile acids decrease bile secretion rate under the infusion of these acids in the physiological saline, and increase bile secretion rate under the infusion in saline, with hydrocarbonic ions. Previous treatment by the transcriptional inhibitor actynomycin D affected the development of the hypercholeretic action of the taurocholic acid. The transcriptional activity of the isolated nuclei of liver cells is increased under taurocholic acid action, and decreased under the cholic acid action. The results show that choleretic effects of the bile acids is realised, at least, partially, on the level of the regulatory molecular mechanisms of the cell, the transcription among them.

Research Institute of Physiology,
Taras Shevchenko Kiev University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ганиткевич Я.В.* Роль желчи и желчных кислот в физиологии и патологии организма. - К.: Наук.думка, 1980. - 179 с.
2. *Масюк А.И.* Молекулярные и клеточные механизмы желче отделительной функции печени // Успехи физиол. наук. - 1990. - **21**, № 2. - С. 18-35.
3. *Масюк А.І, Весельський С.П., Масюк Т.В.* Жовчні кислоти за умов пригнічення біосинтезу білка в гепатоцитах // Молекулярна генетика і біофізика. - 1992. - № 17. - С. 105-108.
4. *Масюк Т.В., Весельський С.П., Масюк А.І.* Секреторна функція печінки при дії енкефалінів // Фізіол. журн. - 1995. - 41, № 3-4. - С. 3-8.
5. *Петрова Г.В., Капралов А.А., Донченко Г.В.* Влияние витамина Е на транскрипцию в изолированных ядрах и хроматине печени крыс в норме и при Е-гиповитаминозе // Биохимия. 1991. - 56, № 11. - С. 2025-2029.
6. *Транскрипция* и трансляция. Методы. М: Мир, 1987.- 285 с.
7. *Ballard D.C., Simon F.R.* Bile acid increase Na,K-ATP- ase activity in cultured hepatoma cells // Gastroenterology. - 1980. - 79, № 5, Pt. 2. - P. 1002.
8. *Burton K.* A study of the conditions and mechanism of the diphenilamine reaction for the colorimetric estimation of deoxyribonucleic acid // Biochem. J. - 1956. - **62**, № 2. - P.315-319.
9. *Coleman R., Rahman K.* Lipid flow in bile formation // Biochim. and Biophys. Acta. - 1992. - **1125**. - P. 113-133.
10. *Coleman R.* Biochemistry of bile secretion // Biochem. J. - 1987. - **244**, № 2. - P. 249-261.
11. *Davis R.A., Musso C.A., Malone-McNeal M. et al.* Examination of bile acid negative feedback regulation in rats // J. Lipid Res. - 1988. - **29**, № 2. - P. 202-211.
12. *Duane W.C., McHale A.P., Hamilton J.H.* Studies of feedback suppression of bile salt synthesis in the bile-fistula rat // Ibid. - P. 212-214.
13. *Lowry O.H., Resebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J.* Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. - 1951. - **193**.- P. 265-275.
14. *Gonzalez M.C., Sutherland E., Simon F.R.* Regulation of hepatic transport of bile salts. Effect of protein syntesis inhibition on excretion of bile salts and their binding to liver surface membrane fractions // J. Clin. Invest. - 1979. - 3, № 4. - P. 684-694.
15. *Nathanson M.H., Boyer J.L.* Mechanisms and regulation of bile secretion // Hepatology. - 1991. - **14**, № 3. - P. 551 - 566.

16. *Pondak W.M., Heuman D.M., Hylemon P.B. et al.* Failure of intravenous infusion of taurocholate to down-regulate cholesterol 7α-hydroxylase in rats with biliary fistulas // Gasroenterology. - 1995. - 108, № 2. - P. 533-545.
17. *Ramizer M.J., Karaoglu D., Haro D. et al.* Cholesterol and bile acids regulate cholesterol 7α-hydroxylase expression at the transcriptional level in culture and in transgenic mice // Mol. Cel. Biol. - 1994. 14, № 4. - P. 2809-2821.
18. *Simon F.R., Sutherland E.M., Gonzalez M.* Regulation of bile salt transport in rat liver: Evidence that increased maximum bile salt secretory capacity is due to increased cholic acid receptors // J. Clin. Invest. - 1982. - 70, № 2. - P. 401-411.
19. *Twisk J., de Wit E.C.M., Princer H.M.G.* Suppressioon of sterol 27-hydroxylase mRNA and transcriptional activity by bile acids in cultured rat hepatocytes // Biochem J. - 1995. - 305, pt. 2. - P. 505-510.
20. *Twisk J., Hoekman M.F.M., Muller Z.M. et al.* Structural aspects of bile acids involved in the regulation of cholesterol 7α-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase // Eur. J. Biochem. - 1995. - 228, № 3. - P. 596-605.

Наук.-дослід. ін-т фізіології Київ. ун-ту
ім. Тараса Шевченка М-ва освіти України

Матеріал надійшов
до редакції 1.08.96

УДК 616.931:616-071-001.6

О.О.Федоровська, Л.В.Назарчук, В.І.Мироненко, О.А.Мельник

Антидифтерійний імунітет донороздатного населення

Результаты исследования крови донороспособного населения Киева и Киевской области показали, что антидифтерийные антитела содержатся в сыворотке крови людей обоего пола различной групповой принадлежности (по системе АВО) на протяжении года. Антидифтерийные антитела в высоких титрах (”1:80) чаще всего выявляются осенью, зимой, весной, у донороспособного населения с групповой принадлежностью А (II), В (III), АВ (IV), что связано с профилактическим введением дифтерийного анатоксина.

Вступ

Внаслідок масової імунізації населення проти дифтерії досягнуто спорадичного рівня захворюваності та низької циркуляції токсигенного штаму збудника [1, 2]. Починаючи з післявоєнних років захворюваність на дифтерію в Україні неухильно знижувалась, але її періодичність не зникала [3, 4]. Характерною рисою епідемічного процесу дифтерії є підвищення захворюванності у більшості випадків в осінньо-зимовий період. Доведено роль соціального фактора, яка виражається в залежності від щільності та тісноти спілкування населення, наявності різного типу колективів [5]. Відомо, що масова імунізація населення проти дифтерії призводить до збільшення титру специфічних антитіл у крові щеплених. Утворення імунного прошарку населення, який становить 97-98 %, практично припиняє розповсюдження інфекції. Нині актуальною є необхідність вдосконалення лікування хворих на тяжкі форми дифтерії. Загальноприйняте включення ксеногенної антидифтерійної сироватки в комплекс лікувальних заходів хоч і дає позитивний ефект, але часто супроводжується алергічними реакціями аж до анафілактичного шоку.

Метою нашого дослідження було вивчення антидифтерійного імунітету донороздатного населення для виявлення джерела одержання алогенних специфічних імунних препаратів крові.

Методика

Об’єктом дослідження була кров 984 чоловік донороздатного населення Києва та Київської області віком від 20 до 40 років, із яких 22,4 % - жінки та 77,6 % - чоловіки.

Виявлення сироватки крові донороздатного населення на наявність антидифтерійних антитіл проводили в реакції пасивної гемаглютинації за допомогою діагностикума еритроцитарного дифтерійного антигенного рідкого виробництва «Біомед» (Росія). Титр антидифтерійних антитіл 1:80 ми розглядали як мінімальний імунний, а 1:20 - як показник

імунологічної пам'яті. Вивчали розподіл донороздатного населення з високою концентрацією антидифтерійних антитіл у сироватці крові за системою АВ0, сезонами року, а також рівнями імуноглобулінів класів G, A, M [6] за допомогою моноспецифічних сироваток виробництва Горьківського інституту епідеміології та мікробіології (Росія).

Результати та їх обговорення

Як видно з результатів дослідження імунітет донороздатного населення має широкий діапазон титрів антидифтерійних антитіл (від 1:10 до 1:20480) у різні пори року (табл. 1). Високі титри антидифтерійних

Таблиця 1. Антидифтерійний імунітет донороздатного населення залежно від пори року, % (M±m)

Антидифтерійні антитіла, титр	Зима	Весна	Літо	Осінь
1:10 - 1:40	13,7±1,6	38,4±4,8	54,7±5,8	25,3±2,3
1:80 - 1:640	68,3±2,2*	33,7±4,6	41,3±5,7	48,8±2,6
1:1280 - 1:5120	15,8±1,7	27,9±4,4	4,0±2,3	25,3±2,3
1:10240 - 1:20480	2,2±0,7	-	-	0,6±0,4

* вірогідність різниць порівняно зі значеннями показників весною, літом, восени.

Таблиця 2. Розподіл донорів крові залежно від титру антидифтерійних антитіл та належності до системи АВ0, % (M±m)

Група крові	Кількість обстежених донорів	Відносна наявність антидифтерійних антитіл, титр				
		1:10-1:40	1:80-1:640	1:1280-1:5120	1:10240-1:20480	1:80-1:20480
0 (*I*)	316	32,3±1,5	50,6±1,6	16,5±1,2	0,6±0,2	67,7±1,5
A (*II*)	372	19,6±1,3	56,5±1,6	23,4±1,3	0,5±0,2	80,4±1,3*
B (*III*)	227	24,2±1,4	56,9±1,6	16,7±1,2	2,2±0,5	75,8±1,4*
AB (*IV*)	69	24,6±1,4	50,7±1,6	21,7±1,3	3,0±0,5	75,4±1,4*
0(I)-AB(*IV*)	984	25,1±1,4	54,3±1,6	19,5±1,3	1,1±0,3	74,9±1,4

* вірогідність різниць порівняно зі значеннями показників групи крові 0 (*I*).

антитіл - від 1:80 до 1:20480 - частіше виявляються в сироватці крові обстежених у зимовоий період (83,3 % ± 1,5 %, P<0,05) порівняно з весняним і літнім, а також частіше весною (61,6 % ± 4,5 %, P<0,05), ніж літом. Це, напевно, пов'язано зі строками вакцинації населення дифтерійним анатоксином.

При вивченні розподілу донорів крові (табл. 2) залежно від титрів антидифтерійних антитіл і фенотипу групової належності крові (за системою АВ0) виявилося, що 74,9 % ± 1,4 % осіб мали високі значення антидифтерійних антитіл у титрах від 1:80 до 1:20480. Максимальне виявлення було в сироватці крові донорів з фенотипами А (*II*)

Таблиця 3. Рівні основних класів імуноглобулінів сироватки крові донорів з високими титрами антидифтерійних антитіл, г/л (M±m)

Клас імуноглобулінів	Зима	Весна	Літо	Осінь	Середнє значення показника рівнів протягом року
G	9,00±0,17	10,00±0,37	10,40±0,26	11,10±0,14	10,13±0,24
A	1,30±0,03	1,60±0,06	1,50±0,05	1,27±0,03	1,40±0,04
M	0,87±0,02	0,86±0,09	1,05±0,03	0,90±0,02	0,92±0,04

(80,4 % ± 1,3 %), B (*III*) (75,5 % ± 1,4 %), AB (*IV*) (75,4 % ± ± 1,4 %), а мінімальне - в сироватці крові донорів 0 (*I*) групи (67,7%± ± 1,5 %).

Вивчення вмісту імуноглобулінів класів G, A, M у сироватці крові донорів з високими титрами антидифтерійних антитіл показало, що їх концентрація знаходиться на рівні фізіологічної норми протягом усього року (табл. 3).

Таким чином, результати досліджень свідчать, що високі значення титрів антидифтерійних антитіл були визначені в сироватці крові донорів різної статі, всіх груп крові (за системою АВ0) протягом року. Кров донорів з високою концентрацією антидифтерійних антитіл може бути джерелом одержання специфічних імунних препаратів крові.

Ye.A.Fedorovskaya, L.V.Nazarchuk, V.I.Mironenko, Ye.A.Melnik

ANTIDIPHTHERITIC IMMUNITY OF
POPULATION CAPABLE OF DONATION

Antidiphtheritic antibodies were studied in the blood serum of Kiev and Kiev region population capable of blood donation (984 persons). It has been found out that antidiphtheritic antibodies were present in men's and women's blood serum of different blood groups (by ABO system) during a year. Antidiphtheritic antibodies with high titers >1,80 were most often found in autumn, winter and spring in people having A (II), B (III) and AB (IV) blood groups.

Research Institute of Blood Transfusion,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Колков В.Ф., Русакова Е.В., Васильева В.И. и др.* Состояние противодифтерийного иммунитета и носительства токсигеннх коринебактерий дифтерии в организованных коллективах взрослых // Воен.-мед.журн. - 1990. - № 11. - С. 42-44.
2. *Коза Н.М., Фельдблюм И.В., Маркович Н.И.* К вопросу об эволюции эпидемического процесса дифтерийной инфекции // Микробиология, эпидемиология, клиника инфекц. болезней: Сб. научн. тр. - Харьков, 1991. - С. 100-101.
3. *Философова Т.Г., Стратиенко Л.М., Рыженко С.М.* Характеристика эпидемического процесса при дифтерийной инфекции и основные противоэпидемические мероприятия // Детские инфекции: Республ. межведом. сб. - К.: Здоров'я, 1984. - Вып. 14. - С. 71-75.

4. *Киселев А.Ф., Писарук Л.В., Хоменко Н.П. и др.* Эпидемиологическая характеристика носительства дифтерийной бактерии // Там же. - К.: Здоров'я, 1982. - Вып. 12. - С. 42-46.
5. *Костюковская О.М.* Движущая сила эпидемического процесса дифтерии и его эволюция на современном этапе // Микробиология, эпидемиология, клиника инфекционных болезней: Сб. научн. тр. - Харьков, 1991. - С. 97-98.
6. *Mancini G., Garbonara A.O., Heremana G.F.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry. - 1965. - № 2. - P. 235-241.

Київ. наук.-дослід. ін-т гематології
та переливання крові
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 27.12.94

УДК 612.015.397-001.1/3

Л.М.Тарасенко, К.С.Непорада, І.М.Скрипник, В.Є.Клуша

Типологічні особливості стресової активації перекисного окислення ліпідів та їх корекція тимопентином

В опытах на крысах на модели острого стресса установлена зависимость накопления в крови перекиси водорода от типологических особенностей организма. Наибольшая степень активации перекисного окисления липидов совпадает с максимальным язвенным поражением слизистой оболочки желудка. Обосновывается зависимость процессов перекисного окисления липидов при стрессе от типологических особенностей организма и высокая эффективность коррекции ульцерогенного эффекта нейропептидом тимопентином.

Вступ

Індивідуальні особливості організму щодо стійкості до стресу пов'язують з типологічними властивостями нервової системи [5, 13], які визначають особливості метаболізму мозку та гормональної регуляції [9]. У патогенезі стрес-синдрому перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) відіграє вирішальну роль як універсальний механізм клітинних пошкоджень [11]. Зазначений неоднаковий ступінь активації ПОЛ у тканинах і крові під впливом хронічного стресового впливу в «емоційних» і «неемоційних» щурів [3].

Мета нашої роботи - вивчити особливості змін у крові цитотоксичного продукту ПОЛ - перекису водню та активності ферментів, що обмежують початковий етап ПОЛ, у тварин різних типів.

Методика

Дослідження проведено на 63 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 150-170 г. Тварин розподілили на чотири групи: I - інтактні, II - з модельованим гострим стресом, III - щури, яким вводили тимопентин і IV - яким вводили тимопентин і моделювали гострий стрес. За тестом «відкритого поля» виділяли три типи тварин: рухомий, середній, нерухомий [10]. Гострий стрес відтворювали за Desiderato [15]. Тварин забивали кровопусканням з яремної вени. Тимопентин (синтезований в НДІ органічного синтезу Латвійської АН) вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мкг/кг за 30 хв до початку розвитку гострого стресу. Про стан ПОЛ судили за рівнем перекису водню [17], активністю супероксиддисмутази (СОД) [4] і каталази [12] у крові, а також за інгібіторно-перекисним індексом,який визначали як співвідношення активності каталази до рівня перекису водню. Враховували частоту та множинність виразок шлунка [6]. Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням критерію t Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Результати дослідження наведено в таблиці. У щурів усіх типів за умов гострого стресу в крові достовірно підвищується рівень перекису водню в середньому в 2,5-3 рази порівняно з контролем. Максимальне підвищення значення цього показника встановлено у тварин нерухомого типу, мінімальне - у щурів середнього типу. Інгібіторно-перекисний індекс, який характеризує інактивацію перекису водню каталазою, у щурів рухомого типу при гострому стресі в 1,6 разів менший

Показники перекисного окислення ліпідів при гострому стресі у щурів різних типів та їх корекція тимопентином (M±m)

Показник	Група тварин			
	Інтактні (контроль) (n=15)	Тварини з модельованим гострим стресом (n=15)	Тварини, яким вводили тимопентин (n=15)	Тварини, яким вводили тимопентин і моделювали гострий стрес (n=18)
		Рухомий тип		
Перекис водню, ум. од.	0,115±0,005	0,293±0,011*	0,175±0,019	0,245±0,021
Супероксиддисмутаза, ум. од.	2,2±0,3	3,6±0,5*	2,9±0,5	3,1±1,5
Каталаза, ум. од.	8,4±0,9	8,7±1,4	7,9±2,1	9,7±2,5
Інгібіторно-перекисний індекс	73,0	29,6	45,1	39,6
		Середній тип		
Перекис водню, ум. од.	0,105±0,008	0,265±0,024*	0,189±0,014	0,218±0,018
Супероксиддисмутаза, ум. од.	2,3±0,2	2,4±0,4	2,3±0,4	3,2±0,6
Каталаза, ум. од.	9,1±2,4	8,4±2,3	7,3±1,1	9,3±2,2,
Інгібіторно-перекисний індекс	86,6	31,7	38,6	42,7
		Нерухомий тип		
Перекис водню, ум. од.	0,079±0,019	0,252±0,013	0,161±0,024*	0,178±0,010**
Супероксиддисмутаза, ум. од.	2,9±0,7	2,6±0,5	3,0±0,4	3,0±0,8
Каталаза, ум. од.	12,1±2,1	9,9±1,8	9,8±1,2	9,1±1,9
Інгібіторно-перекисний індекс	153,1	39,2	60,9	51,1

* P<0,05 - відмінності між першою і другою групами; ** P<0,05 - вірогідні відмінності між другою і четвертою групами.

порівняно з таким у тварин нерухомого типу. У тварин рухомого типу при цьому спостерігалося підвищення активності СОД - головного ферменту клітинного захисту. Таким чином, гострий стрес індукує перекисні механізми залежно від типологічних властивостей організму, що детермінують активність процесів ПОЛ. У неоднаковому ступені стресової індукції ПОЛ головну роль відіграють особливості метаболізму та нейрохімічних процесів у мозку [2, 7]. У тварин з чіткими захисними реакціями встановлено більш високу активність СОД у тканинах головного мозку [14].

Важливо зіставити ступінь стресорної активації початкової стадії ПОЛ і виразкових пошкоджень шлунка, які характеризують тяжкість стресу. Нами встановлено, що частота виразок шлунка, спричинених стресом, у щурів рухомого типу становила 42 %, у щурів середнього і нерухомого типів - 40 і 16,6 % відповідно. Множинність виразок слизової оболонки шлунка при стресі у щурів нерухомого типу в середньому в 6 разів менша порівняно з такою у тварин рухомого типу (0,2 ± 0,2 проти 1,2 ± 0,8 відповідно), що, можливо, знаходиться в патогенетичному зв'язку з найбільш ефективною інактивацією реактивноспроможних продуктів ПОЛ. Відомо, що накопичення перекису водню сприяє модифікації білкових молекул і виявляє цитолітичний ефект [1]. Паралелізм міри активації ПОЛ і клітинних пошкоджень шлунка у тварин різних типів не випадковий. Раніше нами в співавторстві з іншими дослідниками показано знижену резистентність шлунка до пошкоджуючої дії гострого стресу у щурів рухомого типу з одночасним зниженням стійкості до фізичного навантаження [8].

З метою корекції перекисних механізмів у щурів різних типів при гострому стресі використано нейропептид тимопентин, який здатний блокувати стресову активацію катехоламінергічних нейронів гіпоталамуса [18] і вільнорадикальні процеси в крові [16]. Попереднє введення препарату відтворювало чітку стреспротективну дію, про що свідчить зниження рівня перекису водню в крові, яке найбільш чітко виражене у тврин нерухомого типу, а також попередження розвитку виразок у слизовій оболонці шлунка, що показано нами раніше [19].

Таким чином, процеси ПОЛ у крові знаходяться в тісному зв'язку з типологічними особливостями нервової регуляції та визначають ступінь соматичних пошкоджень при гострому стресі.

L.M.Tarasenko, K.S.Neporada, I.N.Skrypnik, V.E.Klusha

TYPOLOGICAL PECULIARIES OF STRESS ACTIVATION
OF PEROXIDE OXIDATION OF LIPIDS
AND ITS CORRECTION BY THYMOPENTIN

On the model of acute stress in rats the dependence of accumulating of peroxide hydrogen from typological peculiarities of organism was determined. The highest level of activation of lipid peroxide oxidation coincides with maximally expressed impairing of stomach mucous membrane the dependence of processes of lipid peroxide oxidation in stress from typological

peculiarities of organism was grounded as well as high effectiveness of correction of ulcerogenic effects by neuropeptide thymopentin.

Poltava Ukrainian Medical Stomatoligical Academy,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М.* Перекисное окисление и радиация. - К.: Наук. думка, 1991. - 256 с.
2. *Белова Т.И., Иванова Г.М.* Вызванные эмоциональным стрессом изменения катехоламинов в ядрах мозга крыс, различающихся по поведению в «открытом поле» // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1985. - 71, № 7. - С. 829-821.
3. *Бондаренко Н.А., Девяткина Т.А., Воскресенский О.Н., Вальдман А.В.* Влияние хронического эмоционального стресса на состояние перекисного окисления липидов в тканях и крови эмоциональных и неэмоциональных крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1985. - 100, № 7. - С. 12-14.
4. *Брусов О.С., Герасимов А.М., Панченко Л.Ф.* Влияние природных ингибиторов радикальных функций на аутоокисление адреналина // Там же. - 1976. - 81, № 1. - С. 33-35.
5. *Ведяев Ф.П., Витриченко Е.Е., Мищенко В.П., Тарасенко Л.М.* Зависимость ульцерогенного действия эмоционального стресса от индивидуально-типологических особенностей крыс // Пат. физиология и эксперим. терапия. - 1985. - № 5. - С. 21-23.
6. *Виноградов В.А., Полонский В.М.* Влияние нейропептидов на экспериментальную дуоденальную язву у крыс // Там же. - 1983. - № 1. - С. 3-7.
7. *Глушенко Т.С., Ширяева А.Н., Вайдо А.И. и др.* Активность Na^+, Ka^+ АТФ-азы в структурах головного мозга невротизированных крыс, различающихся по порогу возбудимости нервной системы // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 1992. - 78, № 2. - С. 1-7.
8. *Девяткина Т.А., Тарасенко Л.М.* Обусловленность перекисного окисления липидов типологическими особенностями нервной системы и их связь с устойчивостью организма к физической нагрузке // Физиол. журн. - 1989. - 35, № 1. - С. 55-59.
9. *Ливанова Л.М., Саркисова К.Ю.* Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий мозга у крыс с разным типом поведения // Журн. высш. нерв. деятельности. - 1991. - 41, № 5. - С. 973-980.
10. *Маркель А.Л., Хусаинов Р.А.* Метод комплексной регистрации поведенческих и вегетативных реакций у крыс при проведении теста открытого поля // Там же. - 1976. - 26, № 6. - С. 13-14.
11. *Меерсон Ф.З.* Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 208 с.
12. *Методы* исследований в профпатологии. Руководство для врачей // Под ред. О.Г.Архиповой. - М.: Медицина, 1988. - 208 с.
13. *Саркисова К.Ю., Коломейцева И.А.* Индивидуальные различия в реакциях на острый стресс, связанные с типом поведения и сна // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1993. - 109, № 8. - С. 130-132.
14. *Хоничева Н.М., Гуляева Н.В., Жданова И.В. и др.* Тип поведения и активность супероксидисмутазы в головном мозге у крыс (сравнение двух линий трайона) // Там же. - 1986. - 102, № 12. - С. 643-645.
15. *Desiderato O., Mac Kinnon J.K., Nisson N.* Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J.Comp Physiol and Pshychol. - 1974. - 87, № 4. - P. 208-214.
16. *Devyatkina T.A., Tarasenko L.M., Vazhnichaja Ye.M.* Effect of thymopentin on the psychological antioxidant system and free radical oxidation in stress. - In: Thymopentin: a novel regulatory neuropeptide. Inst. of Organic synthesis. - Riga. Latv. Acad. sci., 1990. - P. 111-125.
17. *Graf E., John T.P.* Method for determination hydrogen peroxide with its application illustated by glucose assay // J.Clin. Chemistry. - 1980. - 26, № 5. - P. 658-660.
18. *Klusa V., Muceniece R., Liepa J. et al.* Regulatory properties of themopentin. - In: Thymopentin: a novel regulatory neuropeptide. Inst. of Organic synthesis. - Riga. Latv. Acad. sci., 1990. - p. 157.
19. *Tarasenko L.M., Tsebrzhinsky O.I., Devyatrina T.A., Grebennikova V.E.* Themopentin and digestive organs in stress. Ibid. - P. 99-110.

Укр. мед. стомат. академія
М-ва охорони здоров'я України, Полтава

Матеріал надійшов
до редакції 05.07.94

УДК 615.45:615.074

В.О.Шаповалова, В.П.Черних

Фізіологічні властивості дії нового анальгетичного і жарознижувального препарату

Учытывая, что ослабленные последствиями аварии на ЧАЭС дети часто болеют острыми респираторными и вирусными инфекциями, разработан новый препарат «Паравит» на основе парацетамола и аскорбиновой кислоты для лечения заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом и гипертермией. В доклинических исследованиях на специфическую фармакологическую активность «Паравит» оказался достаточно активным антипиритиком и анальгетиком. В опытах на крысятах с молочной лихорадкой данный препарат снижает повышенную температуру и имеет некоторые преимущества перед парацетамолом. В опытах на мышах с уксусными «корчами» «Паравит» несколько замедляет наступление болевой реакции у животных и снижает интенсивность проявления боли. По величине жаропонижающего и анальгетического действия «Паравит» соответствует активности зарубежного препарата эффералгана. Таблетки «Паравит» имеют риску, позволяющую их точно дозировать в зависимости от возраста, начиная с самого раннего - грудного.

Вступ

Проведені нами дослідження стану здоров'я дитячого населення, постраждалого від наслідків аварії на ЧАЕС [10-12, 15, 16], а також аналіз літературних даних [4-8] свідчать про підвищення загального рівня захворюваності дітей у 2-3 рази. Це зумовлено зниженням імунного статусу населення, опірності організму, що призводить, зокрема, до зростання числа хвороб органів дихання, інфекційних, загострення хронічних захворювань [18, 20]. У підвищенні показників захворюваності за класом хвороб, органів дихання у дітей, які потерпіли від наслідків аварії на ЧАЕС, перше місце належить гострим респіраторним інфекціям і грипу [3]. У той же час арсенал дитячих лікарських форм (ДЛФ), який є у вітчизняній педіатрії для лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій та інших захворювань, що супроводжуються гарячкою, біллю, запаленням та інтоксикацією [2], дуже обмежений і недостатній [13]. У зв'язку з цим в Україні зростає гостра необхідність у створенні ДЛФ, особливо з відомих ефективних, малотоксичних лікарських препаратів, що будуть застосовуватися для ослаблених дітей, які страждають від наслідків аварії на ЧАЕС. Одним з таких препаратів є парацетамол - ненаркотичний анальгетик та антипіретик, який увійшов до «Переліку найнеобхідніших для населення України лікарських засобів» [7].

За сучасних умов в Україні та за кордоном лікарські засоби на основі парацетамолу - практично єдиний засіб для симптоматичної те-

рапії гіпертермічних станів і гарячки у дітей різного віку, особливо молодших вікових груп, а також купірування больового синдрому при різних патологічних процесах. Перевагою парацетамолу серед інших нестероїдних протизапальних засобів, наприклад, ацетилсаліциловою кислотою, є відсутність подразнюючої дії на слизову оболонку шлунка та ульцерогенної дії. Проте парацетамол може негативно впливати на функції печінки, пригнічуючи тканини дихання у гепатоцитах, знижуючи здатність печінки знешкодувати хімічні речовини, понижаючи жовтоутворювальну функцію [5]. У зв'язку з цим у ряді європейських країн застосування парацетамолу в педіатрії дозволено лише в сполученні з аскорбіновою кислотою, яка запобігає можливим гепатотоксичним і цитогенетичним ефектам. Одним із популярних препаратів такого типу є ефералган [9].

Продовжуючи наші дослідження в галузі створення нових ДЛФ [14, 17, 19], розроблено таблетки паравіт, які вміщують парацетамол та аскорбінову кислоту в рівних співвідношеннях. Таблетки мають риску, що дозволяє точно дозувати паравіт залежно від віку, починаючи із самого раннього - грудного.

Метою нашого дослідження було вивчення деяких фізіологічних показників при дії нової ДЛФ «Паравіт», а також його жарознижувальної та анальгетичної активності.

Методика

Досліди проводили на 60 щуренятах віком 30 діб, на яких вивчали жарознижувальну дію паравіту на моделі «молочної гарячки» [6]. Прокип'ячене знежирене молоко, охолоджене до 37 °С, вводили тваринам внутрішньом'язово (5 мл/100 г) у товщу бедра. Паравіт вводили щуренятам у шлунок через 1 год після ін'єкції молока. Використовували дози 50 та 100 мг/кг (за парацетамолом). В якості препаратів порівняння застосовували парацетамол у вигляді порошку, ліофілізований розчинний аспірин (ацелізин) та ефералган. Парацетамол і ефералган вводили у дозах 50 і 100 мг/кг, ацелізин - 100 мг/кг. Температуру тіла вимірювали ректально за допомогою електротермометра протягом 5-6 год після ін'єкції молока.

Анальгезуючу дію паравіту досліджували на статевонезрілих мишах. Больове подразнення викликали внутрішньочеревинною ін'єкцією оцтової кислоти за загальноприйнятою методикою [1, 21]. Упродовж 20 хв після ін'єкції за тваринами ретельно стежили, підраховуючи кількість характерних судомних скорочень тіла, так званих «корчів», характеризуючих інтенсивність больової реакції. Крім цього, вираховували величину інтервалу між введенням оцтової кислоти і появою «корчів» - латентний період, який характеризує поріг больового сприйняття у тварин. Паравіт і препарати порівняння вводили у шлунок за 1 год до ін'єкції оцтової кислоти у дозі 50-100 мг/кг.

Дослідження жарознижувальної та анальгетичної активності нової ДЛФ «Паравіт» проводили за участю проф. Г.В.Оболєнцевої.

Результати та їх обговорення

Результати вивчення специфічної фармакологічної дії таблеток паравіт наведено в табл. 1 і 2. Як видно з табл. 1 за першу годину після ін'єкції молока температура тіла у щуренят, як правило, знижувалася

Таблиця 1. Жарознижувальна дія паравіту на моделі «молочної гарячки»

Препарат	Кількість щурів	Максимальна зміна температури на піку гарячки	Знижуючий ефект, %
Контроль	6	+0,92 (+0,2 — -1,2)	-
Паравіт			
50 мг/кг	7	+0,36 (-0,2 — +0,8)	60
100 мг/кг	10	-0,02 (-2,3 — +1,2)	99
Парацетамол, 100 мг/кг	7	+0,2 (+0,3 — -1,0)	80
Ацелізін, 100 мг/кг	7	+0,13 (-0,2 — +0,6)	87
Ефералган, 100 мг/кг	10	-0,01 (-2,1 — +0,6)	88

Таблиця 2. Анальгетична дія паравіту в дослідах на мишах із оцтовими «корчами»

Препарат	Латентний період, хв	Кількість «корчів» за 20 хв	Відсоток зменшення «корчів»
Контроль	2,0±0,3	42,0±4,9	-
Паравіт, мг/кг			
50	2,5±0,18	28,2±1,9	30
75	2,6±0,22	24,8±2,6	49
100	3,0±0,2	12,0±3,1	74
Парацетамол, мг/кг			
50	2,7±0,4	30,3±6,0	28
75	2,8±0,1	26,2±4,0	38
100	3,5±0,2	18,6±2,4	70
Ефералган, мг/кг			
50	2,4±0,6	27,3±1,8	35
100	2,6±0,8	13,4±2,0	68

на 0,17-0,32 °С. До кінця другої години відмічалося підвищення температури, яке досягало максимуму до четвертої-п'ятої години після ін'єкції молока. Паравіт, парацетамол, ацелізин, ефералган знижували підвищену температури тіла по-різному. Паравіт у дозі 50 мг/кг через одну годину після введення (друга година спостереження) майже не знизив підвищену температуру тіла, але до четвертої години спосте-

режень температура знизилася на 60 %. У дозі 100 мг/кг жарознижуючий ефект паравіту становив 99 %, що у 1,24 рази перевищує анальгетичний ефект парацетамолу, у 1,14 рази - ацелізину та у 1,13 рази - ефералгану.

Результати табл. 2 свідчать про те, що паравіт у застосованих дозах призводив до вираженого анальгетичного ефекту. Він залежав від доз і становив від 30 до 74%. У більшій дозі препарат впливав на інтенсивність больової реакції, у меншій - спостерігали зміни величини латентного періоду. Тут можна говорити лише про деяку тенденцію його подовження. Порівнюючи отримані результати про анальгетичну дію паравіту, слід відзначити, що вона у 1,09 разів перевищує анальгетичну дію ефералгану та у 1,06 разів - парацетамолу.

Таким чином, проведені дослідження специфічної фармакологічної активності нового препарату для дітей «Паравіт» показують, що він чинить виражений жарознижувальний та анальгезуючий ефекти і може бути рекомендований для лікування дітей.

Висновки

1. Враховуючи, що діти ослаблені від наслідків аварії на ЧАЕС часто хворіють на гострі респіраторні та вірусні інфекції, розроблено нову ДЛФ «Паравіт» для лікування захворювань, що супроводжуються больовим синдромом і гіпертермією.

2. Таблетки «Паравіт» мають риску, що дозволяє їх точно дозувати залежно від віку, починаючи з самого раннього - грудного.

3. У доклінічних дослідженнях встановлено, що паравіт чинить виражений жарознижувальний ефект і проявляє характерні анальгезуючі властивості.

V.A.Shapovalova, V.P.Chernykh

PHYSIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE EFFECT OF THE ANALGETIC AND DECRIASING TEMPERATURE PREPARATION

Children's morbidity from Chornobyl accident alterettects was studied. New preparation «Paravit» was created. This preparation is for treatment illnesses, which are accompanied by pain and slight temperature. Tablets «Paravit» have mark, which allows exact dosing for children of different age. The spesific pharmacological investigation of «Paravit» were taken. They showed that new preparation possesses active antipyretic and analgetic properties.

Ukrainion Pharmacentical Academy,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kharkow

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Гацура В.В.* Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. - М.: Медицина, 1974. - 123 с.
2. *Еренков В.А.* Рецептурный справочник врача-педиатра. - К.: Здоров'я, 1990. - 432 с.
3. *Забашта В.В.* Дослідження захворювань дітей Донецької області, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС. - В кн.: Тез. доп. наук.-практ. конф. «Медичні наслідки аварії на ЧАЕС», 30-31 травня 1994. - Харків, 1994. - С. 43-44.
4. *Кутько И.И., Табачников С.И., Долганов А.И. и др.* Медико-психологическое обеспечение безопасности и надежности работы персонала атомных электростанций. - К.: Здоров'я, 1994. - 228 с.

5. *Лекарственные* препараты зарубежных фирм в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 1993. - С. 437.

6. *Методические* рекомендации по экспериментальному доклиническому изучению НПВС / Под ред. Ф.П.Тринуса. - М., 1983. - 50 с.

7. *Перечень* жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств // Фармаком. - 1994. - № 1. - С. 30.

8. *Психология* и медицина: Тез. докл. 1-го Укр. семинара медпсихологов (21-22 янв. 1994 г.) -Донецк, 1994. - 141 с.

9. *Справочник* Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармСервис, 1996. - С. 296.

10. *Шаповалова В.А., Кабачный В.И., Шаповалов В.В. и др.* Перспективы создания новых препаратов для детей: Сб. тр. науч.-практ. конф. «Чернобыль и здоровье людей». - К., 1993. - Т. 3. - С. 291.

11. *Шаповалова В.А., Заболотний В.О., Ведяєва В.І. та ін.* Медико-фармацевтичні аспекти охорони здоров'я дітей під час наслідків аварії на ЧАЕС. - В кн.: - Тез. доп. наук.-практ. конф. «Медичні наслідки аварії на ЧАЕС», 30-31 травня 1994. - Харків, 1994. - С. 133.

12. *Шаповалова В.А., Ведяєва В.І.* Аспекти фармакотерапії захворювань щитовидної залози у дітей. - В кн.: Діагностика та лікування захворювань щитовидної залози: Матеріали наук.-практ. конф., 15-16 грудня 1994 р. - Харків, 1994. - С. 3.

13. *Шаповалова В.А., Толочко В.М.* Перспективные направления разработки новых препаратов для детей // Фармаком. - 1995. - № 5-6. - С. 29-31.

14. *Шаповалова В.О., Заболотный В.А., Депешко И.Т. и др.* Фармацевтический анализ лекарственных средств. - Харьков: ИМП «Рубикон», 1995. - 400 с.

15. *Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Ведяєва В.І. та ін.* Медико-юридичні проблеми лікування та реабілітації підлітків з нервовопсихічними розладами. - В кн.: Тез. докл. Укр. наук.-практ. конф. «Актуальные проблемы лечения и реабилитации подростков с соматическими и психическими заболеваниями». - Харків, 1995. - С. 130-131.

16. *Шаповалова В.О.* Дослідження нервово-психічних розладів у дітей і підлітків та нові комбіновані засоби фармакотерапії // Укр. вісник психоневрології. - 1996. - 4. - Вип. 1. - С. 67-69.

17. *Шаповалова В.О., Оболєнцева Г.В., Ведяєва В.І., Брюзгінова Л.П.* Вивчення стану дитячої захворюваності та дослідження нового препарату анальгетичної дії «Валькофен» // Фармакол. журн. - 1995. - № 6. - С. 58-61.

18. *Хижняк М.І., Грузєва Т.С., Голубчиков М.В. та ін.* Захворюваність за даними стаціонару дитячого населення територій, що зазнали радіаційного впливу. - В кн.: Тез. доп. наук.-практ. конф. «Медичні наслідки аварії на ЧАЕС», 30-31 травня 1994. - Харків, 1994. - С. 126-127.

19. *Шаповалова В.А.* Состояние обеспечения исследования и разработка в области комбинированных ДЛФ на основе препаратов группы ННА. - Харьков, 1995. - Деп. в ГНТБ Украины 2.10.95, № 2241. - 18 с.

20. *Хижняк М.І., Голубчиков М.В.* Проблеми прогнозування стану здоров'я дитячого населення, яке зазнало радіаційного впливу. - В кн.: Тез. доп. наук.-практ. конф. «Медичні наслідки аварії на ЧАЕС», 30-31 травня 1994. - Харків, 1994. - С. 124-125.

21. *Brune K., Laur R.* Mode of action of peripheral analgesic // Arzneim. - Forsch. - 1984. - 34, № 9a. - P. 1060-1063.

Укр. фармацевт. академія
М-ва охорони здоров'я України, Харків

Матеріал надійшов
до редакції 23.09.96

УДК 616.366 - 002-092 - 059

А.Я.Бульба, В.Г.Бульба, П.М.Макогон, І.Л.Попович, В.П.Белз, С.М.Саранча

Фармакологічна модуляція холецистокінетичної дії води «Нафтуся»

В клинико-физиологических исследованиях с использованием холецистоультрасонографии показано, что наиболее ощутимо усиливают стимулирующее действие воды «Нафтуся» на постпрандиальное сокращение желчного пузыря при его гипокинезии α-адреноблокаторы и гастроцепин, а самыми эффективными фармаконами, тормозящими стимуляцию водой гипер- или нормокинетической постпрандиальной реакции пузыря можно считать H_2-блокаторы и платифилин.

Вступ

У ряді попередніх досліджень, у тому числі з нашою участю, встановлено, що лікувальна вода «Нафтуся» при одноразовому вживанні здатна викликати незначне та нетривале скорочення жовчного міхура, а також помірно збільшувати його скоротливу реакцію на наступний харчовий подразник [1-4, 6-8]. Тому залишається актуальним пошук способів як посилити холецистокінетичну дію «Нафтусі» у випадках гіпокінезії жовчного міхура, а також як і послабити її - при гіперкінезії, тобто модуляції ефектів води. Такими модуляторами можуть бути, зокрема, фармакологічні препарати з вегетотропною дією. Мета нашої роботи - порівняльне вивчення модулюючої дії деяких фармаконів на холецистокінетичні ефекти води «Нафтуся» за умов гіпо-, нормо- та гіперкінезії жовчного міхура.

Методика

Обстежено 98 чоловіків і 65 жінок (клініко-фізіологічні спостереження) віком від 22 до 45 років, котрі перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в санаторії «Дніпро» курорту Трускавець. Основним захворюванням у них був уролітіаз або сечовий діатез, у 61 людини в якості супутньої патології методом фіброгастродуоденоскопії виявлено гастродуоденіт. За даними ультразвукової томографії (ультрасонографії), яку проводили ехокамерою «Брюль і К'єр», конкременти та ознаки запалення жовчовивідних шляхів були відсутні. Об'єм міхура визначали згідно з існуючими рекомендаціями [5, 10], його скоротливу функцію - за ступенем зменшення об'єму після вживання стандартного холекінетика - 2 сирих яєчних жовтка, приймаючи за норму скорочення на 90-й хвилині до 25-43 % від початкового об'єму (натщесерце) [5], що узгоджується з даними останніх досліджень [9, 10].

Обстеження проведено за єдиною схемою: за першу добу оцінювали постпрандіальну реакцію міхура за його скороченням на 90-й хвилині після прийому 2 жовтків, за другу - вплив на неї фармакону, прийнятого *per os* за 10 хв до вживання жовтків, за третю - вплив попереднього (за 30 хв до вживання жовтків) прийому фармакону з водою «Нафтуся», за четверту - вплив попереднього прийому лише «Нафтусі».

Використані наступні фармакопрепарати: α-адреноблокатори - фентоламін (25 мг), піроксан (15 мг), метилергометрин (0,2 мг); β-адреноблокатори - обзидан (20 мг) і тразикор (20 мг); N-холінолітик бензогексоній (100 мг); М-холінолітики платифілін (4 мг) і гастроцепін (25 мг); блокатори H_2-рецепторів гістаміну ранітидин (150 мг) і квамател (20 мг). Кількісною характеристикою впливу того чи іншого фармакону на ефекти води «Нафтуся», вжитої *per se* чи в поєднанні з жовтками, служило співвідношення відносних об'ємів міхура через 30 хв після вживання води і через 90 хв після вживання жовтків. Останнє назване нами фармакобальнеохолецистокінетичним індексом (ФБХЦКІ). Дію фармакону *per se* на постпрандіальне скорочення оцінювали за фармакохолецистокінетичним індексом (ФХЦКІ).

Статистичну обробку цифрового матеріалу проведено за допомогою мікрокалькулятора «Электроника МК-61» з використанням пакету прикладних програм. Вірогідність змін і відмінностей між групами оцінювали за критерієм t Стьюдента і U Вілкоксона-Манна-Уітні.

Результати та їх обговорення

Виявлено, що за умов гіпокінезії ефект обох представників H_2-блокаторів - ранітидину та квамателу - вірогідно не відрізнялися між собою, а тому значення їх показників при статистичній обробці були об'єднані (табл. 1). Ці фармакони вже через 10 хв після їх прийому викликають досить істотне до 61,0 % ± 7,7 % від базального об'єму скорочення міхура, проте холекінетичну реакцію його на наступний прийом жовтків, навпаки, дещо послаблюють. З іншого боку, скоротлива реакція міхура на вживання води «Нафтуся» разом з тим чи іншим H_2-блокатором проявляє лише тенденцію до посилення. Постпрандіальне скорочення за даних умов теж дещо посилювалось, але не вірогідно. Отже, вживання разом з водою «Нафтуся» H_2-блокаторів закономірно не впливає на скоротливу реакцію як на саму воду, так і на вжитий через 30 хв харчовий подразник.

Обидва неселективні β-адреноблокатори - тразикор та обзидан - теж діяли подібно, що дозволило об'єднати значення їх показників. Як і фармакони з попередньої серії, вони при застосуванні *per se* викликали скорочення міхура до 69,2 % ± 6,4 %, але при цьому суттєво посилювали його постпрандіальну реакцію (на 40 %). Бальнеоефект «Нафтусі» на міхур при прийомі її разом з препаратами вірогідно послаблювався на 18 %, водночас реакція на наступне вживання

Таблиця 1. Фармакологічна модуляція холекінетики за умов гіпокінезії

Варіант досліду	Об'єм міхура				Фармакохолецистокінетичний індекс	Фармакобальнеохолецистокінетичний індекс
	через 30 хв після прийому «Нафтусі» з фармаконом	через 90 хв після вживання 2 жовтків	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання води «Нафтуся» (контроль, n=12)	74,1±3,2	61,0±3,1	-	47,0±5,2	-	0,77±0,06**
Введення						
H_2-блокаторів (n=7)	67,2±4,0	61,3±4,8	70,0±8,0	45,1±6,4	1,15±0,13	0,74±0,10*
β-адреноблокаторів (n=6)	87,0±2,9**	55,2±3,1	33,2±6,3	36,1±4,8	0,60±0,11	0,65±0,09**
бензогексонію (n=6)	57,1±3,6**	49,9±3,8*	35,1±4,0	28,1±5,2*	0,71±0,08*	0,57±0,10**
гастроцепіну (n=6)	81,0±2,3	57,0±1,4	38,2±5,4	29,1±4,9*	0,67±0,11*	0,50±0,12**
α-адреноблокаторів (n=18)	71,2±3,7	61,0±2,2	38,3±2,9	35,0±2,6*	0,62±0,05*	0,57±0,04***

Примітка. Тут і в табл. 2 і 3 фармакохолецистокінетичний індекс через 90 хв після вживання 2 жовтків становив 1, *P<0,05, **P<0,01, ***P<0,001.

жовтків проявляла тенденцію до посилення. Отже, основна мета застосування препаратів - істотне посилення стимулюючого ефекту води «Нафтуся» на постпрандіальне скорочення гіпокінетичного міхура - не була досягнута.

Блокатор N-холінергічних рецепторів бензогексоній *per se* викликав розширення міхура на 17 %, а його постпрандіальну реакцію збільшував на 29 %. При вживанні його разом з «Нафтусею» скоротлива реакція міхура на неї збільшувалася на 23 %. Постпрандіальне скорочення за цих умов виявилося вірогідно більшим порівняно з ефектом самої води.

Селективний M_1-холінолітик гастроцепін діяв подібно до бензогексонію, а саме: зумовлював початкове розширення міхура на 26 % поряд зі збільшенням його постпрандіальної реакції на 33 %. При прийомі гастроцепіну разом з водою «Нафтуся» скорочення міхура на

воду не змінювалося, а на харчовий подразник вірогідно збільшувалося. Отже, гастроцепін, як і бензогексоній, посилює холецистокінетичний ефект води «Нафтуся» під час гіпокінезії.

Неселективні α-адреноблокатори - метилергометрин, фентоламін і піроксан - не відрізнялися істотно між собою за холецистокінетичними ефектами, що знову стало підставою для їх спільної статистичної обробки. Встановлено, що через 10 хв після їх прийому об'єм міхура закономірно не змінювався, становлячи 99,1 % ± 7,0 % від базального. Проте реакція на наступне вживання жовтків збільшувалася у всіх обстежених у середньому на 38 %. При цьому скоротлива функція міхура в 29 % випадків залишалася зниженою, у 53 % - нормалізувалася, а у 18 % гіпокінезія трансформувалася в гіперкінезію. У контрольній серії дослідження вживання води «Нафтуся» за 30 хв до прийому жовтків збільшувало скоротливу реакцію на них міхура у 92 % осіб, у середньому для серії - на 23 %, при цьому в половині випадків досягалася нормалізація функції, а у решти 50 % обстежених вона залишалася зниженою. Поєднаний прийом α-блокаторів і води «Нафтуся», не впливаючи істотно на бальнеореакцію на воду, збільшував її стимулюючий ефект на постпрандіальну реакцію з 23 до 43 %. При цьому скоротлива функція міхура залишалася ще зниженою лише у 22 % обстежених, цілком нормалізувалася - у 56 %, а ще у 22 % - констатовано трансформацію гіпокінезії в гіперкінезію.

За умов гіперкінезії (табл. 2) гастроцепін через 10 хв після прийому закономірно не змінював об'єм міхура, проте послаблював до рівня нормокінезії його скоротливу реакцію на жовтки. Ще більшою мірою цей фармакон послаблював скоротливу реакцію міхура на прийом води «Нафтуся» - на 46 %. При вживанні гастроцепіну разом з «Нафтусею» він лише відвертав стимулюючий ефект останньої на постпрандіальну реакцію, тобто далі обтяжувалося гіперкінезія, але не більше. Іншими словами, бажаного гальмування до норми не було досягнуто. α-адреноблокатори, як і гастроцепін, *per se* не впливали на об'єм міхура, котрий становив 109,9 % ± 7,8 % від базального, значно при цьому послаблюючи постпрандіальну реакцію. При вживанні препаратів разом з «Нафтусею» бальнеореакція на неї зменшувалася на 24 %. За цих умов постпрандіальне скорочення виявилося навіть дещо меншим, ніж на дію самих жовтків, але невірогідно, тобто можна констатувати лише факт відвертання обтяжуючого гіперкінезію стимулюючого холецистокінетичного ефекту води, як і в попередній серії, але без нормалізації моторики. β-адреноблокатори, не змінюючи базального об'єму міхура, ще більшою мірою, ніж попередні фармакони, послаблювали його скорочення на вплив жовтків, при цьому гіперкінезія трансформувалася в гіпокінезію. За умов сумісного вживання препаратів і води «Нафтуся» бальнеореакція практично не змінювалася, водночас наступна постпрандіальна реакція гальмувалася настільки, що не лише відверталося обтяження водою гіперкінезії, а

Таблиця 2. Фармакологічна модуляція холекінетики за умов гіперкінезії

Варіант досліду	Об'єм міхура				Фармакохолецистокінетичний індекс	Фармакобальнеохолецистокінетичний індекс
	через 30 хв після прийому «Нафтусі» з фармаконом	через 90 хв після вживання 2 жовтків	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання води «Нафтуся» (контроль, n=13)	63,2±3,3	19,1±1,1	-	12,5±1,7	-	0,69±0,05***
Введення						
гастроцепіну (n=6)	92,1±5,0*	21,1±2,0	35,5±5,0	22,3±5,4	1,69±0,30*	1,02±0,15
α-адреноблокаторів (n=7)	78,0±4,0*	21,3±1,0	42,5±3,1	23,5±1,5	2,02±0,15**	1,12±0,07
β-адреноблокаторів (n=6)	60,2±4,3	24,1±0,3*	73,0±2,3	33,4±3,8	3,04±0,10**	1,35±0,15*
H_2-блокаторів (n=6)	62,0±5,5	19,0±2,4	33,1±3,0	33,5±6,4	1,76±0,24*	1,73±0,30*
платифіліну (n=16)	74,4±4,3	16,3±1,2	27,2±2,3	25,3±4,0	1,69±0,14**	1,56±0,25*

й наступала нормалізація моторики. H_2-блокатори модифікували холецистокінетичний ефект води «Нафтуся» ще більше, ніж β-адреноблокатори. При цьому самі собою ці фармакони послаблювали гіперкінетичну постпрандіальну реакцію до рівня норми, а при вживанні разом з «Нафтусею», не впливаючи на її бальнеоефект, теж зумовлювали нормальне скорочення міхура на наступний прийом жовтків. Іншими словами, в двох останніх серіях досягнуто подвійного сприятливого ефекту: комбінований прийом фармаконів і «Нафтусі», по-перше, відвертав обтяжуючу гіперкінезію стимулюючу дію води, а, по-друге, при цьому гіперкінетична постпрандіальна реакція гальмувалася до рівня нормокінетичної. Блокатор М-холінорецепторів платифілін застосовувався в осіб з дещо вираженішою гіперкінезією, ніж у попередніх серіях. Виявлено, що *per se* він збільшував базальний об'єм міхура через 10 хв після прийому на 15,0 % ± 3,5 %, а скоротлива реакція міхура на наступний прийом жовтків істотно послаблювалася. При цьому у половини обстежених гіперкінезія зберігалася, зменшивши свою вираженість, а у другої половини на-

Таблиця 3. Корекція моторно-евакуаторної функції жовчного міхура фармакопрепаратами за умов нормокінезії

Варіант досліду	Об'єм міхура				Фармакохолецистокінетичний індекс	Фармакобальнеохолецистокінетичний індекс
	через 30 хв після прийому «Нафтусі» з фармаконом	через 90 хв після вживання 2 жовтків	через 90 хв півля вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону	через 90 хв після вживання 2 жовтків, якому передував прийом фармакону разом з «Нафтусею»		
Вживання води «Нафтуся» (контроль, n=17)	70,0±2,1	35,4±1,2	-	32,5±1,7	-	0,91±0,05
Введення						
H_2-блокаторів (n=6)	76,0±9,9	30,3±0,4*	39,0±5,2	42,4±9,9	1,30±0,17	1,40±0,33
α-адреноблокаторів (n=6)	87,7±1,3***	29,2±1,5*	27,3±4,7	31,3±4,2	0,91±0,16	1,08±0,14
β-адреноблокаторів (n=7)	110,0±15,0	31,1±2,3	34,2±7,5	25,2±2,8	1,11±0,24	0,82±0,09*
бензогексонію (n=6)	73,1±6,1	34,4±2,6	32,3±1,7	34,0±3,6	0,93±0,05	0,99±0,11
гастроцепіну (n=6)	88,9±5,0*	34,5±3,5	23,0±0,08*	23,5±3,0*	0,68±0,08*	0,69±0,09*
платифіліну (n=6)	140,1±18,0***	31,4±1,5	65,5±2,5	77,9±1,1	2,10±0,08***	2,48±0,03***

ступала нормалізація скоротливої функції. Аналогічні наслідки дало сумісне вживання платифіліну та «Нафтусі»: у однієї половини обстежених вираженість гіперкінезії змінювалася з 16,9 ± 2,1 до 21,2 %± ± 0,5 %, а у іншої - з 15,3 ± 2,0 до 28,7 % ± 1,2 %, тобто до нижньої межі норми, в той час як «Нафтуся» при самостійному вживанні послаблювала скорочення об'єму міхура до 12,5 % ± 1,7 % від початкового.

Аналіз результатів модулюючого впливу фармаконів на холекінетику за умов її нормокінезії, відображених у табл. 3, свідчить, що характер цього впливу збігається з таким за умов гіпокінезії при застосуванні бензогексонію, гастроцепіну та β-адреноблокаторів, і гіперкінезії - при застосуванні платифіліну, α-адреноблокаторів і H_2-блокаторів.

На основі одержаних результатів проведено ранжування препаратів за ступенем їх модулюючої дії на холецистокінетичні ефекти води «Нафтуся», виразом якої вважали значення ФБХЦКІ. Виявилося, що найвідчутніше посилюють стимулюючу дію води «Нафтуся» на постпрандіальне скорочення міхура при його гіпокінезії α-адреноблокатори та гастроцепін, а найефективнішими фармаконами, котрі гальмують стимуляцію водою гіпер- чи нормокінетичної постпрандіальної реакції міхура, можна вважати H_2-блокатори та платифілін.

A.Y.Bulba, V.G.Bulba, P.M.Makogon, I.L.Popovych, V.P.Belz, S.M.Sarancha

THE PHARMACOLOGICAL MODULATION
OF CHOLECYSTOKINETIC EFFECT
OF WATER «NAFTUSSYA»

In clinical-physiological research with using method of cholecystoultrasonography it is shown, that the most perceptibly increase stimulating action water «Naftusssya» on postprandial emptying of gallbladder by its hyperkinesia alpha-adrenoblokators and gastrozepin, and the most effective pharmacons braking stimulation by water hyper-or normokinetic postprandial reaction of gallbladder may consider H_2 - blockators and platyphyllin.

Ukrainion Association
of UNESCO CLUBS, Ivano-Frankivsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Бульба А.Я., Вавричевич Д.Д., Валигура И.И. и др.* Изучение влияния одномоментного и курсового приема минеральной воды «Нафтуся» на моторно-эвакуаторную функцию желчевыводящих путей у больных с вторичными дискинезиями методом эхоскопии. - В кн.: Актуальные проблемы деятельности санаторно-курортных учреждений на современном этапе перестройки: Тез. докл. науч.-практ. конф. (19-20 окт. 1989 г.). - Трускавец, 1989. - С. 132-134.
2. *Бульба Я.А., Попович І.Л.* Дослідження ролі інтервалу між прийомом води «Нафтуся» та їжі у її впливі на постпрандіальне скорочення жовчевого міхура. - В кн.: Реабілітація та лікування в санаторно-курортних умовах. : Доп. наук.-практ. конф. - Трускавець, 1996. - С. 14-16.
3. *Бульба А.Я., Попович І.Л., Перченко В.П.* Фізіологічне обгрунтування вкороченої методики питтєвого лікування водою «Нафтуся» хворих з дискінезією жовчевого міхура // Вісник проблем мед. реабілітації та фізіотерапії. - 1996. - № 2-3, вип. 1. - С. 38-40.
4. *Карпинец С.В.* Холецистокинетическое действие лечебних вод типа «Нафтуся» (физиологические и прикладные аспекты): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Одесса, 1992. - 22 с.
5. *Поляк Е.З.* Рентгенологические показатели основных функций желчного пузыря в норме и при холецистите: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - К., 1968. - 29 с.
6. *Попович И.Л., Перченко В.П., Стеценко Г.И. и др.* Холецистокинетические и кислото-секреторные эффекты трускавецких минеральных вод «Нафтуся», источников № 1 и № 2 у больных хроническим холециститом. - В кн.: Экспериментальная и клиническая бальнеология вод типа «Нафтуся»: Матер. докл. науч.-практ. конф. Трускавец, 1990. - С. 118-121.
7. *Соколовский А.Н., Байкалов Л.К.* Влияние минеральной воды источника «Нафтуся» на кислотность желудочного сока, двигательную и эвакуаторную функции желудка и желчного пузыря // Вопр. курортологии. - 1965. - № 4. - С. 312-315.
8. *Стеценко Г.И.* Курортная реабилитация патологии биллиарной системы. - В кн.: Физиологические основы лечебного действия воды «Нафтуся». - К.: Наук. думка, 1989. - С. 82-92.
9. *Яблонская В.В.* Обоснование дифференцированной физиотерапии дискинезий желчевыводящих путей // Мед. реабилитация, курортология и физиотерапия. - 1996. - № 1. - С. 24-27.
10. *Hopman W.P.P., Jansen J.B.M.J., Rosenbusch G. et al.* Cephalic stimulation of gallbladder contraction in humans: role of cholecystokinin and cholinergic system // Digestion. - 1987. - 38, № 4. - P. 197-203.

Укр. асоціація клубів ЮНЕСКО,
Івано-Франківськ

Матеріал надійшов
до редакції 27.12.96

Хроніка

Пам'яті Кирила Олександровича Іванова-Муромського

У листопаді 1995 р. пішов з життя видатний український вчений-нейробіонік, один з ветеранів біокібернетики, доктор біологічних наук, професор Кирило Олександрович Іванов-Муромський.

Кирила Олександровича Іванова-Муромського - людину яскравої біографії представляє письменник Л.Католін: «Ще хлопчиком він твердо вирішив присвятити себе новій науці - електрофізіології. Після шкільних занять біг до університету - ставити досліди в лабораторії ... Потім прийшла війна. Поки евакуювався на Урал, написав працю про підвищення скорострільності кулеметів і відіслав його прямо до Академії наук. Здібного парубка взяли в Казані лаборатном до Інституту... Потім за призовом ЦК комсомолу України поїхав секретарем райкому на Одещину - в глубинний район, за 60 км від залізниці. Було багато роботи - комсомольської, партійної, газетної... Але пристрасть до науки не проходила. В сільській лікарні разом з старим земським лікарем встановив потрібне обладнання для лікування електрофізіології... В 1954 р. став вперше впроваджувати електросон за методом Гіляровського - тоді це було новинкою навіть для кращих міських лікарень. Через три роки Іванов-Муромський доклядав про свій вдалий досвід на Всесоюзній конференції... До того часу він закінчив заочно біофак університету, і Микола Михайлович Амосов запросив Кирила Олександровича до себе, в Київ, до створюваної ним лабораторії біоніки...» (Пути в незнаемое. - М.: Сов. писатель, 1964. - С. 195-196).

З 1961 р. в Інституті математики АН УРСР, Обчислювальному центрі АН УРСР, Інституті кібернетики АН УРСР Кирило Олександрович послідовно пройшов шлях від молодшого наукового співробітника до завідуючого відділом нейробіоніки, в 1973 р. йому першому в СРСР присвоєно звання професора біоніки.

Іванов-Муромський має більше ніж 250 наукових публікацій, в тому числі 7 монографій: «Саморегуляція головного мозку» (1971), «Електромагнітна біологія» (1972, 1977), «Психофізіологія оператора в системах людина-машина» (1980), «Нейрофізіологія, нейрокібернетика, нейробіоніка» (1985), «У світі небачимого та нечутного» (1992). Його праці, присвячені актуальним питанням нейрофізіології та ней-

рокібернетики, широко відомі серед спеціалістів нашої країни та за кордоном. Він був членом Міжнародного товариства з електростимуляції мозку та Всесоюзного фізіологічного товариства, виступав з доповідями на міжнародних симпозіумах, частина його публікацій перекладена в США та Болгарії. Він був керівником і консультантом кандидатських і докторських дисертацій, автором ряду науково-популярних монографій, статей, передач радіо та телебачення. Був членом редколегій союзних і республіканських журналів з фізіології людини, біологічної кібернетики та біоніки, членом комісії Ради з кібернетики АН СРСР, головою секції «Біоніка» республіканського правління НТТ ім. О.С.Попова, активно працював у народному університеті технічного прогресу товариства «Знання», приділяв увагу впровадженню методів кібернетики в криміналістиці. Іванов-Муромський керував семінаром «Нейробіоніка» Ради з кібернетики АН УРСР, був ініціатором і керівником республіканських шкіл з нейробіоніки, єдиних у СРСР.

Іванов-Муромський К.О. є основоположником нового напряму в АН України - нейробіоніки, єдиного адміністративного підрозділу цього напрямку.

Дослідження, які проводилися ним і його співробітниками, мають як фундаментальний, так і прикладний характер, стосуються найбільш актуальних питань нейрофізіології, нейрокібернетики та нейробіоніки.

З 1952 р. Іванов-Муромський працює в області управління процесами в центральній нервовій системі людини та тварин. Розвиває ряд фундаментальних уявлень щодо принципів діяльності та моделювання функцій головного мозку.

За ініціативою автора і під його керівництвом вперше почато дослідження внутрішньомозкових механізмів з позицій теорії автоматичного регулювання. Отримані дані примушують відмовитися від традиційного розуміння сну та наркозу як дифузного гальмування структур мозку, а розглядати ці явища як перерозподіл активності збуджуваних елементів у часі і просторі.

На основі кіберенетичних і біонічних уявлень Івановим-Муромським дано нове розуміння саморегулювання головного мозку, що дозволило на новому рівні розвинути фундаментальні поняття гомеостазису нервової системи, саморегулювання, адаптації, емоцій, стресу.

Іванов-Муромський К.О. підкреслював необхідність розглядання процесів саморегулювання в центральній нервовій системі та пошуку керуючих фізико-хімічних екзогенних факторів не лише з матеріальноенергетичної, але й з інформаційної точки зору. Для вибору керуючих впливів дано рекомендації про необхідність забезпечення біодії, що змінюється в часі та просторі за певним алгоритмом, який визначається для кожного конкретного об'єкту.

К.О.Іванов-Муромський досліджував також актуальні питання електромагнітної біології, зокрема електромагнітні явища в організмі, сучасні уявлення про дію електромагнітних хвиль і струмів на живі організми; можливості керування поведінкою людини, його емоціями, пам'яттю. Приділяв увагу екологічному, гігієнічному аспектам, можли-

востям використання радіохвиль для діагностики та лікування, корекції нервово-психічного стану людини. Відпрацьовані під керівництвом Іванова-Муромського К.О. оригінальні методики електросну та електронаркозу знайшли застосування в охороні здоров'я, в створенні ряду апаратів.

З 1967 р. К.О.Іванов-Муромський, грунтуючись на теоретико-експериментальних основах, розроблених ним та його співробітниками в області вивчення, отрмання кількісних характеристик і моделювання процесів передачі та зберігання інформації в нервовій системі людини та тварин, приступає до розвитку нового напрямку - нейробіоніки, яка має своєю метою вивчення та моделювання діяльності нервової системи для потреб нової техніки, а також розробку засобів керування функціями мозку. Особливість цього напрямку - проведення досліджень під знаком створення гібридних біонічних (нейроелектронних) систем, в яких здійснюється спільне функціонування природних і штучних елементів, живих та електронних нейронних систем. Кирило Олександрович створив оригінальну класифікацію нейроелектронних систем, яка передбачає симбіоз людини та машини, чим окреслив шляхи пошуків для вдосконалення та підвищення надійності систем.

Іванов-Муромський К.О. керував впровадженням психофізіологічних методів і використанням нейроелектронних систем для діагностики, прогнозування та нормалізації стану людини-оператора, що знаходиться в екстремальних умовах, для розвитку та підвищення надійності систем «людина-машина» в промисловості, та системах соціального призначення.

В своїй останній праці «Еволюція парадігм та міфів наук про мозок» (1995) К.О.Іванов-Муромський провів аналіз еволюції основних положень сучасної нейрофізіології, нейрокібернетики та нейробіоніки в області генезу та динаміки у просторово-часовому континуумі основних нервових процесів та їх моделювання. Ним пророоблені та узагальнені підручники з фізіології за останні 45 років; основні монографії, матеріали з'їздів та симпозіумів з питань нейрофізіології, нейрокібернетики та нейробіоніки; узагальнені теоретико-експериментальні дані, отримані в Інституті кібернетики ім. В.М.Глушкова НАН України в ході розвитку нового напряму - нейробіоніки - за 25 років. Значне місце приділено прогнозу гомокібернетики - управлінню життєдіяльністю організму в нормі та патології.

Рух вперед в створенні штучного інтелекту К.О.Іванов-Муромський вбачав в розробці біологічних основ, особливо в області надання ЕОМ «підсвідомості», тобто форм і методів обробки та зберігання інформації, які притаманні людині. Ним була задумана книга про свідоме та несвідоме в функціонуванні центральної нервової системи. На думку Іванова-Муромського: «Поняття про мозок як моделюючу установку, про несвідомі домінанти» О.О.Ухтомського, функціональну асиметрію мозку - це основні парадигми для розуміння механізму підсвідомих процесів, грунт для розробки принципово нових макроструктур в обчислювальній техніці, в області штучного інтелекту.

Автором окреслені етичні та технічні сторони нейро- та гомокібернетики, що особливо актуально в світлі подальшого розвитку засобів впливу на психіку та поведінку людини, зокрема, в аспекті створення різних видів психотропної зброї.

Він вірив, що людина, досліджуючи і вивчаючи, буде нести добро природі і вона відповість людству добром щедро.

Нейрофізіологи, кібернетики, біологи, біофізики, невропатологи та психіатори, військові лікарі, ергономіки, викладачі, студенти та аспіранти біологічного профілю медичних вузів та академій, історики нейронаук, а також наукові оглядачі засобів масової інформації, співробітники НДІ спецслужб - така аудиторія і читацький контингент людини та вченого К.О.Іванова-Муромського.

Ця публікація присвячується світлій пам'яті видатного вченого, інтелегентного колеги, м'якоїта доброї людини - Кирила Олександровича Іванова-Муромського.

Авторам про журнал

Для публікації в «Фізіологічному журналі» приймаються оригінальні статті з основних розділів фізіології, а також огляди, які відображають найбільш актуальні її проблеми, статті з історії вітчизняної та світової фізіологічної науки, які висвітлюють генезис і еволюцію ідей, виникнення та розвиток наукових шкіл, творчі портрети вчених, забуті імена науки, дискусійні статті, рецензії на статті та нові видання, наукову хроніку, оформлені відповідно наступних вимог.

Рукопис статті висилаються українською (для авторів з України), російською (для авторів з інших держав колишнього СРСР) й англійською (для іноземних авторів) мовами в двох екземплярах. Обсяг статті не повинен перевищувати 14 сторінок машинописного тексту через два інтервалу (огляд - 25 сторінок), включаючи список літератури, таблиці, рисунки, короткий зміст статті російською (реферат) та англійською (резюме) мовами обсягом 0,5 сторінки. Текст статті може бути представлений на дискеті, наявність рукопису при цьому обов'язкова.

Експериментальні статті повинні супроводжуватися направленням від керівництва установи, де проводили дослідження та акт експертизи. Рукопис повинен бути підписаний кожним з авторів. Наявність номера телефону та адреси для переписки - обов'язкова.

На першій сторінці в лівому верхньому кутку приводиться шифр УДК, під ним - ініціали і прізвище автора, нижче - назва статті.

Вступ статті коротко висвітлює історію питання з посилками на опубліковані праці. Тут же необхідно обгрунтувати мету роботи.

Розділ «Методика» викладається так, щоб, використовуючи описану методику, можна було відтворити дослідження. Необхідно вказати вид і число тварин, яких використовували, навести методи знеболювання та евтоназії.

У розділі «Результати та їх обговорення» не слід повторювати дані таблиці. Обговорення результатів потрібно обмежити розглядом лише найбільш важливих установлених фактів, враховуючи попередні відомості з цих питань.

Список літератури упорядковується за алфавітом авторів, в тексті джерело відмічається порядковим номером у квадратних дужках. Список іноземних авторів приводиться на мові оригіналу, після списку вітчизняних, продовжуючи нумерацію. На не опубліковані праці посилатися не можна. Після порядкового номера необхідно давати прізвище та ініціали авторів, назву статті, назву видання, потім - для періодичних видань - 1) рік, 2) том (підчеркнути), 3) номер (при його відсутності - місяць видання), 4) сторінки (від і до), а для неперіодичних - місце видання статті, назва видавництва, рік видання та сторінки.

Таблиці необхідно друкувати на окремих сторінках. Скорочування слов в таблицях не допускається. Цифрові результати слід округляти,

згідно з прийнятими правилами, враховуючи середню похибку методу. Вірогідність різниць потрібно підтверджувати статистичним аналізом. Таблиця не повинна бути більшою за сторінку звичайного формату і не повинна дублювати ілюстрації.

У зв'язку з переходом видання журналу на комп'ютерну технологію набору рисунки публікуються в тому вигляді, в якому вони представлені авторами. Рисунки подаються лише в тому випадку, коли отримані результати неможливо відобразити в таблицях - у двох ідентичних екземплярах, виконаних чорною тушшю (пастою) на білому папері розміром не більше ніж 1/2 стандартної сторінки. Графіки повинні мати чіткі калібровки по осям, мікрофотографії - лінійний масштаб (а не вказувати збільшення). Якщо наводяться декілька кривих, безпосередньо на рисунку необхідно вказати їх порядкові номера. Надписи на рисунках повинні бути лаконічними, всі умовні позначення розшифровуються в підтекстовці. На зворотній стороні ілюстрацій потрібно зробити легкий надпис, указавши їх номера, прізвища, авторів і скорочену назву статті; на мікрофото - його верх і низ. Рисунки необхідно вкласти в окремий підписаний конверт. Неякісні мікрофото, зім'яті та погнуті не приймаються. Підписи до рисунків необхідно друкувати окремо від основної частини тексту. Вони повинні складатися з загальної назви рисунку та пояснення його окремих елементів, в тому числі й умовних позначень (*а, б, 1, 2, I, II* тощо). На полях рукопису необхідно відмітити місце рисунків. Рисунки бажано представити на дискеті в розширенні PCX, фото - в TIFF. Допустиме число рисунків - чотири.

Математичні та хімічні формули слід чітко вписувати чорними чорнилами або друкувати на машинці з латинським шрифтом. У формулах потрібно розмітитм:

рядкові та прописні букви (прописні позначаються двома рисочками знизу, рядкові - двома рисочками зверху);

латинські та грецькі букви (латинські потрібно підкреслити синім олівцем, грецькі - обвевсти червоним);

букви та цифри у верхніх і нижніх індексах.

Всі іноземні слова в рукописі слід друкувати на машинці.

Науково-методичний центр ультразвукової медичної діагностики «ІСТИНА»

Центр є унікальним науково-методичним і практичним осередком ультразвукової (УЗ) діагностики завдяки наявності оригінальних сучасних методик УЗ скенування та доплерографії та розроблених на їх основі сучасних навчальних методик з викладання УЗ діагностики артеріального та венозного судинних русел організму. Створений для стажування лікарів УЗ і налагоджує тісний зв'язок ультразвукових досліджень з клінікою для об'єктивізації судинних кардіоневрологічних, нейрохірургічних і психічних хвороб, ураження судин органів черевної порожники та тазу, судинних та ортопедичних захворювань верхніх і нижніх кінцівок, урологічної, гінекологічної та акушерської патології.

Провідний напрямок науково-методичної роботи центру - УЗ діагностика цереброваскулярної патології. Заняття з судинної патології проводить кандидат медичних наук Лущик Уляна Богданівна, автор 27 праць з УЗ патології судинного русла та методики, неодноразово випробуваної в хірургічних клініках, запатентованої в Держпатенті України під назвою «Спосіб УЗ діагностики стану судин головного мозку». Навчальна програма центру затверджена Міністерством охорони здоров'я України.

Для всіх бажаючих ми пропонуємо тематику навчальних платних 4-тижневих курсів.

Курс тематичного навчання складається з *5* розділів:

1. Базовий теоретичний курс (загальні принципи роботи - УЗ систем, теоретичні основи УЗ діагностики, основні фізичні принципи роботи ультразвукової системи).

2. Методичний курс (лекції, семінарські та практичні заняття, самостійна робота з літературними джерелами) за одним з напрямків:

УЗД судин і м'яких тканин голови, шиї, верхніх та нижніх кінцівок (початковий курс); УЗД екстракраніальних судин головного мозку (початковий курс); УЗД ураження церебральних артерій та вен; нейросонографія з оцінкою стану судинного церебрального русла; УЗД патології судин верхніх і нижніх кінцівок; УЗД в акушерстві та гінекології (судинна система мати-плацента-плід).

3. Базовий практичний курс (засвоєння навиків роботи на сучасному УЗ обладнанні та застосування теоретичних знань).

4. Підсумковий курс (відпрацювання на робочому місці під контролем асистента методики трактування результатів візуального спостереження і оформлення медичних висновків).

5. Оцінка теоретичних і практичних навиків з врученням посвідчень.

Бібліотека центру налічує близько 1000 літературних джерел кирилицею та латиницею.

Центр запрошує до співпраці лікарів, які займаються науково-дослідницькою діяльністю в галузі ультразвукової діагностики. Центр допомагає лікувальним закладам у розробці проектів лабораторій УЗД, виборі устаткування і комплектування необхідним додатковим обладнанням.

Організаціям, які придбали доплери серії «Logidop» фірми «Kranzbuhler» з червня 1996 року, центр забезпечує безкоштовне ознайомлення з основами доплерографії судин.

Усіх бажаючих пройти навчання, співпрацювати чи отримати консультацію з придбання та установки УЗ апаратури просимо звертатися до нас за адресою: 254025 м. Київ, вул. Стрітенська, 7/9, офіс 248. Науково-методичний центр ультразвукової медичної діагностики «Істина». Телефони для довідок: (044) 450-71-46.

Просимо при передачі повідомлення телетайпом або факсом вказувати назву адресата «ІСТИНА».

Телетайп № 631651 KIDS SX (для «ІСТИНИ»).
Факс (044) 212-00-22 (для «ІСТИНИ»).

CONTENTS

MOIBENKO A.A., SAGACH V.F., SHAPOVAL L.N., SOLOVIEV A.I., BAZILYUK O.V., ZHUKOVA A.V., TKACHENKO M.N., MARCHENKO S.M. The role of endothelium and biologically active substances of endothelial origin in the control of circulation and heart activity 3

LUKOSHKO S.A., KOVALCHUK T.A., RYBALCHENKO V.K. Dimethilethanolamine infuence on summarizing capacity of CNS and efficiency of experimental animals in chronic experiments 19

SLAVETHAY O.V., KHODOROVSKY G.I., YASYNSKIY V.I. The analysis of season differences in the reaction of hypothalamo-hypophysis-ovary system in light cinditions of keeping animals after the brain lateral septal nucleus destruction 23

SHEVEREVA V.M. Neurophysiological effects of β-blocker obsidan under conditions of modelling of the emotional stress 31

PESHKOVA L.V. The role of potassium and chlorine lons in gas-transport function of erythrocytes 40

HAKOBIAN N.S., BAKLAVADJIAN O.G., SARKISIAN N.V. The influence of the limbic cortex and hypothalamus on the impulse activity of bulbar respiratory neurons and the total respiration at hypoxia 50

TKACHENKO M.N. Contractile responses of vascular smooth muscles in hyrercholesterolemia and at changes of endothelium's functional activity 57

MISHUNINA T.M., BOLSHOVA E.V., SAMSON O.YA., KONONENKO V.YA. Changes of blood gamma-aminobutyric acid content in children with thyroid disorders 64

NESCHERET A.P., SHEPELENKO I.V., OKHRIMENKO N.V., GONCHAR I.V., KHOMAZJUK A.I. Circulation reactions during acute myocardial ischemia in dogs with experimental diabetes mellitus 70

LIPSHITS R.U., ZVYAGINTSEVA T.V. Intercellular interactions in experimental skin wound healing 78

KLIMENKO N.A., PAVLOVA YE.A. Mast cells in focus of the carrageenen-induced acute aseptic inflammation 83

KUZIV O.E. Complete fasting influence on structural-functional organization of splenic white pulp in rats 89

MASYUK A.I., KAPRALOV A.A., DOLGOVA E.N. Bile secretion and transcriptional activity of the rat liver cells nuclei under the bile acids action 101

FEDOROVSKAYA YE.A., NAZARCHUK L.V., MIRONENKO V.I., MELNIK YE.A. Antidiphtheritic immunity of population capable of donation 109

TARASENKO L.M., NEPORADA K.S., SKRYPNIK I.N., KLUSHA V.E. Typological peculiaries of stress activation of peroxide oxidation of lipids and its correction by thymopentin 113

SHAPOVALOVA V.A., CHERNYKH V.P. Physiological peruliarities of the effect of the analgetic and decriasing temperature preparation 117

BULBA A.Y., BULBA V.G., MAKOGON P.M., POPOVYCH I.L., BELZ V.P., SARANCHA S.M. The pharmacological modulation of cholecystokinetic effect of water «Naftussya» 122

Chronicles

K.O.Ivanov-Muromsky in our memory 129

Фізіологічний журнал

том 43 № 1-2 1997

ISSN 0201-8489. Фізіол. журн. 1996.Т.43, № 1-2, 1-136

ИНДЕКС 74523