НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Фізіологічний журнал

том 47 № 4 2001

Науково-теоретичний журнал • Заснований у січні 1955 р.

Виходить 1 раз на 2 місяці

Зміст

Сторожук В.М. Дослідження головного мозку в Інституті фізіології ім. О.О.Богомольця (1991-2001 рік) 3

Трофимова І.М., Досенко В.Є., Биць Ю.В. Вплив порушень кислотно-лужної рівноваги на баланс еластази та її інгібіторів у сироватці крові та тканинах аорти щурів 13

Клименко М.О., Пишнов Г.Ю. Замісний вплив екзогенних гістаміну, серотоніну і гепарину на лейкоцитарну реакцію при запаленні 19

Тимофеєв О.О., Горобець О.В., Портниченко А.Г., Розова К.В., Середенко М.М., Портніченко В.І., Жеззіні Аднан Аббас. Стан місцевої неспецифічної резистентності за даними функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів у посттравматичному вогнищі в динаміці лікування 25

Луніна Н.В., Степаненко В.В., Коваль С.Б., Гончар О.О. Функціональний стан моноцитів та деякі механізми його регуляції при розвитку стрес-реакції 30

Коцарєв О.С., Антонюк С.В., Лихолат О.А. Структурно-функціональні особливості аерогематичного бар'єру легень в умовах інгаляційної дії низьких концентрацій солі свинцю 36

Костюченко О.В., Гришковець В.І., Коренюк І.І. Особливості дії рослинних глікозидів на нейрони слимака 42

Дзержинський М.Е., Варенюк І.М. Вплив моноамінів і тестостерону на гіпоталамо-ганадний комплекс японських перепелів (електрофізіологічне та морфометричне дослідження) 49

Федоровська О.О., Назарчук Л.В., Скачкова Н.К., Немировська Л.Н. Показники гомеостазу імунізованих стафілококовим анатоксином донорів, раніше ревакцинованих проти правця 58

Розанова З.А. Кінетика поглинання ізольованою сітківкою бика 14С-ГАМК та її кон'югатів з деякими вітамінами групи В 63

Шевченко В.С. Регуляція природного імунітету при ксеногенних порушеннях кровообігу 67

© Інститут фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, 2001

ІСТОРІЯ НАУК

Костюк П.Г., Мойбенко О.О., Березовський В.Я. Олегу Олександровичу Богомольцю було б уже 90 років 72

ЮВІЛЕЙНІ ДАТИ

Володимир Корнійович Рибальченко (до 60-річчя від дня народження) 78
Павло Якович Кравцов (до 60-річчя від дня народження) 79

В. М. Сторожук

Дослідження головного мозку в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця (1991-2001 рік)

Система підрозділів нейрофізіологічних досліджень, що проводилися в Інституті фізіології за 1991-2001 рр. через загальновідомі економічні та фінанансові труднощі піддалася значним організаційним змінам. Підрозділи фізіології підкіркових структур, фізіології кори головного мозку, фізіології вищої нервової діяльності, фізіології вищої нервової діяльності людини, що існували раніше, після значного скорочення було об'єднано в 1995 р. у відділ Фізіології головного мозку. В науковий доробок цих структур у попередні роки вагомий внесок зробили видатний дослідник академік Сєрков П.М., професори Черкес В.О., Трошихін В.О. та їх численні співробітники.

Незважаючи на труднощі, дослідники згаданих відділів в останнє десятиріччя до та після об'єднання продовжували проводити значну експериментальну роботу з вивчення фізіології головного мозку. Головна мета досліджень - намагання прослідкувати реальні фізіологічні процеси, що відбуваються в структурах головного мозку тварин і людини під час діяльності організму за умов норми. Це пов’язано з тим, що найзначніші аналітичні експериментальні дослідження нервової системи з використанням методів біофізики та молекулярної фізіології для оцінки їх фізіологічного значення потребують перевірки на цілому мозку під час реальних фізіологічних функцій.

Нині у відділі працюють 4 доктори, 7 кандидатів наук, 2 аспіранти. Дослідження проводяться у таких головних напрямах: 1) аналіз роботи нейронів кори головного мозку та деяких підкіркових структур при умовному рефлексі, проявах уваги; 2) аналіз впливу на нейрони сенсомоторної, моторної та премоторної кори дофамінергічних та норадренергічних підкіркових структур, які беруть участь у регуляції рухових функцій; 3) морфологічні дослідження нервової системи пов'язані з аналізом організаціїї функціональних зв'язків; 4) вивчення властивостей основних нервових процесів людини, їх зв’язку з особливостями електрофізіологічних, соматовегетативних, психомоторних функцій та якостей особистості і значення цих відмінностей у трудовій діяльності.

1. Значний експериментальний матеріал з аналізу нейронної активності кори головного мозку та деяких підкіркових структур при умовно-рефлекторній діяльності, накопичений за попередній період, узагальнено раніше [26]. Продовжуючи ці дослідження, зроблено спроби нейронного аналізу розвитку уваги, для чого перед умовним стимулом подавали попереджувальне подразнення [1, 2, 3]. Виявилось, що в ділянці представництва передньої лапи в сенсомоторній корі тварини під час очікування умовного подразника на фоні повільної негативної хвилі розвивається пригнічення імпульсної активності нейронів. Тривалість пригнічення визначається часом відставлення попереджувального стимулу відносно подачі умовного. Якщо подавати стороннє подразнення, яке відвертає увагу тварини перед здійсненням рефлексу постановки лапи на опору, виникають істотні зміни в імпульсній активності: збільшується латентний період імпульсних реакцій, зменшується їх тривалість та інтенсивність. Перебудова імпульсних реакцій, яка викликається сторонніми подразненнями, не має тривалого характеру. Під впливом іонофоретичної мікроаплікації норадреналіну або

© В. М. Сторожук

ефедрину імпульсні реакції, викликані безумовними або умовними подразненнями, гальмуються. Цікаво, що іонофоретична аплікація обзидану, блокатора β-адренорецепторів, викликала полегшення нейронних відповідей на подразнення шкіри, сприяла зниженню порога збудження, підвищувала інтенсивність нейронних реакцій на умовне подразнення [4]. З підкіркових структур, що беруть участь в умовному рефлексі, увагу було звернуто також на нейрони ретикулярного ядра таламуса [16]. Уперше було показано модулюючий вплив холінергічних проекцій в кору Substantia Innominata на умовно-рефлекторні реакції нейронів сенсомоторної кори [43]. Попередня електрична стимуляція цієї структури без істотних змін у фоновій активності викликала модуляцію інтенсивності та розподілу імпульсних реакцій нейронів кори на наступне умовне подразнення, в реакцію могли включатися нейрони, які раніше на неї не відповідали [27].

В серії досліджень з використанням мікроін'єкцій синаптично активних речовин за допомогою хемітродів в серединний центр та парафасцикулярне ядро таламуса [45] показано опосередкований вплив норадреналіну та серотоніну на нейрони сенсомоторної кори. Блокада β-адренергічної передачі обзиданом викликала спочатку підвищення, а потім зниження моторної активності кішки. Умовно-рефлекторна активність повільно знижувалася. Мікроін'єкція в ці самі ядра лізергоаміду, агоніста серотонінової передачі, зменшувала рухову активність і викликала дрімоту. Імпульсні реакції на умовні стимули градуально зменшувались. Імпульсна фонова активність сенсомоторної кори посилювалась після аплікації обзидану і зменшувалась після лізергоаміду. Відповіді нейронів кори на умовні стимули пригнічувались, а інколи повністю зникали. Фонова та викликана активність цих нейронів значно посилювалась під впливом аплікації серотоніну на фоні депресії, викликаної перед цим лізергоамідом. Ці факти дали підставу припустити, що за природних умов норадренергічна система може розвивати через серединне центральне та парафасцикулярне ядра таламуса непрямі гальмівні ефекти на нейрони сенсомоторної кори. Серотонінергічна система через цей самий комплекс підвищує фонову та викликану активність кіркових нейронів.

З метою дослідження модулюючих впливів екстраталамічних проекцій на пластичні зміни реакцій нейронів сенсомоторної кори за допомогою багатоканальних мікроелектродів, поєднуючи реєстрацію імпульсної активності нейронів з мікроіонофоретичною аплікацією синаптично активних речовин, було проведено вивчення фонової та викликаної умовним стимулом імпульсної активності нейронів кори. Реакції реєстрували при виконанні умовного рефлексу постановки лапи тварин на опору до, під час та після припинення іонофоретичної аплікації. Перші такі дослідження довели, що аплікація ацетилхоліну через мускаринові холінергічні рецептори підвищує фонову імпульсну активність, а у деяких нейронів - через нікотинові рецептори і викликані умовними стимулами імпульсні реакції [44, 46]. Аплікація серотоніну безпосередньо в корі викликала незначні зміни фонової активності нейронів. Але вона виявляла значний позитивний вплив на збільшення імпульсних реакцій, викликаних умовним стимулом, особливо тих компонентів імпульсних реакцій, які передували початку умовно-рефлекторного руху. Аплікація норадреналіну або ефедрину пригнічувала фонову та викликану умовним стимулом імпульсну реакцію. Аплікація β-блокатора норадренергічної передачі пропранололу призводила навпаки, до підсилення імпульсних реакцій на умовні стимули [46]. Очевидно, що норадренергічні проекції мають стійкий пригнічувальний вплив на нейрони кори під час її реальних функцій. Такий висновок згодом довелося уточнити [29].

Адренергічний вплив на активність нейронів кори неоднорідний. Виявилося, що норадренергічний вплив через β1-адренорецептори дійсно пригнічує імпульсну активність нейронів неокортексу. Але водночас активація β2-адренорецепторів при аплікації селективного агоніста метапротеренолу супровод-

жується підвищенням фонової та викликаної імпульсної активності нейронів. Не з'ясовано, що саме активує за фізіологічних умов β2-адренорецептори: норадреналін на них не діє , а адреналін хоч і діє, але не проникає через гематоенцефалічний бар'єр.

Вже перші дослідження з використанням аплікації глутамату, а також деяких блокаторів NMDA рецепторів (APV, кетаміну, кенуренової кислоти) засвідчили [28,46], що глутамат не лише підвищує фонову і викликану умовним подразненням імпульсну реакцію нейронів сенсомоторної кори. Це полегшення імпульсної активності, яке виникає після 10 повторних чотирисекундних аплікацій глутамату утримується протягом 10-20 хв. Було зроблено висновок, що за фізіологічних умов при здійсненні набутих реакцій в корі головного мозку через глутаматні рецептори підтримується полегшення внутрішньокіркових міжнейронних зв'язків, що забезпечує підвищену готовність кори до наступних реакцій.

Більш детальне дослідження глутаматних зв'язків у сенсомоторній корі з мікроіонофоретичною аплікацією селективних агоністів глутамату - AMPA, NMDA або ACPD показало, що у 2/3 нейронів під впливом NMDA або ACPD підвищується слідовий рівень фонової активності. Проте підвищення збудливості, інтенсивність нейронної реакції після припинення іонофоретичної аплікації у більшості досліджуваних нейронів через 10 хв після закінчення аплікаціїї не зберігалось. Аплікація AMPA не призводила до змін фонової активності в наступному контролі, але підвищена збудливість нейронів зберігалась. Отже, очевидно, що слідова потенціація, що викликається глутаматом, має складний полісинаптичний характер.

Під час аплікації селективних блокаторів AMPA та NMDA глутаматних рецепторів (CNQX, МК-801, АР-7) фонова активність значної частини нейронів сенсомоторної кори підвищувалася, латентні періоди реакцій зменшувались, а їх інтенсивність посилювалася. Ці парадоксальні зміни в фоновій і викликаній імпульсній активності після проведення додаткових дослідів з іонофорезом ГАМК та бікукуліну підтвердили припущення, що нейрони кори не лише при гальмуванні, але навіть у період збудження знаходяться під постійним гальмівним контролем. Стійка, тривала реєстрація імпульсної активності нейронів свідчить про те, що вона належить пірамідним клітинам, а мікроелектрод знаходиться поблизу тіла клітини. На тілах пірамідних нейронів розташовано, як відомо, в 4-5 разів більше гальмівних, ніж збуджувальних синапсів. Тому іонофоретичне підведення антагоністів глутамату, блокуючи в першу чергу збуджувальні глутаматні синапси на гальмівних інтернейронах, зменшують залежність пірамідних нейронів від гальмівних впливів, підвищуючи таким чином їх імпульсну активніть. Гальмівний контроль під час збудження клітини обмежує інтенсивність, а також тривалість збудження, що прискорює рухливість нервових процесів у корі. Це гальмування відрізняється від епізодичних ТПСП, що проявляються при реципрокних взаємовідносинах у рефлекторних дугах в експериментах під наркозом. Нейрони, які збуджуються і беруть активну участь у конкретній функції весь час активно пригальмовуються. Завдяки цьому вони мають стійкий високий рівень мембранного потенціалу, що стримує, постійно обмежує їх фонову та викликану імпульсну активність.

Після більш уважного дослідження внутрішньокіркових збуджувальних та гальмівних зв'язків проведена серія дослідів з модулюючим впливом на збуджувальну глутаматергічну та гальмівну ГАМК-ергічну системи сенсомоторної кори екстраталамічних впливів дофамінергічної системи. Досліджено дію допаміну, його селективних агоністів та антагоністів на глутаматні рецептори. Показано збуджувальний вплив l-ДОФА, дофаміну, квинпіролу в активації Д2-рецепторів, а також пригнічувальний вплив галоперидолу та сульпіриду. Водночас блокада Д2-рецепторів скорочує латентні переходи умовно-рефлекторних реакцій, а блокада Д1-рецепторів за допомогою аплікації SCH 23390 навпаки, значно їх

збільшує [25, 47]. Ці факти можуть бути корисними для розуміння патологічних розладів нервової системи та їх корекції.

Останнім часом досліджуючи вплив синаптично активних речовин на функцію нервових клітин, науковці відділу головного мозку стали застосовувати тестування екстрактів грибів за їх впливом на імпульсну активність пірамідних нейронів гіпокампа на зрізах мозку. Це важливо з точки зору визначення типу рецепторів, на які діють синаптично активні речовини конкретних видів грибів під час лікування отруєнь грибами та для пошуку нових природних синаптично активних речовин [36-38.]

2. Аналіз впливу на нейрони сенсомоторної, моторної та премоторної кори дофамінта норадренергічних підкіркових структур, які беруть участь у регуляції рухових функцій проводився на щурах на нейронному рівні. В дослідах на кішках створювались експериментальні моделі дефіциту функції нігростріатного дофаміну за допомогою системного введення нейротоксину МФТП, а також внутрішньонеостріатних мікроін'єкцій специфічних блокаторів дофамінових Д1 (SCH 23390) та Д2 (сульпірид)-рецепторів [50, 51]. В дослідах на щурах вивчали вплив мікроіонофоретичного введення в моторні ділянки кори агоністів та антагоністів адреналових α- та β-рецепторів (октопаміну, празосіну та ізопротеренолу, пропранололу відповідно).

Встановлено, що дефіцит функції нігростріатного дофаміну призводить до порушення діяльності моторного таламуса та його аферентних систем: внутрішнього сегмента блідої кулі та ретикулярної зони чорної субстанції. В цих структурах виникають ритмічні (3-6/на секунду) залпові високочастотні розряди, інші види періодичної (з періодом 0,2-30 с) нейронної активності, порушуються нормальні часові та якісні характеристики збуджувальних та гальмівних нейронних реакцій, відповіді нервових клітин на пропріоцептивні подразнення та пряму стимуляцію аферентних входів стають більш інтенсивними та пролонгованими [11]. Внаслідок цього формується патологічний потік таламокортикальної імпульсації, що супроводжується появою у тварин рухових порушень: гіпо-, брадикінезії, ригідності м'язів [47,48].

Уперше показано, що сумно відомий дериват штучного героїну 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридин (МФТП) викликає блокаду кортикостріатної імпульсації [17,18, 39]. В наступних дослідженнях було виявлено збуджувальнотоксичний вплив кортикостріатного глутамату не лише з боку дефіциту мезостріатної дофамінергічної системи, викликаної нейротоксином 6-гідроксидофаміном, але і в інтактній півкулі [20]. У зв'язку з цим виникає слушна гіпотеза, що подібний глутаматний вплив може бути і на рівні кортико-спінальної системи за умов хронічного дефіциту мезостріатного дофаміну, тобто при хворобі Паркінсона [21]. Морфологічно і електрофізіологічно обгрунтована гіпотеза, що як при довгочасному лікуванні нейролептиками хвороби Бейлера (шизофренія), так і при хворобі Паркінсона, треба очікувати гіперфункцію кортикостріатної глутаматергічної активності, що потребує відповідної медикаментозної терапії [19]. Водночас було, нарешті, розв'язане за допомогою ретроградної флуоресцентної техніки, дискусійне принципове питання з часів Рамона-Кахала про існування прямих стріатокортикальних зв'язків, показана їх топографічна організація [39]. Доведена важлива роль норадренергічної системи в формуванні фонової активності нейронів первинної та премоторної ділянок кори та їх реакцій, які викликані різними аферентними сигналами. Встановлено, що стимуляція α-адренорецепторів призводить до підвищення частоти фонових нейронних розрядів та до підсилення збудливості кортикальних нейронів. Стимуляція β-адренорецепторів супроводжується гальмуванням фонової нейронної активності та зменшенням збудливості нейронів моторних ділянок кори. Одержані факти вказують на істотне значення норадренергічної системи в моторному контролі та свідчать про те, що норадренергічна неокортикальна денервація може відігравати впли-

вову роль у розвитку рухових порушень при нейродегенеративних захворюваннях, зокрема при хворобі Паркінсона.

У спільних дослідженнях з Інститутом нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова АМН України [10, 11], під час стереотаксичних операцій на головному мозку у хворих людей використовувався мікроелектродний метод реєстрації нейронної активності з метою уточнення топографії цільових ділянок кріодеструкції для усунення ригідності і тремору. Вперше здійснено детальне порівняльне дослідження відмітних особливостей фонової та викликаної активності нервових клітин вентролатерального ядра таламуса при різних видах екстрапірамідних рухових захворювань: паркінсонізмі, торсіонно-м'язовій дистонії, спастичній кривошиї, дитячому церебральному паралічі. Виявлена залежність між внутрішньою структурою залпових нейронних розрядів і видом захворювання. Показана висока ефективність методу реєстрації нейронної активності для уточнення локалізації меж таламуса з волокнистими утвореннями мозку, ідентифікації ділянок, що щільно пов'язані з руховими функціями, та виявлення осередків з найбільш виразними функціональними порушеннями нейронної активності.

У спільній роботі зі співробітниками Відділення екстрапірамідних захворювань нервової системи на базі Інституту геронтології АМН України [34] розроблено комп'ютерний метод аналізу електроміографічної активності з метою діагностики і терапевтичного контролю хвороби Паркінсона (одержано авторське свідоцтво); у пацієнтів з хворобою Паркінсона виявлено значний позитивний терапевтичний ефект дії блокатора глутаматних рецепторів – амантадину; встановлено позитивний вплив серміону (блокатора α-адренергічних рецепторів) на деякі електроміографічні показники у вигляді зниження амплітуди спокою, зменшення залпової м'язової активності в ритмі тремору, нормалізації реципрокної взаємодії між м'язами-антагоністами.

Спільно зі співробітниками Інституту геронтології АМН України досліджували зміни параметрів викликаних потенціалів (ВП) та фонової ЕЕГ, зумовлених процесами старіння та формуванням симптомів хвороби Паркінсона [6, 7]. Показано, що зміни компонентів N31 і P44 соматосенсорного ВП при паркінсонізмі та старінні збігаються, але при паркінсонізмі ці зміни більш виражені. При старінні, як і при розвитку паркінсонізму знижується частота α-ритму. Подібні зрушення можуть бути пов'язані зі змінами в кіркових системах ритмогенезу внаслідок дефіциту моноамінергічних проекцій в неокортекс. Помічено, що при паркінсонізмі відбувається суттєве підвищення потужності хвиль в θ- та α-діапазонах. При старінні, навпаки, спостерігається тенденція до зниження потужності хвиль згаданих діапазонів.

Окреме дослідження присвячене аналізу зв'язку між спектральними параметрами ЕЕГ та показниками, що характеризують стан вищих психічних функций при паркінсонізмі [8, 9]. Встановлено, що виразність негативных змін у психічній сфері корелює з величиною співвідношення потужності θ2- и α-ритмів. З віком пацієнтів зв'язок між показниками стану інтелектуально-мнестичних функцій та абсолютним значенням потужності в θ діапазоні збільшується. Виникає думка, що зміни в эмоціонально-особистій та інтелектуально-мнестичній сферах при хворобі Паркінсона певною мірою пов'язані зі змінами в электроритмогенезі головного мозку. Робиться припущення, що співвідношення потужності θ2- і αо ритмів, очевидно, можна розглядати як специфічний ЕЕГ-маркер, що свідчить про можливість виникнення у хворих на паркінсонізм проблем у психічній сфері.

3. У відділі кори головного мозку академік Сєрков П.М. із співробітниками ще до об'єднання відділів продовжував електронно-мікроскопічні дослідження синаптичного апарату слухової кори мозку кішки [22, 23]. Використання в цих дослідженнях методів стереології дало можливість уперше отримати достовірні результати про кількість збуджувальних та гальмівних синапсів в реальному об'ємі (1 мм^3) тканини слухової кори та на

окремому статистичному нейроні. Визначена кількість збуджувальних та гальмівних синапсів на сомі, дендритах та шипиках нейрона. Отримані факти дозволили прийти до висновку, що нейрони слухової кори мають два збуджувальних та два гальмівних (однакової локалізації) аферентних входи. Кожен з цих входів має свої функціональні особливості та виконує притаманну йому роль в синаптичній передачі та діяльності нейрона. Для порівняння проведено також електронно-мікроскопічне дослідження синаптичної організації слухової кори щура [25]. Виявлено, що середня кількість синапсів в 1 мм^3 слухової кори щура на 67 % більше ніж в слуховій корі кішки. Проведено дослідження [24] синаптичного апарату вентрального ядра медіального колінчастого тіла – головного релейного ядра слухової системи. Отримані пріоритетні результати про кількість синапсів в 1 мм^3 тканини цього ядра. За розміром і формою їх синаптичних везикул та типу контакту виділено 5 груп синапсів, кожна з них передає на релейний нейрон свій індивідуальний вплив. Установлено, що на одному середньостатистичному нейроні вентролатерального ядра знаходиться близько 9000 синапсів. З них 13,4 % належить аксонам слухових нейронів нижніх колінчастих тіл, 49,9 % - аксонам кортикофугальних нейронів слухової кори, 13 % - аксонам ГАМК-ергічних інтернейронів ядра та нейронам ретикулярного ядра. Походження решти аксонів не встановлено. Показано, що безпосередню участь в реалізації релейної функції ядра бере лише 9 % синапсів. Решта здійснюють передачу регулювальних впливів різних відділів мозку на релейну функцію ядра. Порівняльне дослідження синаптичної організації дорсального ядра медіального колінчастого тіла показало, що середнє значення синаптичної щільності обох ядер приблизно однакове. Але синапси нейронів дорсального ядра більш різноманітні – в ньому відрізняється 9 груп синапсів. Це свідчить про те, що нейрони дорсального ядра отримують аферентні входи від більшого числа структур. Акустичний вхід теж існує, але він неінтенсивний.

Морфологічні дослідження з використанням гістолюмінесцентних, електронно-мікроскопічних, імуногістохімічних методів та техніки ретроградного аксонного транспорту люмінесцентних сполук і пероксидази хрону були присвячені детальному вивченню анатомічного субстрату, який забезпечує мозкові механізми ноцицептивної передачі та модуляції болю (сенсорні механізми), а також механізми розгальмування на рівні чорної субстанції (моторні механізми). Вперше описана організація низхідних мезоспінальних серотонінергічних проекцій дорсального ядра шва, які забезпечують пряму модуляцію болю на рівні спинного мозку [35], та прямі шляхи з неостріатума до слухової кори [40]. Вперше одержано докази дискретної організації висхідних шляхів зі спинного мозку до деяких структур переднього відділу мозку [32, 31]. Висунута робоча гіпотеза, що головним фізіологічним ефектом активації прямих спінальних входів у лімбічні структури переднього відділу мозку є підвищення больової чутливості, а не її пригнічення на рівні спинного мозку. Встановлена причетність оксидо-азотосинтазовміщувального класу нейронів до функціональної організації аналь-гетичних зон і формування низхідних антиноцицептивних сигналів у центральній сірій речовині середнього відділу мозку .

Мічені аксонні терміналі, що містять глутамат або ГАМК досліджували за допомогою імуноцитохімічного методу. В ході цих досліджень на кішках докладно вивчена ультраструктурна організація різних медіаторних входів у чорну субстанцію в нормі та за умов дефіциту церебрального дофаміну [30]. Важливим кроком уперед у дослідженнях активації мозкових центрів за умов больових подразнень, втоми, гіпоксії, стресу або розвитку дефіциту церебрального дофаміну було впровадження в експериментальні дослідження нової техніки експресії ранніх генів (c-fos) у структурах головного і спинного мозку та найсучаснійших методів оцінки вмісту ендотелінів в циркулюючій крові. На моделях гемі-паркінсонізму у щурів вивчали стан су-

динного тонусу за вмістом циркулюючих ендотелінів і оксиду азоту за умов нормоксії та фізичного навантаження, гіпоксії та фізичного навантаження, а також активацію ранніх генів мозку [41]. Результати дослідження мають теоретичне і практичне значення тому, що вони відкрили інтимні механізми регулювальної дії старіючого мозку або мозку з дефіцитом дофаміну на ендотеліальну функцію за умов гіпоксії або фізичного навантаження. Висунута робоча гіпотеза, що фізичне навантаження за умов повільної гіпоксії нормалізує ендотеліальну функцію, порушену при дефіциті церебрального дофаміну у хворих на паркінсонізм та літніх людей, а донор оксиду азоту (нітрогліцерин) як потенційний вазодилататор, а також слабка гіпоксія можуть мати виражений позитивний ефект на патогенез захворювання на паркінсонізм.

4. Вивчення фізіології вищої нервової діяльності людини проводились у двох напрямах. Один із них - подальше вивчення властивостей основних нервових процесів і їх зв'язок з індивідуальними особливостями електрофізіологічних, сомато-вегетативних, психомоторних функцій та якостей особистості і значення цих відмінностей у трудовій діяльності [12]. Ефективність прояву успішності професійної діяльності різних її видів у показниках психофізіологічних функцій використовуються для наукового обгрунтування розробки критеріїв та методик професійного психофізіологічного відбору та оцінки функціонального стану людини при різних видах трудової діяльності. Результатом теоретичних розробок цього напряму є обгрунтування і прийняття нової типологічної властивості ВНД - функціональної рухливості нервових процесів (ФРНП) [13-15]. Доведено, що фізіологічною основою прояву індивідуальних психофізіологічних відмінностей між людьми, і особливо нейродинамічних якостей, є типологічні властивості ВНД, провідне місце серед яких займає ФРНП - як високогенетично детермінована властивість нервових процесів (коефіцієнт Хольцінгера, який характеризує ступінь наслідування ознаки, становить 0,73-0,83). Практичним аспектом розробки даного напряму є створення та впровадження в реальне життя автоматизованої методики вивчення психофізіологічного напруження операторів з керування рухомими об'єктами (отримано авторське свідоцтво). Розроблена методика і апаратура до неї з виявлення індивідуальних особливостей переробки інформації на навантаження різного ступеня складності, які використовуються багатьма НДІ, вузами та відомчими організаціями України та країн СНГ [12]. На "Спосіб профвідбору операторів" отримано патент на винахід. За монографії, що висвітлюють ці проблеми [14, 15], автору Макаренку М.В. у 1992 р. було присуджено премію ім.О.О.Богомольця.

Окремий напрям досліджень включає комплекс робіт з вивчення особливостей формування та становлення психофізіологічних функцій людини в онтогенезі. Під керівництвом М.В.Макаренка ці роботи виконуються в деяких університетах та відомчих організаціях України. Зокрема досліджено стан сенсомоторних функцій у дітей раннього та середнього шкільного віку з різними властивостями основних нервових процесів. Обстеження дітей раннього шкільного віку довело, що онтогенез цього періоду характеризується швидким формуванням нейродинамічних функцій і проявляється в подальшому розвитку як властивостей основних нервових процесів, так і поліпшенні часових показників простих та складних сенсомоторних реакцій. У дітей 6-7 років показники переробки інформації на навантаження різного ступеня складності були найнижчими. Але з віком спостерігається досить стрімкий ріст перемінних всіх нейродинамічних функцій. Особливо високий темп проявився у збільшенні кількості та швидкості переробки інформації з диференціювання позитивних та гальмівних сигналів, що, слід вважати, пов'язано з поліпшенням аналітико-синтетичної діяльності, яка з віком удосконалюється і відповідає в основному за стан розвитку складної поведінкової діяльності. Обстеження дітей

раннього шкільного віку (6-10 років) виявило і вірогідний зв'язок між властивостями основних нервових процесів та часом складних сенсомоторних реакцій. Зв'язку між типологічними властивостями ВНД та характером прояву простих сенсомоторних актів у дітей цього вікового періоду не виявлено.

Обстеження дітей середнього шкільного віку (10-14 років) поряд із подальшою позитивною динамікою властивостей нейродинамічних функцій дало змогу отримати нові дані про відсутність закономірностей прояву змін формування кореляційних зв'язків індивідуально-типологічних властивостей ВНД з такими сенсомоторних реакцій на навантаження різного ступеня складності. Також спостерігали відсутність відмінностей показників рухових реакцій між групами обстежених з різними властивостями основних нервових процесів. Отримано нові факти, які характеризують подальший морфофункціональний розвиток мозку, зростаючу спеціалізацію структур кори, що відповідають за приймання та переробку інформації, а також гормональні перебудови, притаманні даному віковому періоду, які пов'язані, можливо, з різницею календарного та біологічного віку дітей.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бусель Б.И., Книга А.П. Тормозящее влияние предъявления добавочнях раздражителей на реакции нейронов сенсомоторной коры кошки при условном рефлексе // Нейрофизиология. - 1991, - 23, № 2. – С. 174-181
2. Бусель Б.И., Книга А.П. Вариации ответов нейронов коры мозга кошки на соматические раздражения при действии добавочных раздражителей // Там же. – 1992. - 24, № 1. – С. 27-37.
3. Бусель Б.И., Книга А.П. Эффект торможения реакций моторной коры кошки при ожидании действия условного стимула // Там же. - 1993, № 1. – С. 21-27.
4. Бусель Б.И., Книга А.П. Модулирующее влияние норадреналина на реакции нейронов моторной коры мозга кошки, вызванные электрокожной стимуляцией и действием добавочного внешнего раздражения // Там же. - 1993, № 2. – С. 119-125.
5. Волошин М.Я., Луханина Е.П., Коломиец Б.П. Влияние раздражения энтопедункулярного ядра на нейроны моторных ядер таламуса в норме и на фоне поражения нигростриатной дофаминергической системы нейротоксином МФТП // Там же. - 1991, 23, № 2. – С. 213-221.
6. Гаркавенко В.В. Карабань И.Н., Волошин М.Я. и др. Изменения соматосенсорных вызванных потенциалов у человека при паркинсонизме и старении // Там же. – 1994. - 26, № 2. – С. 141-145.
7. Гаркавенко В.В., Карабань И.Н., Капустина М.Т. и др. Изменения параметров ЭЭГ, связанные с наличием заболевания паркинсонизмом и возрастом // Там же. - 1995. - 27, № 5/6. - С. 396-402.
8. Гаркавенко В.В., Карабань И.Н., Капустина М.Т., Лиманская Л.И. Зависимость между временем сенсомоторной реакции и параметрами вызванных потенциалов, связанных с этой реакцией у человека // Там же. – 1999. - 31, № 6. – С. 492-496.
9. Гаркавенко В.В., Бачинская Н.Ю., Карабань И.Н. Связь между параметрами ЭЭГ-активности и личностными особенностями при болезни Паркинсона // Там же. – 2000. - 32, № 6. С. 456-462.
10. Луханина Е.П., Лапоногов О.А., Цымбалюк В.И. и др. Сравнительный анализ фоновой активности нейронов вентролатерального ядра таламуса у больных паркинсонизмом и торсионной мышечной дистонией // Там же. - 1993, т.1(4). –С. 246-253.
11. Луханина.Е.П. Роль вентролатерального ядра таламуса в экстрапирамидной двигательной патологии // Там же. – 1995. – 27, № 4. – С. 303-315.
12. Макаренко М.В. Методика проведення обстежень та оцінки індиві-дуальних нейродинамічних властивостей вищої нервової діяльності людини // Фізіол. журн. - 1999. - 45, № 4. - С.125-131.
13. Макаренко Н.В. Критическая частота световых мельканий и переделка двигательных навыков // Физиология человека. - 1995. - 21, № 3. - С.13-17.
14. Макаренко Н.В. Психофизиологические функции человека и операторский труд. – Киев: Наук. думка, 1991. - 216 с.
15. Макаренко Н.В. Теоретические основы и методики профессионального психофизиологического отбора военных специалистов. - Киев, 1996. - 336 с.
16. Молдован М.Г. Реакції нейронів ретикулярного ядра таламуса кота при виконанні умовно-рефлекторного ставлення на опору та його диференційному гальмуванні // Нейрофизиология. – 1999. – 31, № 5. - С.426-429.
17. Олешко Н.Н. Роль нигронеостриатного дофамина кортикофугальной импульсации в передаче к нейронам хвостатого ядра у кошек // Докл. АН СССР. – 1991. - 320, № 4. - С. 1013-1017.
18. Олешко Н.Н. Об обратимости блокады кортикофугальной импульсации к нейронам хвостатого ядра у кошек, вызванной нейротоксином МФТП // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1994. - 80, № 1. – С. 121-124.
19. Олешко Н.Н.. Влияние резерпина на кортикофугальную импульсацию к нейронам хвостатого ядра у крыс // Нейрофизиология. –1994. - 26, № 2. – С. 146-149.
20. Олешко Н.Н. Морфофункциональное исследование взаимодействия глутамат-, холин- и дофа-

минергической систем в неостриатуме // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1997. - 83, № 1-2. – С. 96-101.
21. Сагач В.Ф., Базилюк О.В, Олешко М.М. та ін. Система оксиду азоту за умов хронічного дефіциту церебрального дофаміну та гіпоксії // Фізіол. журн. – 1999. - 45, № 1-2. – С. 16-25.
22. Серков Ф.Н., Гончар Ю.А. Характеристика синаптического аппарата первой слуховой области (А1) коры мозга кошки // Нейрофизиология. – 1990. – 22, № 4. – С. 533-542.
23. Серков Ф.Н. Растормаживание и его роль в деятельности центральной нервной системы // Физиол. журн. – 1991. – 37, № 6. – С. 107-115.
24. Сєрков П.М., Пелевін Ю.М., Шмельова А.Н. Кількісна характеристика нейронного складу вентрального відділу медіального колінчастого тіла кішки // Фізіол. журн. – 1992. – 38, № 6. – С. 98-101.
25. Сєрков П.М., Шуміліна В.Ф. Кількісна та якісна характеристика синапсів слухової кори (А1) мозку щурів. – В кн.: 14 з'їзд УФТ: Тези доп. 1994.
26. Сторожук В.М. Нейронные механизмы обучения. - Киев: Наук. думка, 1986. - 264 с.
27. Сторожук В.М. Зинюк Л.Е Нейронные реакции неокортекса кошки, вызванные стимуляцией безымянной субстанции // Нейрофизиология. – 1992. – 24, № 1. – С. 11-20.
28. Сторожук В.М., Иванова С.Ф., Санжаровский А.В. Участие глутаматных внутрикорковых связей в условнорефлекторной деятельности // Там же. - 1992, 24, № 6. – С. 701-711.
29. Сторожук В.М.,Санжаровский А.В., Саченко В.В.Бусель Б.И. Модуляция импульсной активности нейронов неокортекса во время условного рефлекса // Журн. высш. нервн. деятельности. им. И.П.Павлова. – 1999. – 49, № 3. – С. 459-470.
30. Berezovskii V.K., Voloshin M.Ya., Maisky V.A. et al. Ultrastructural parameters of GABA-ergic and non-GABA-ergic synaptic contacts on neurons of the cat substantia nigra // Neurophysiology/ Neirofiziologiya. – 1995. – **27.** – P. 115-124.
31. Govsa F., Kayalioglu G., Erdem B. et al. Laminar distribution of the sources of ascending spino-supraspinal pathways involved in nociceptive transmis-sion and pain modulation // Tr. J. Med. Sci. – 1998. – **28.** – P. 41-46.
32. Kayalioglu G., Govsa F., Maisky V.A. et al. Histochemical and fluorescent labelling of neurons projecting to nucleus accumbens: the relation to pain processing // Ibid. – P. 219-229.
33. Kazakov V.N., Kravtsov P.Ya., E.D. Krakhotkina E.D., Maisky V.A. Sources of cortical, hypothalamic and spinal serotonergic projections: topical organization within the nucleus raphe dorsalis // Neuroscience. – 1993. – **56.** – P. 157-164.
34. Lukhanina E.P., Kapoustina M.T., Karaban I.N. A quantitative surface electromyogram analysis for diagnosis and therapy control in Parkinson's disease // Parkinson. and Rel. Dis. – 2000. – 6, № 2. – P. 77-86.
35. Maisky V.A., Doroshenko N.Z. Catecholamine projections to the spinal cord in the rat and their relationship to central cardiovascular neurons // Auton. Nerv. System. - 1991. – **34.** – P. 119-128.
36. Moldavan M.G., Grodzinskaya A.A., Wasser S.P., Storozhuk V.M. Effects of Higher Basidiomycetes Mushrooms on the Hippocampal slices in Rats // Intern. J. Med. Mush. – 1999. - № 1. – P. 173-180.
37. Moldavan M.G., Grodzinskaya A.A., Wasser S.P., Storozhuk V.M. Effects of Amanita species extracts on neuron responses in the rat hippocampal stratum pyramidale (CA1 region) in vitro // Ibid. - 1999. 1. - P. 337-344.
38. Moldavan M.G., Grodzinskaya A.A., Wasser S.P., Storozhuk V.M. Activation of hippocampal pyramidal neurons N-Methyl-D-Aspartic receptors and M-cholinoreceptors during the application of Amanita (Pers.: Fr.) Hook. species extracts // Ibid. 2000. – 2. - P. 55-61.
39. Oleshko N.N. A loss of short-latency excitatory caudate unitary responses to motor cortex but not to motor thalamic nuclei stimulation in MPTP-treated cats // Acta Neurobiol. Exp. – 1991. - 51. – P. 129-133.
40. Oleshko N.N., Maisky V.A. Topographical organization of the sources of discrete cortical projection within the striatum as determined by a retrograde fluorescence tracing tecnique in the cat // Neuroscience. – 1993. – , N 3. – P. 683-695.
41. Sagach V.F., Shapoval M.V., Maiskii V.A. et al. Suppression of activation of c-Fos protein in the striatum by systemic administration of nitroglicerin in the rat model of Parkinson's disease // Neurophysiology/Neirofiziologiya. – 1998. – **30**. – P. 401-406
42. Storozhuk V.M. System of synaptic influences on neurons of the neocortex in the presence of a conditioned reflex // Neurosci. Behav. Physiol. – 1991. – 21, № 6. – P. 493-505.
43. Storozhuk V.M.,Zinyuk L.E. Influence of substantia innominata neuronal activity on neocortex neuronal reactions during conditioned reflex // Brain Res. – 1991. – 31, 550(1) - P. 169-171.
44. Storozhuk V.M., Ivanova S.Ph., Stezhka V.V. Analysis of extrathalamic synaptic influences on reactions of sensorimotor cortical neurons during conditioning // Neuroscience. – 1992. – 46, № 3. - P. 605-615.
45. Storozhuk V.M., Sachenko V.V., Kruchenko J.A. Dependence of sensorimotor cortex neuron activity on noradrenergic and serotoninergic transmission in unspecific thalamic nuclei // Ibid. – 199. - 68, № 2. – P. 315-322.
46. Storozhuk V.M., Sanzharovsky A.V., Sachenko V.V. Interaction of glutamatergic and adrenergic inputs of cortical neurons during conditioning // Ibid. – 1997. – 76, № 3. – P. 77-90.
47. Storozhuk V.M., Sanzharovsky A.V.,Busel B.I. Interaction between dopamine and glutamate in

the sensorimotor cortex during conditioned placing reaction. Ibid. – 1998. - 85, № 2. – P. 347-59.
48. Voloshin M.Ya. , Zelenskaya V.S., Lukhanina E.P.et al. Influence of N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced injury of dopaminergic nigrostriatal system on movement components of the instrumental reflex and motor thalamic neurons' reactions in the cat // Ibid. – 1991. – 45, № 2. – P. 291-305.
49. Voloshin M.Ya. , Shevko G.N., Lukhanina E.P., Kolomiets B.P. Participation of nucleus entopeduncularis in motor instrumental reflex and entopeduncular influences on motor thalamic nuclei in normal and MPTP-treated cats // Ibid. – 1993. – 53, № 3. – P. 845-854.
50. Voloshin M.Ya., Lukhanina E.P., Kolomietz B.P. et al. Electrophysiological investigation of thalamic neuronal mechanisms of motor disorders in parkinsonism: an influence of D2ergic transmission blockade on excitation and inhibition of relay neurons in motor thalamic nuclei of cat // Ibid. – 1994. - 62, № 3. – P. 771-781.
51. Voloshin M.Ya., Lukhanina E.P., Kolomiets D.P. Influence of the blockade of D2 dopamine receptors of the cat neostriatum on the baseline activity and saccadic eye movement-associated reactions of neurons of the reticular portion of the substantia nigra // Neurosci. Behav. Physiol. - 1995, 25, № 1. – P. 58-62.

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

Матеріал надійшов до редакції 10.04.2001

УДК 616.152.11: 616.13-004.6: 577.152.34

І. М. Трофимова,В. Є. Досенко, Ю. В. Биць

Вплив порушень кислотно-лужного стану на баланс еластази та її інгібіторів у сироватці крові та тканинах аорти щурів

В экспериментах по моделированию нарушений кислотно-основного состояния - ацидоза (введение молочной кислоты или хлористого аммония) и алкалоза (введение гидрокарбоната натрия) - у крыс изучалась активность эластазы, содержание α_2-макроглобулина и α_1-ингбитора протеиназ в сыворотке крови и тканях аорты. Полученные результаты указывают на то, что при моделировании ацидоза и алкалоза наблюдается нарушение баланса между эластазой и её ингибиторами. Однако при гиперхлоремичеком ацидозе в гомогенатах аорты коэффициент ингибиторы/эластаза уменьшется за счет снижения содержания α_2-макроглобулина, а при молочнокислом ацидозе – только за счет увеличения активности эластазы. При алкалозе содержание ингибиторов протеиназ даже увеличивается, но значительное увеличение активности эластазы определяет уменьшение интегрального коэффициента. В сыворотке в целом наблюдаются аналогичные изменения, за исключением того, что активность эластазы значительно увеличивается при гиперхлоремическом ацидозе и достоверно не изменяется при лактат- ацидозе. Таким образом, нарушение баланса в эластолитической системе при нарушении кислотно-основного состояния может способствовать деградации эластических волокон аорты, которая рассматривается как один из инициальных механизмов в патогенезе атеросклероза.

ВСТУП

Здатність до підтримання кислотно–лужного стану є одним із найважливіших показників нормальної життєдіяльності організму [2, 3].Відомо, що активність переважної більшості ферментних систем, у тому числі і протеїназ, залежить від концентрації іонів водню. Той чи інший ензим проявляє свої каталітичні властивості при оптимальних для нього значеннях pH: для трипсину 7,4 – 8,0, для еластази нейтрофілів – 8,0 – 8,1 [1]. Незважаючи на наявність такого зв'язку, в літературі обмаль даних про вплив порушень кислотно-лужного стану (ацидозу чи алкалозу) на активність протеолітичних систем крові та тканин. Проте доведено велике патогенетичне значення порушень кислотно-лужного стану при атеросклерозі, при макро- та мікроангіопатіях, які ускладнюють перебіг артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, нефропатій тощо [2, 4, 5, 15]. Ще у роботах Balo [7] наводяться докази того, що при моделюванні ацидозу введенням NH_4CL відбуваються склеротичні зміни в аорті та інших судинах. Найбільше ушкоджувалася внутрішня еластична мембрана. Ці досліди дозволили висунути ідею про первинне ураження еластичної тканини як вузловий момент патогенезу атеросклерозу. Пошкодження еластичних елементів при ацидозі спостерігалось і в інших органах і тканинах. Це дало можливість припустити, що атеросклероз є одним із проявів загальних порушень структури та функції еластичних волокон, загалом процесів, які мають відношення до метаболізму еластину. Визначення антиеластазної активності крові, так званого "інгібітора еластази" за Balo, вказувало на вірогідне його

© І. М. Трофимова,В. Є. Досенко, Ю. В. Биць

зменшення зі збільшенням строку експерименту.

Сучасні клінічні дослідження підтверджують дані про тісний взаємозв'язок pH крові та активності протеолітичних ферментів [5, 6, 8, 11, 16]. Характерно, що автори вказаних робіт не зіставляють дані про активність протеїназ із вмістом інгібіторів певних ферментів, хоча доводять значення змін pH у кислий бік як фактора порушення балансу у системах протеолізу. Враховуючи викладене, метою нашого дослідження було визначення саме балансу між еластазою та її інгібіторами при моделюванні гіперхлоремічного, молочнокислого ацидозу та негазового алкалозу.

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 160 статевозрілих щурах масою 173,75 г ± 35,95 г. У тварин моделювали негазовий гіперхлоремічний ацидоз введенням NH_4CL (20 ммоль/кг); молочнокислий ацидоз - молочної кислоти (20 ммоль/кг); негазовий алкалоз - $NaHCO_3$ (20 ммоль/кг) [4]. Тварин декапітували під легким ефірним наркозом через 1 год після введення препарату. Після видалення аорти через торакоабдомінальний розтин її негайно занурювали в 0,05 моль/л тріс-HCL буфер (pH 7,4) при температурі 4°C. Смужки судин гомогенізували в 0,05 моль/л тріс-HCL буфері (pH 7,4) з додаванням 0,25% неіонного детергенту Тритон X-100 при температурі 4°C, використовуючи гомогенізатор скло - скло. Гомогенати центрифугували при 6000 $хв^{-1}$ (3500g) 10 хв, супернатант використовували для біохімічного аналізу. В одну пробу об'єднували смужки аорт від трьох тварин. Сироватку крові отримували центрифугуванням при 3000 $хв^{-1}$ (900 g) протягом 15 хв.

Еластазну активність визначали за гідролізом специфічного хромогенного субстрату Suc-$(Ala)_3$-p-NA та виражали в мікромолях p-NA за 1 год на 1 г білка в тканинах судин і в мікромолях p-NA за 1 год в 1 л у сироватці крові. Вміст α_2-макроглобуліну (α_2-M) та α_1-інгібітора протеїназ (α_1-ІП) визначали з використанням N-бензоїл-DL-аргінін-p-NA (БАПНА) [1]. Вміст білка в гомогенатах тканин визначали за методом Lowry [12].

Показники кислотно-лужної рівноваги: від'ємний логарифм концентрації іонів водню (pH), парціальний тиск кисню (pO_2), парціальний тиск вуглекислого газу (pCO_2), гідрокарбонат крові ($HCO-_3$), загальний вміст вуглекислого газу (TCO_2) і зсув буферних основ (BE) вимірювали за допомогою газового аналізатора OP-215 "Radelkis" (Угорщина).

Отримані результати обробляли математично на ПК IBM AMD 5x86 з використанням програм Sigma Plot 5.0, Excel 97; визначали вірогідність різниці середніх значень за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В таблиці наведено значення деяких показників кислотно-лужної рівноваги для оцінки характеру та ступеня важкості порушень, які виникають. Слід відзначити розвиток декомпенсованого ацидозу при введенні NH_4CL (значно знижений показник pH, різке зменшення вмісту загального гідрокарбанату крові, TCO_2 та від'ємне значення показника BE), а також компенсованого ацидозу (неістотне зниження pH крові поряд із суттєвими змінами ємності буферних основ) при введенні молочної кислоти. У разі моделювання алкалозу спостерігалося вірогідне підвищення pH, збільшення вмісту буферних основ і позитивну зміну показника BE. Таким чином, підтверджено відтворення відповідних зрушень кислотно-лужної рівноваги при використанні у наших дослідах добре відомих експериментальних методик [4].

Після вимірювання показників кислотно-лужної рівноваги у тварин вивчалась еластазна активність і вміст основних її інгібіторів у аорті при моделюванні гіперхлоремічного негазового ацидозу.

Із результатів (рис. 1) випливає, що в гомогенатах аорти щурів при моделюванні гіперхлоремічного ацидозу спостерігалося вірогідне зменшення α_2-M у 3,4 раза (4,88 ± 0,25; $P< 0,01$), та, навпаки, незначне збільшення

Таблиця 1. Показники кислотно-лужної рівноваги крові щурів

Умова досліду	PH	P_{O_2}	P_{CO_2}	T_{CO_2}	HCO^-_3	BE
Контроль (n=25)	7,4± 0,02	55,8± 8,64	33,6 ± 5,87	32,3 ± 2,60	30,8 ± 2,43	0,96 ± 0,69
Гіперхлоремічний ацидоз (n=45)	7,34± 0,04	26,4± 1,21	22,34 ± 1,45	16,6 ± 0,5 *	15,5 ± 0,31 *	- 5,04 ± 0,63 *
Молочнокислий ацидоз (n=45)	7,39± 0,01	28,9± 1,58	28,05 ± 1,89	19,1 ± 0,7	18,28± 0,66*	- 3,05 ± 0,48 *
Негазовий алкалоз (n=45)	7,58± 0,04*	24,52±0,90	35,92 ± 3,19	38,4 ± 3,0	36,9 ± 3,02	13,12 ± 3,12 *

* $P < 0,05$.

вмісту α_1- ІП. Активність еластази теж підвищувалася - в 1,5 раза порівняно з контролем (4,21 ± 0,35; 6,51 ± 1,63; $P>0,05$). Відношення суми обох інгібіторів до активності еластази при цьому знижувалося (1,16 і 4,52 відповідно). У сироватці крові за умов моделювання ацидозу спостерігали вірогідне зменшення вмісту α_2-М на 61,2% ($P<0,001$) і незначне зменшення α_1-ІП (рис. 2). Активність еластази при цьому вірогідно підвищувалася в 2,8 раза ($P<0,05$). Однак відношення інгібітори/еластаза порівняно з контролем зменшувалось (63,8; 258,4 відповідно).

Молочнокислий ацидоз вважається більш фізіологічним видом порушення кислотно-лужної рівноваги порівняно з гіперхлоремічним ацидозом. Відомо, що молочнокислий ацидоз досить часто виникає в процесі життєдіяльності організму і може бути наслідком фізичного навантаження, гіпоксії, голодування. Показники еластазної активності збігаються за напрям-

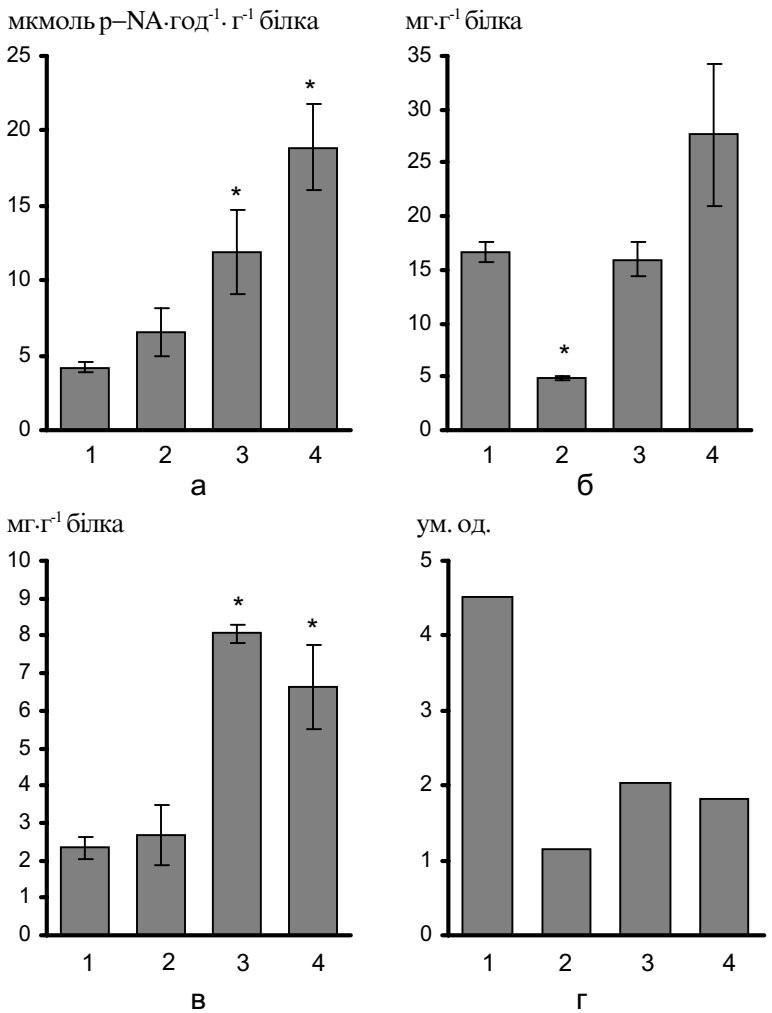


Рис. 1. Активність еластази - а, вміст α_2-макроглобуліну - б, α_1- інгібітора протеїназ - в та відношення інгібітори/еластаза - г у гомогенатах аорти щурів в контролі - 1 та за умов моделювання гіперхлоремічного ацидозу - 2, молочнокислого ацидозу - 3, негазового алкалозу - 4. * $P<0,05$.

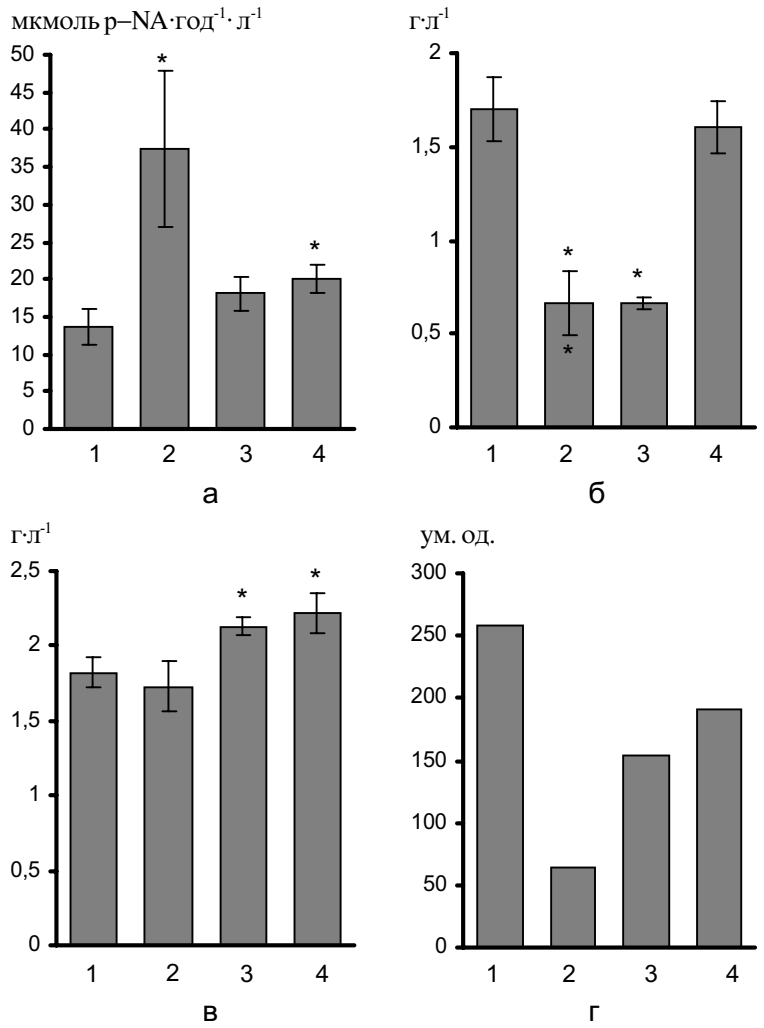


Рис. 2. Активність еластази - а, вміст α_2-макроглобуліну - б, α-інгібітора протеїназ - в та відношення інгібітори/еластаза - г у сироватці крові щурів в контролі - 1 та за умов моделювання гіпохлоремічного ацидозу - 2, молочнокислого ацидозу - 3, негазового алкалозу - 4. * P<0,05.

ком з такими при гіперхлоремічному ацидозі, але співвідношення інгібітори / еластаза знижується меншою мірою (див. рис. 1). Це зумовлено тим, що вміст α_2-М майже не відрізняється від контролю, а вміст α_1-ІП вірогідно збільшується в 3,5 раза (8,07±0,24; у контролі - 2.33±0,29; P<0,01). Еластазна активність теж вірогідно підвищується в 2,8 раза (P<0,01).

При моделюванні алкалозу активність еластази вірогідно підвищується, навіть більшою мірою, ніж при відтворенні різних видів ацидозу. У 4,5 раза її активність порівняно з контролем; P<0,0001. Слід відзначити збільшення вмісту α_2-М у гомогенатах аорти на 65% (P>0,05) порівняно з контролем. При ацидозі його вміст зменшувався. Вміст іншого інгібітора еластази - α_1-ІП - в аорті у разі алкалозу також збільшувався (у 2,8 раза порівняно з контролем; P<0,001. Проте співвідношення інгібітори/еластаза знижувалося так само, як і при ацидозі, що свідчить про активацію еластолізу в судинній стінці (1,81 у досліді та 4,52 у контролі).

Ймовірно, у сироватці крові відбуваються певні зміни при введенні молочної кислоти. Порівняно з гіперхлоремічним ацидозом активність еластази вірогідно не відрізнялася від контролю. Вміст α_2-М істотно знижувався (P<0,05), а вміст α_1-ІП, навпаки, збільшувався порівняно з контрольним значенням. Внаслідок цих змін коефіцієнт інгібітори/еластаза зменшувався, при тому не так значно, як при моделюванні ацидозу за допомогою амонію хлориду.

При алкалозі, як і при ацидозі, спостерігається вірогідне збільшення активності еластази - в 1,5 раза. Зміни вмісту α_2-М нагадували такі в гомогенатах аорти – його вміст не відрізнявся від контролю, тоді як при обох видах ацидозу він значно зменшувався. Вміст α_1-ІП істотно збільшувався порівняно з контролем (P<0,05). Співвідношення інгібітори/еластаза зменшувалося як і за умов ацидозу.

Таким чином, як свідчать наші результати як при ацидозі, так і при алкалозі спостерігається зниження коефіцієнта інгібітори/еластаза. Це є характерним для тканин аорти сироватки крові. Якщо підвищення активності протеолітичних ферментів при різних видах ацидозу є очікуванним і досить добре узгоджується з літературними даними, то вищевказані порушення при алкалозі є несподіваннми. Вони потребують спеціального аналізу.

Зазначені зміни балансу між протеолітичними ферментами та їх інгібіторами можна пояснити тим, що при алкалозі та ацидозі відбувається ушкодження клітин крові та тканин аорти. Внаслідок загибелі останніх виділяються лізосомні ферменти та виникає вторинна альтерація через підвищення активності протеолізу.

Іншим поясненням порушення рівноваги в еластолітичній системі за умов проведених досліджень може бути те, що при алкалозі зменшується синтез адренокортикотропного гормону та глюкокортикоїдів у наднирникових залозах [4]. Глюкокортикоїди, як відомо, здатні пригнічувати активність нейтрофілів, стабілізують їх мембрани та попереджують викид лізосомальних ферментів [9, 14]. Можливе зниження вмісту кортикостероїдів у разі алкалозу спричинятиме підвищення активності еластази нейрофілів у крові та еластаз іншого клітинного походження в аорті щурів за рахунок викиду цих ферментів активованими клітинами.

Як при молочнокислому, так і при гіперхлоремічному ацидозі у сироватці крові спостерігається вірогідне зменшення вмісту α_2-М (а при гіперхлоремічному ацидозі і в аорті), що теж може пояснюватися впливом кортикостероїдів, які пригнічують синтез протеїнів у печінці. При алкалозі зазначених змін не спостерігалося, навпаки, вміст інгібіторів залишався в межах норми, або навіть збільшувався.

Безумовно, описані зміни у зазначеній протеолітичній системі свідчать про більш складний характер взаємовідносин порушень кислотно-лужної рівноваги та протеолітичних систем організму, що зумовлює необхідність проведення подальших досліджень.

I.M.Trofimova, V.E.Dosenko, Yu.V.Byts

CHANGES IN THE ELASTOLYTIC SYSTEM OF BLOOD SERUM AND TISSUE OF AORTA ASSOCIATED WITH ACID-BASE IMBALANCE

In experiments on the acid-base imbalance modelling (acidosis induced with either lactate or ammonium chloride alcalosis induced with sodium hydrocarbonate) in rats, there were studied elastase activity, alpha-2-macroglobulin and alpha-1 proteinase inhibitor contents in blood serum and tissues of the aorta. The results obtained indicated that, in the models of both acidosis and alcalosis an disbalance between elastase and its inhibitors was observed. However, in NH_4CL-acidosis in homogenates of aorta the inhibitors/elastase coefficient decreased at the expense of a reduction in contents of alpha-2-macroglobulin, while in lactate-acidosis it only dereased at the expense of an increase in elastase activity. In alcalosis, contents of proteinase inhibitors were even increased, howewer a substantial increase in elastase activity indicated a reduction in integrative coefficient. Similar changes were observed in blood serum, except elastase activity was considerably elevated in NH_4CL-acidosis and did not change in lactate-acidosis. Thus, an disbalance in the elastolytic system associated with different types of acid-base imbalance can promote the destruction of elastic fibers of aorta, which is considered as one of initial mechanisms in pathogenesis of arteriosclerosis.

A.A. Bogomoletz National Medical University Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. - К.: Здоров'я, 1988. - 198 с.
2. Жалко-Титаренко В.Ф. Водно-электролитный обмен и кислотно-основное состояние в норме и при патологии. - К.: Здоров'я, 1989. - 199 с.
3. Кальнова Л.И. Кислотно-основное состояние. - В кн. Руководство по клинической лабораторной диагностике. - Ч. 3. - Клиническая биохимия / Под ред. М.А.Базарновой, В.Т.Морозовой. - К.: Вища школа, 1986. - С.266-287.
4. Кришталь М.В. Нейро-гуморальна регуляція компенсаторних реакцій нирок при метаболічному ацидозі: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1994. - 43 с.
5. Bailey J.L., Wang X., England B.K. et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent

ubiquitin-proteasome pathway // J. Clin. Invest. - 1996. - 97, N 6. - P.1447-1453.
6. Ballmer P.E., Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism // Nutrition. - 1995. - 11, N 5. - P.462-468.
7. Balo J. Die mit ammonium-hydroxydvergiftung erzeugbare experimentelle arteriosclerose // Frankfurt. Zschr. f. Path. - 1938. - 52. - P. 205-220.
8. Brus F., van Oeveren W., Okken A., Oetomo S.B. Number and activation of circulating polymorphonuclear leukocytes and platelets are associated with neonatal respiratory distress syndrome severity // Pediatrics. - 1997. - 99, N 5. - P.672-680.
9. England B.K., Jurkovitz C. Effect of glucocorticoids and extracellular pH on protein metabolism in cultured cells // Miner. Electrolyte Metab. - 1992. – 18, № 2. – P. 316-319.
10. England B.K., Price S.R. Acidosis and glucocorticoids interact to provoke muscle protein and amino acid catabolism // Blood Purif. - 1995. – 13, № 3-4. - P.147-152.
11. Greiber S., Mitch W.E. Mechanisms for protein catabolism in uremia: metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways // Miner. Electrolyte Metab. - 1992. –18, № 2-5. - P.233-236.
12. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. - 1951. - 193. - P.265-275.
13. May R.C., Masud T., Logue B. et al. Chronic metabolic acidosis accelerates whole body proteolysis and oxidation in awake rats // Kidney Int. - 1992. – 41, № 6. - P.1535-1542.
14. May R.C., Masud T., Logue B. et al. Metabolic acidosis accelerates whole body protein degradation and leucine oxidation by a glucocorticoid-dependent mechanism // Miner. Electrolyte Metab. - 1992. – 18, № 2-5. - P.245-249.
15. Kunisaki M., Ayukawa K., Oyamada C., Ogawa S. A case of non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with diabetic ketoacidosis after the onset of hyperlipidemia and acute pancreatitis following alcohol abuse // Fukuoka Igaku Zasshi. - 1991. – 82, № 8. - P.464-466.
16. Tizianello A. Muscle protein turnover in chronic renal failure patients with metabolic acidosis or normal acid-base balance // Miner. Electrolyte Metab. - 1996. – 22, № 1-3. - 58-61.

Нац. мед. ун-т ім. О.О.Богомольця
М-во охорони здоров'я України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 15.12.2000

УДК 616.155.3 - 02 : 616.002:[547.955.17 + 547.781.5 + 547.756]

М.О. Клименко, Г.Ю. Пишнов

Замісний вплив екзогенних гістаміну, серотоніну і гепарину на лейкоцитарну реакцію при запаленні

На модели острого инфекционного перитонита, вызванного E.coli, у крыс с предварительно удаленными из брюшной полости тучными клетками изучено влияние на лейкоцитарную реакцию очага воспаления и крови заместительного введения разных доз гистамина, серотонина и гепарина а также комплекса этих веществ. Показано, что в механизмах модулирующего влияния тучных клеток на лейкоциты имеют значение все примененные вещества. Эффекты, аналогичные по направленности влиянию тучных клеток на лейкоциты, наиболее оказывают гистамин и особенно комплекс веществ.

ВСТУП

У наших попередніх дослідженнях [3, 4] показано, що при запаленні, викликаному без наявності тучних клітин (ТК), посилюється активація нейтрофілів і пригнічується - моноцитів вогнища і крові і що, таким чином, за природних умов запалення ТК стримують нейтрофіли і стимулюють моноцити, тобто є модуляторами лейкоцитарної реакції. З метою з'ясування механізмів впливу ТК на лейкоцити досліджено лейкоцитарну реакцію вогнища запалення і крові за умов замісного (на фоні попереднього видалення ТК) введення основних тучноклітинних продуктів - гістаміну, серотоніну та гепарину.

МЕТОДИКА

Досліди виконані на 78 щурах-самцях лінії Вістар масою 180-200 г. Моделлю запалення був гострий інфекційний перитоніт, викликаний внутрішньоочеревинним введенням 2 млрд. ($1/2$ $ЛД_{50}$) добової культури E.coli, виділеної від хворого на перитоніт, у 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [2, 4]. Тварин декапітували через 3 год і 3 доби - строки, що відповідають максимумам нейтрофільної і моноцитарно-макрофагальної реакцій відповідно у вогнищі запалення [4]. Підраховували загальну кількість лейкоцитів в ексудаті та крові і склад їх популяцій. Маркером функціональної активності нейтрофілів була мієлопероксидаза [К.Ф. 1.11.1.7.], моноцитів-макрофагів - α-нафтилацетат-естераза, лейкоцитів обох типів - кисла (КФ) [К.Ф. 3.1.3.2.] та лужна (ЛФ) [К.Ф. 3.1.3.1.] фосфатази і лактатдегідрогеназа [К.Ф. 1.1.1.27]. Вміст мієлопероксидази та α-нафтилацетатекстерази визначали цитохімічно за методами Грехема-Кнолля та Леффлера [5], активність КФ, ЛФ і лактатдегідрогенази - у супернатантах ексудату та сироватці крові за допомогою наборів реактивів " Лахема" (Чехія) і "Labsystems" (Фінляндія) на біохімічному аналізаторі FP-901 "Labsystems". Функціональну активність нейтрофілів оцінювали також на підставі НСТ-тесту [7].

Ексудат отримували промиванням черевної порожнини 5 мл ізотонічного розчину натрію хлориду, який містив 5 ОД гепарину в 1 мл.

ТК черевної порожнини усували внутрішньоочеревинним введенням 10 мл стерильної дистильованої води на 100 г маси за 10 діб до відтворення перитоніту [6]. У разі вив-

© М.О. Клименко, Г.Ю. Пишнов

чення нейтрофільної реакції препарати вводили одноразово, одночасно з запальним агентом, у дозах: гістамін - 10, 100 та 1000 мкг, серотонін - 1, 10 та 100 мкг, гепарин - 30, 100 та 300 ОД, комплекс речовин 100 мкг, 10 мкг та 100 ОД відповідно. При вивченні моноцитарної реакції вводили комплекс речовин у вказаних дозах одночасно з флогогеном і далі двічі на добу. Вибираючи дози, керувалися даними літератури про співвідношення цих речовиин у ТК, про їх вміст у вогнищі запалення та про кількості, які вводять ззовні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На накопичення нейтрофілів в ексудаті впливали, зменшуючи його, гістамін у всіх випробуваних дозах і гепарин - 30 ОД (рис. 1). Вміст мієлопероксидази в нейтрофілах знижували гістамін (1000 мкг), серотонін (1 та 10 мкг), гепарин у всіх застосованих дозах, але підвищував комплекс речовин. Активність ЛФ дуже зменшувалася під впливом 30 та 300 ОД гепарину та дещо збільшувалася при дії 10 мкг гістаміну. На активність лактатдегідрогенази, яка за умов усунення ТК зменшувалася порівняно з природним перебігом запалення [4], впливали, підвищуючи її, гістамін у дозах 100 і 1000 мкг, серотонін у всіх дозах, гепарин (30 і 300 ОД) і комплекс речовин. Показники НСТ-тесту нейтрофілів ексудату, які зменшувалися при видаленні ТК [4], дещо підвищувалися при введенні 1000 мкг гістаміну та значно - комплексу речовин (див. рис. 1).

Вміст мієлопероксидази в нейтрофілах крові знижували гістамін у дозі 1000 мкг, серотонін - 1 мкг і гепарин - 300 ОД (рис. 2). Активність КФ у сироватці крові зменшувалася під впливом 10 мкг серотоніну. Активність ЛФ значно підвищувалася при дії 10 і 100 мкг гістаміну, 100 ОД гепарину і комплексу речовин та дещо - 10 мкг серотоніну. На активність лактатдегідрогенази впливали, істотно знижуючи її, гістамін у дозі 10 мкг, серотонін - 1 та 10 мкг, гепарин - 100 ОД і комплекс речовин і, підвищуючи, - 1000 мкг гістаміну, 100 мкг серотоніну та 300 ОД гепарину. Показники НСТ-тесту нейтрофілів крові підвищувалися при введенні 1000 мкг гістаміну та 10 мкг серотоніну, особливо - комплексу речовин та зменшувалися при дії 300 ОД гепарину (див. рис. 2).

У разі вивчення замісного впливу комплексу речовин на моноцитарну реакцію встановлено підвищення загальної кількості лейкоцитів у ексудаті, вмісту α-нафтилацетат-естерази в моноцитах та зниження активності лактатдегідрогенази в ексудаті (рис. 3,а); зменшення загальної кількості лейкоцитів у крові та активності лактатдегідрогенази у сироватці крові (рис. 3,б).

Отримані результати показують, що кожна з використаних речовин тим чи іншим чином впливає на лейкоцити. Це свідчить про те, що в механізмах модулюючої дії ТК на лейкоцитарну реакцію мають значення гістамін, серотонін і гепарин і що тучноклітинні аміни є не тільки медіаторами судинно-ексудативних, а й модуляторами інфільтративних явищ при запаленні.

Напрямки змін показників функціонального стану лейкоцитів під впливом різних доз одного й того ж препарату можуть відрізнятися, що вказує на дозозалежність ефектів гістаміну, серотоніну і гепарину на лейкоцити.

Оскільки напрямки і суми ефектів окремих речовин не завжди збігаються з впливом їх комплексу, можна зробити висновок про те, що дія гістаміну, серотоніну і гепарину на лейкоцити є комплексною і здійснюється на засадах не тільки адитивності, а й синергізму та антагонізму. Слушно зауважити, що комплексний ефект медіаторів, мабуть, залежить не стільки від концентрацій, співвідношень і взаємомодуляції їх біологічної активності, скільки від експресії та співвідношення рецепторів для різних медіаторів і різних типів рецепторів для одного медіатора (наприклад, гістамінових H_1- і H_2-рецепторів, серотонінових S_1- і S_2-рецепторів), а також їх чутливості до медіаторів [1].

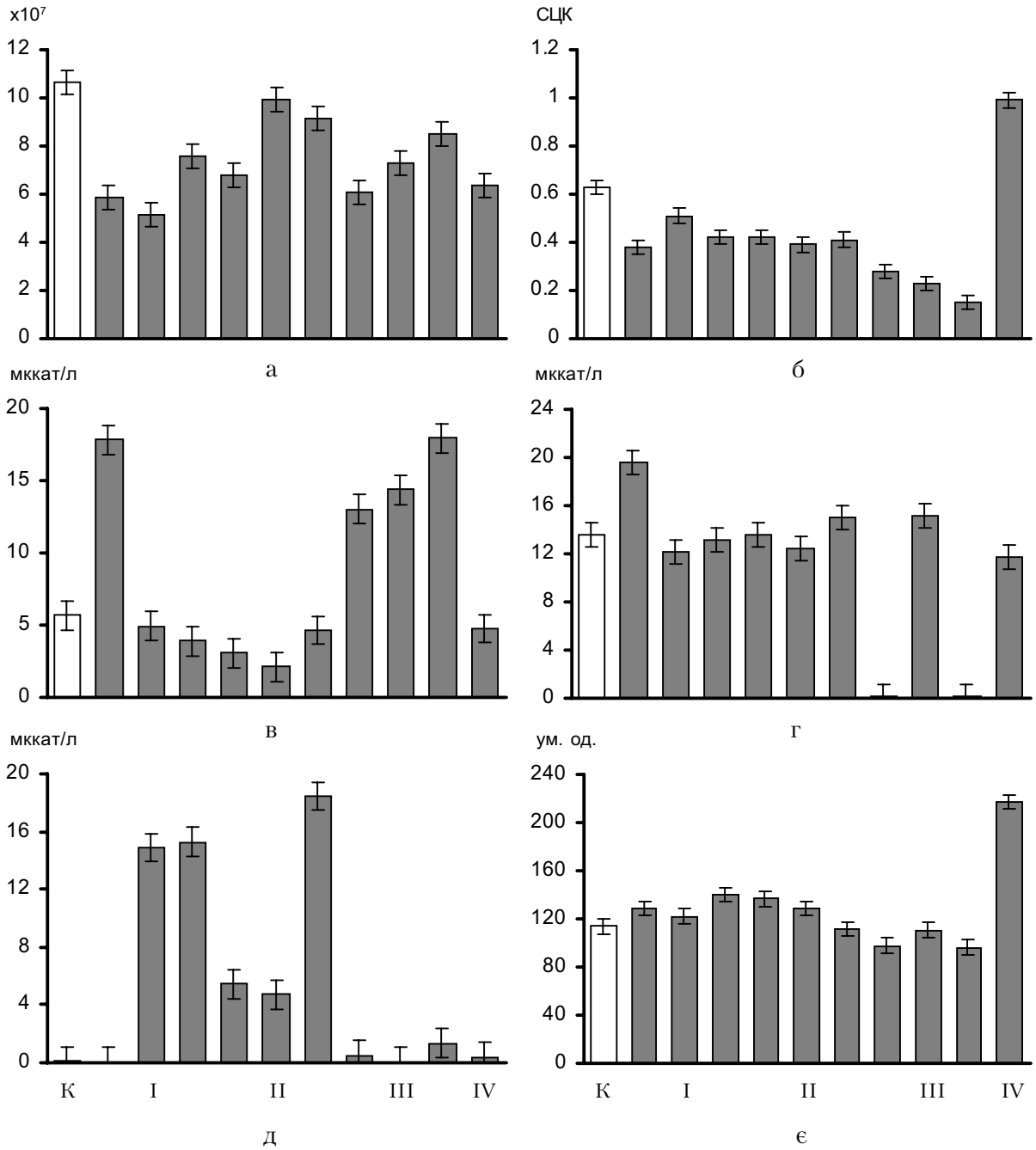


Рис. 1. Загальна кількість лейкоцитів (а), вміст МПО в нейтрофілах (б), активність КФ (в), ЛФ (г) та ЛДГ (д), показники НСТ-тесту лейкоцитів (е) в ексудаті на 3-ю годину після відтворення гострого інфекційного перитоніту у щурів на фоні попереднього видалення ТК (К-контроль) і замісного введення відповідно 10, 100 і 1000 мкг гістаміну (1), 1, 10 і 100 мкг серотоніну (2), 30, 100 і 300 ОД гепарину (3) і комплексу речовин – 100 мкг гістаміну, 10 мкг серотоніну і 100 ОД гепарину (4).

Результати дослідження також свідчать, що ефекти, аналогічні за напрямком впливу ТК [4] на нейтрофіли (пригнічення) найбільш відтворює гістамін і особливо - комплекс ре-

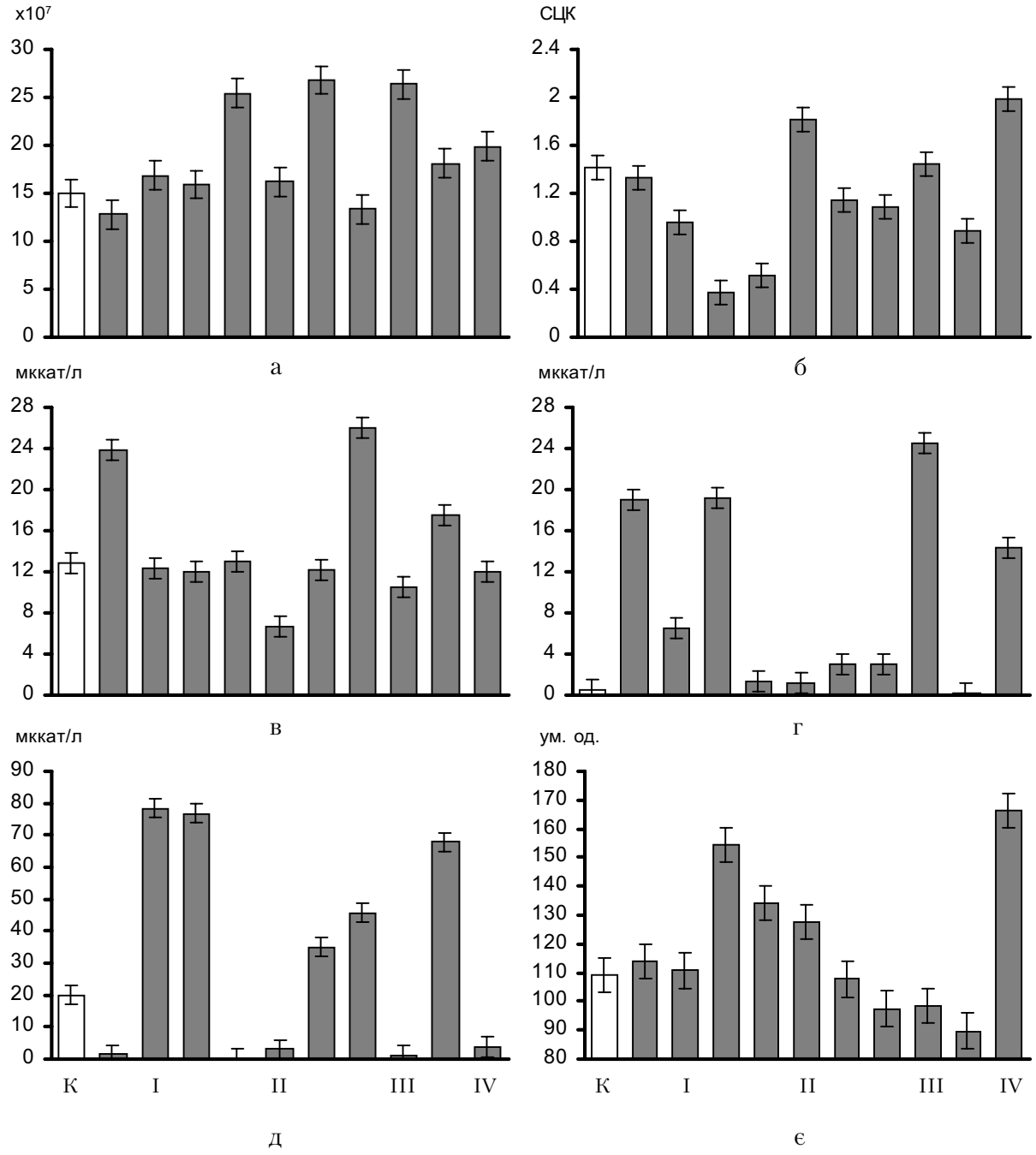


Рис. 2. Загальна кількість лейкоцитів (а), вміст МПО в нейтрофілах (б), активність КФ (в), ЛФ (г) та ЛДГ (д), показники НСТ-тесту лейкоцитів (е) в крові на 3-ю годину після відтворення гострого інфекційного перитоніту у щурів на фоні попереднього видалення ТК (К-контроль) і замісного введення відповідно 10, 100 і 1000 мкг гістаміну (1), 1, 10 і 100 мкг серотоніну (2), 30, 100 і 300 ОД гепарину (3) і комплексу речовин – 100 мкг гістаміну, 10 мкг серотоніну і 100 ОД гепарину (4).

човин. Останній також багато в чому відтворює і ефект ТК на моноцити (стимуляція). Так, при введенні комплексу зменшується інфлюкс до вогнища нейтрофілів і збіль-

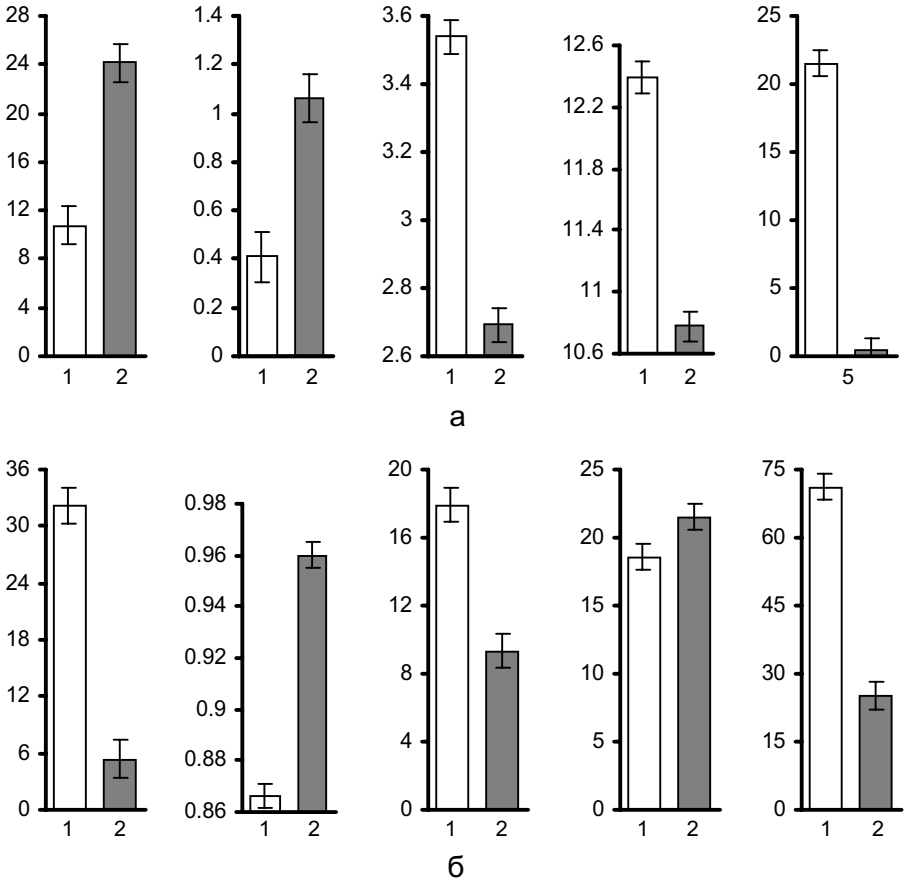


Рис. 3. Загальна кількість лейкоцитів (а), вміст НАЕ в моноцитах (б), активність КФ (в), ЛФ (г) та ЛДГ (д) в ексудаті (А) та крові (Б) на 3-ю добу після відтворення гострого інфекційного перитоніту у щурів на фоні попереднього видалення ТК (1); замісного введення комплексу речовин – 100 мкг гістаміну, 10 мкг серотоніну і 100 ОД гепарину (2).

шується - моноцитів, дещо знижується секреція нейтрофілами ферментів, помітно підвищуються показники НСТ-тесту, активність α-нафтилацетат-естерази в моноцитах збільшується. Це також доводить, що за природних умов запалення гістамін, серотонін і гепарин здійснюють комплексний вплив на лейкоцити.

Оскільки модуляторний вплив гістаміну та серотоніну на лейкоцити полягає у пригніченні нейтрофілів і стимуляції моноцитів, які відповідно відіграють головну роль в альтеративних і репаративних явищах, тобто у розвитку і вщуханні запалення, можна зробити висновок про те, що, крім відомих прозапальних судинно-ексудативних ефектів, тучноклітинні аміни чинять протизапальні клітинні ефекти і, таким чином, відіграють дуалістичну роль у патогенезі запалення.

Отримані результати узгоджуються з деякими даними літератури про вплив основних біологічно активних продуктів ТК на лейкоцити *in vitro*. Так, показано, що гістамін через H_1-рецептори посилює, а через H_2-рецептори пригнічує хемокінез, хемотаксис, дегрануляцію активованих нейтрофілів [11, 14-16], через H_1-рецептори підвищує секрецію, утворення аніона супероксиду та хемілюмінісценцію моноцитів [9,10]. Серотонін стимулює хемокінез, хемотаксис і секрецію

мононуклеарів [12,15]. Гепарин викликає агрегацію поліморфноядерних лейкоцитів, пригнічує лейкоцитарні протеїнази, що звільнилися [8,13].

Слід також зауважити, що в механізмах модулюючого впливу ТК на лейкоцити істотну роль можуть відігравати біологічно активні продукти ТК (хемотаксичні фактори, фактор, який активує тромбоцити, метаболіти арахідонової кислоти, аденозин, ферменти тощо), а також нетучноклітинні медіатори, в регуляції продукції яких ТК мають значення як одна з перших ланок усього каскаду медіаторної системи.

N.A. Klimenko, G.Yu.Pyshnov

REPLACING EFFECTS OF EXOGENOUS HISTAMINE, SEROTONIN AND HEPARIN ON LEUKOCYTIC REACTION IN INFLAMMATION

On the model of E.coli - induced acute infectious peritonitis in rats previously depleted on mast cells of peritoneal cavity the replacing effects of various doses of exogenous histamine, serotonin and heparin and their complex on leukocytic reaction of inflammatory focus and blood were studied. In was shown that all of the used substances had a meaning in the mechanisms of modulating effect of mast cells on leukocytes. The analogous on direction to mast cells` ones effects on leukocytes were produced mostly by histamine and especially by the complex of substances.

Kharkov State Medical University, Ministry of Public Health of the Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. - Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. - 276 с.
2. Клименко Н.А. Взаимодействие тучных клеток с лейкоцитами в повышении проницаемости сосудов очага воспаления // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1992. - 113, N 1. - С. 28-30.
3. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Абрамова Е.В. и др. Роль тучных клеток в реакциях систем крови при воспалении // Там же. - 1991. - 112, N 9. - С. 305-307.
4. Клименко М.О., Пишнов Г.Ю. Роль тучних клітин в інфільтративних явищих при запаленні // Фізіол. журн. - 1997. - 43, N 3-4. - С. 33-39.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
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, N 12. - С. 660-664.
7. Шубич М.Г., Медникова В.Г. NBT-тест у детей в норме и при гнойно-бактериальных инфекциях // Лаб. дело. - 1978. - N 9. - С. 515-518.
8. Berliner S., Fishelson Z., Wasserman L. et al. Synergism between zymosan-activated serum and heparin in the induction of polymorphonuclear leukocyte aggregation // Biomed. Pharmacother. 1988. - 42. - P. 69-72.
9. Casale T.B., Wescott S., Rodbard D., Kaliner M. Characterization of histamine H-1 receptors on human mononuclear cells // Int. J. Immunopharmac. - 1985. - 7. - P. 639-645.
10. Diaz P., Jones D.G., Kay A.B. Histamine receptor on guinea - pig alveolar macrophages: chemical specificity and the effect of H_1- and H_2-receptor agonists and antagonists // Clin. Exp. Immunol. - 1979. - 70. - P. 82-87.
11. Mannaioni P.F., Fantozzi R., Giannella E., Masini E. Pathophysi- ological significance of the distribution of histamine recceptor sub-types: a proposed dual role for histamine in inflammation and type I hypersensitivity reactions // Agents Actions. - 1988. - 24. - P. 26-34.
12. Paegelow I., Werner H. Acute inflammation, inflammatory media- tors and mononuclear cell reaction // Wiss. Beitr. M. Luther - Univ. Halle-Wittenberg. - 1987.- N 100. - P.114-123.
13. Redini F., Tixer J.-M., Petitou M. et al. Inhibition of leukocyte elastase by heparin and its derivatives // Biochem. J. 1988. - 252. - P. 515-519.
14. Seligmann B.E., Fletcher M.P., Gallin J.I. Histamine modulation of human neutrophil oxidative metabolism, locomotion, degranula- tion, and membrane potential changes // J. Immunol. 1983. - 130. - P. 1902-1909.
15. Spisani S. Interaction between neutrophils and mediftors of inflammation // Adv. Exp. Med. Biol. - 1982. - 141. - P. 29-37.
16. Van Epps D.E., Kutvirt S.G., Potter J.W. In vitro effects of cetirizine and histamine on human neutrophil function // Ann. Allergy. - 1987. - 59. - P. 13-19.

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

Матеріал надійшов до редакції 29.01.99

УДК 616.716 – 001.5 + 617.52 -001

О. О. Тимофеєв, О. В. Горобець, А. Г. Портниченко, К. В. Розова, М. М. Середенко, В. І. Портніченко, Жеззіні Аднан Аббас

Зміни місцевої неспецифічної резистентності у посттравматичному вогнищі в динаміці лікування

Исследовали миграционную активность и дегрануляцию нейтрофильных лейкоцитов в ротовой полости, а также показатели фагоцитоза нейтрофильных лейкоцитов периферической крови больных с переломами нижней челюсти в динамике консервативного лечения. Первую группу больных лечили с использованием алюминиевых двучелюстных шин; вторую – с применением стальных двучелюстных шин. Контролем были практически здоровые люди. При использовании алюминиевых шин наблюдали интенсивную воспалительную реакцию, а затем достоверное снижение показателей состояния местной неспецифической резистентности. У пациентов со стальными шинами не происходило истощения системы неспецифической резистентности, а также чрезмерной интенсификации воспалительной реакции, поскольку показатели миграции и функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов в конце лечения нормализовались до уровня таковых у здоровых лиц. Полученные результаты позволяют рекомендовать использование шин из нержавеющей стали, которые не имеют патологического влияния на местный иммунитет и в меньшей степени вызывают развитие посттравматических воспалительных осложнений. Определение коэффициента местного иммунитета может быть использовано как доступный неинвазивный метод быстрой оценки состояния иммунитета, в том числе, системы неспецифической резистентности.

ВСТУП

Лікування переломів нижньої щелепи - одна з актуальних проблем щелепно-лицьової хірургії. За останні роки, поряд зі збільшенням загального травматизму у країні, збільшується і число пошкоджень нижньої щелепи. Однак, незважаючи на значні досягнення у лікуванні цієї патології (сучасні методи іммобілізації відламків, застосування потужної антибактеріальної та імуностимулюючої терапії і тощо), досі спостерігається високий відсоток запальних ускладнень, не скорочуються строки лікування хворих [4, 6].

Найбільш поширеним методом фіксації відламків щелепи є алюмінієві та сталеві двощелепні шини з зачіпними петлями та міжщелепною тягою. Металеві конструкції, що знаходяться в ротовій порожнині, впливають на загальні й особливо місцеві фізіологічні і патологічні процеси. Погіршення функції травного апарату може призводити до часткового голодування, особливо білкового, оскільки у разі травматичного процесу значно збільшуються витрати білків. Внаслідок цього можуть виникати умови для виснаження функції системи імунітету і неспецифічної резистентності. З іншого боку, наявність металевих конструкцій може пригнічувати або стимулювати міграцію імунокомпетентних клітин до місця альтерації та їх функціональну активність безпосередньо у вогнищі запалення.

Відомо, що катіонні білки лейкоцитів мають функції медіаторів запалення, фактора проникності, стимулюють фагоцитоз, модифікують ензиматичні процеси в клітинах тощо. Катіонні білки нейтрофільних лейкоцитів

© О. О. Тимофеєв, О. В. Горобець, А. Г. Портниченко, К. В. Розова, М. М. Середенко, В. І. Портніченко, Жеззіні Аднан Аббас

визнано цитохімічним маркером неспецифічної резистентності організму [3]. Динаміка вмісту катіонних білків у лейкоцитах у хворих з переломами щелеп раніше не досліджувалася.

Метою нашої роботи було вивчення стану неспецифічної резистентності організму у хворих з переломами нижньої щелепи на різних етапах лікування.

МЕТОДИКА

Обстежено 33 хворих з переломами нижньої щелепи у віці від 17 до 49 років. Контрольну групу склали 18 практично здорових людей того ж віку.

Залежно від проведеного лікування хворих було розподілено на такі групи: I група - 17 пацієнтів, яким застосовували алюмінієві двощелепні шини з зачіпними петлями та міжщелепною тягою; II група - 16 пацієнтів, яких лікували сталевими двощелепними шинами. Медикаментозні та фізіотерапевтичні методи лікування в обох групах були однаковими.

Обстеження хворих проводили під час госпіталізації, на 3,7 і 14-ту добу лікування та перед закінченням стаціонарного етапу лікування.

Для вивчення стану місцевої неспецифічної резистентності визначали кількість нейтрофільних лейкоцитів, які мігрували крізь слизову оболонку ротової порожнини, за методом Дишлового [5] та вміст у цих клітинах катіонних білків за методом Пігаревського [7]. Стан загальної неспецифічної резистентності організму досліджували за допомогою визначення фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові за методом Чернушенко і Когосової [1].

Одержані результати було оброблено варіаційно-статистичним методом за І.Ойвіним [2], вірогідність різниці показників визначали за критерієм t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При обстеженні хворих обох груп виявлено, що під час госпіталізації у них було вірогідно підвищеним число нейтрофільних лейкоцитів, які емігрували крізь слизову оболонку щоки (рис. 1). Впродовж лікування значення цього показника вірогідно збільшувалося в обох групах. Однак у хворих I групи число клітин, що емігрували, було в 1,5 раза більшим, ніж у хворих II групи, на 3, 7 і 14-ту добу лікування ($P<0,001$). По закінченні стаціонарного лікування у I групі цей показник залишився підвищеним, а в II групі – нормалізувався і не відрізнявся від значень у здорових осіб.

При визначенні вмісту катіонних білків у нейтрофільних лейкоцитах, які емігрували через слизову оболонку щоки, спостерігали вірогідне підвищення цього показника в обох групах хворих під час госпіталізації (рис. 2).

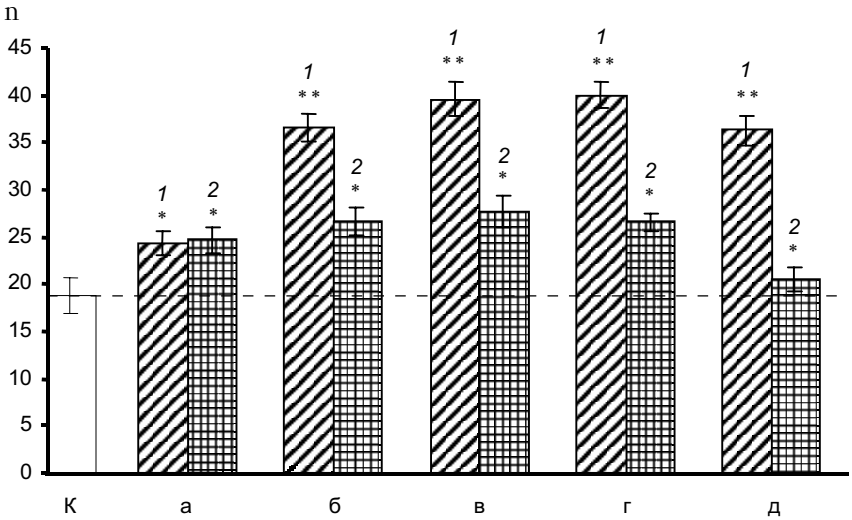


Рис. 1. Кількість нейтрофільних лейкоцитів, що емігрували через слизову оболонку ротової порожнини у хворих I та II груп (1 і 2 відповідно) з переломами нижньої щелепи в динаміці лікування (в одному полі зору): К - контроль, а - при госпіталізації, б - на 3-тю добу, в - на 7-му добу, г - на 14-ту добу, д - після лікування.
* $P < 0,05$, ** $P < 0,001$ порівняно з контролем.

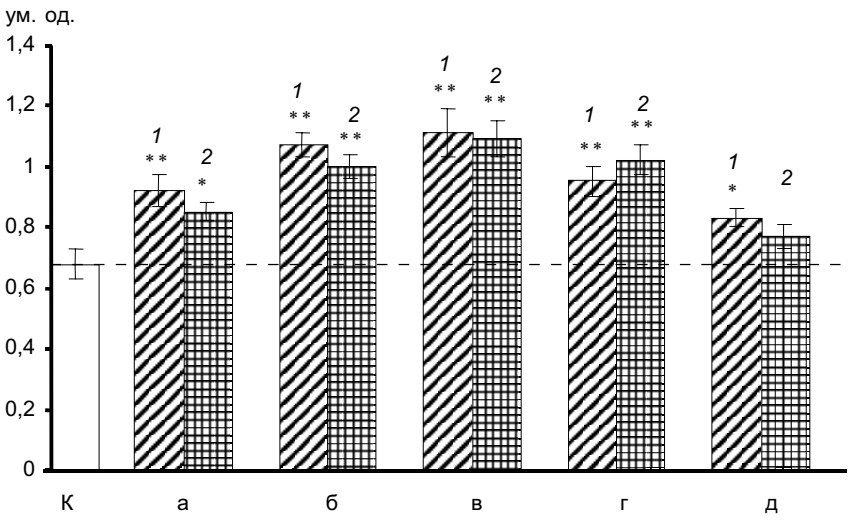


Рис. 2.Вміст катіонних білків (середній цитохімічний коефіцієнт) у нейтрофільних лейкоцитах, які емігрували через слизову оболонку щоки. Умовні позначення ті ж самі, що і на рис. 1.

виявлено, що певне співвідношення кількості нейтрофільних лейкоцитів, які емігрували крізь слизову оболонку щоки, та вмісту в них катіонних білків може свідчити про зниження загальної неспецифічної резистентності організму. Виходячи з цього, було запропоновано вираховувати коефіцієнт інтенсивності місцевого імунітету (К) за формулою:

$$К = \frac{А}{Б},$$

де А – середній цитохімічний коефіцієнт вмісту катіонних білків у нейтро-

Протягом лікування ці показники залишалися вірогідно підвищеними і нормалізувалися лише у хворих II групи перед закінченням стаціонарного лікування.

Показники фагоцитарної активності лейкоцитів периферичної крові свідчили, що всі хворі під час госпіталізації мали нормальний рівень неспецифічної резистентності організму (рис. 3). На 7-му та 14-ту добу лікування ці показники в обох групах вірогідно не відрізнялися від норми. Проте після закінчення стаціонарного лікування у хворих I групи спостерігали вірогідне зниження показників.

При зіставленні показників місцевої та загальної неспецифічної резистентності організму було

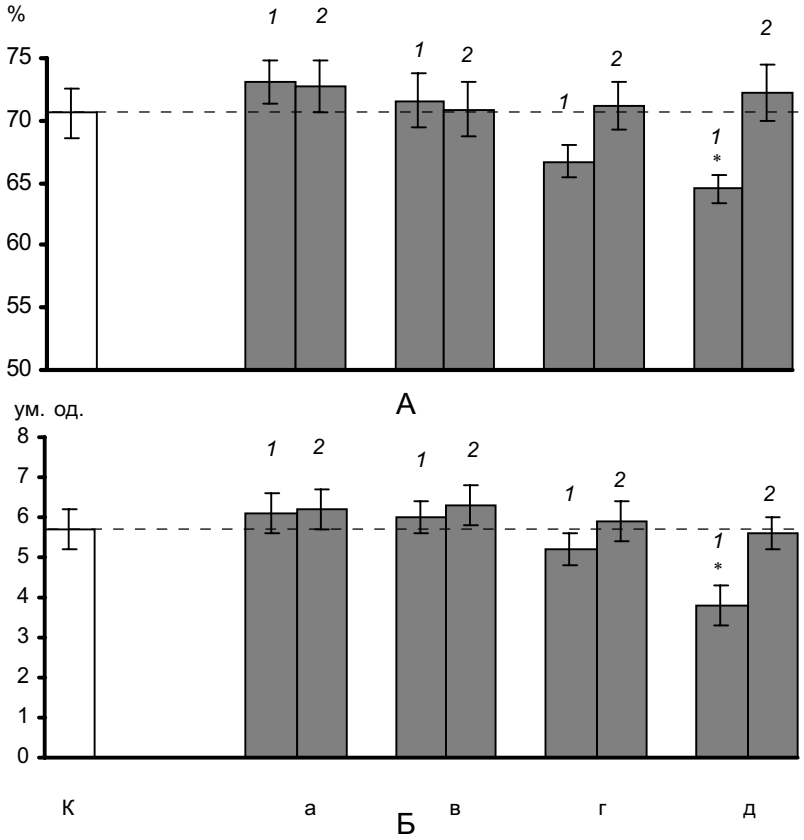


Рис. 3. Фагоцитарна активність лейкоцитів (А) та індекс фагоцитозу (Б) крові хворих з переломами нижньої щелепи в динаміці лікування. Умовні позначення ті ж самі, що і на рис. 1.

фільних лейкоцитах, (ум. од.), Б – число лейкоцитів, які емігрували крізь слизову оболонку ротової порожнини (при світловій мікроскопії х1000, підрахунок в одному полі зору).

Встановлено, що К = 0,04 і більше відповідає нормальному рівню місцевої неспецифічної резистентності, К від 0,03 до 0,04 - помірному його зниженню, при показниках від 0,02 до 0,03 – низькому рівню, а при К менше 0,02 – спостерігається низький рівень загальної неспецифічної резистентності.

Проведені дослідження дозволили встановити, що при використанні алюмінієвих шин для лікування переломів нижньої щелепи у кінці строку стаціонарного лікування спостерігається зниження рівня загальної неспецифічної резистентності хворих, що може свідчити про виснаження системи імунітету внаслідок більш інтенсивної запальної реакції у цій групі хворих. Дійсно, високі показники міграції та функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів у ротовій порожнині цієї групи хворих відображають більшу інтенсивність запального процесу. Це може бути пов'язано з погіршенням гігієни ротової порожнини у цих хворих, оскільки алюмінієві шини гірше очищуються.

Слід зауважити, що у 5 (29,5%) хворих цієї групи спостерігалося ускладнення загоєння перелому, а саме гнійне запалення кісткової рани,посттравматичний остеомієліт, уповільнення консолідації відламків. Натомість серед хворих II групи ускладнення були лише у 1 хворого (6,3 %) при самовільному навмисному зрушенні шини.

У пацієнтів зі сталевими шинами не спостерігали виснаження системи неспецифічної резистентності, а також інтенсифікації запальної реакції, оскільки показники міграції та функціональної активності нейтрофільних лейкоцитів у кінці лікування нормалізувалися до рівня здорових осіб.

Одержані результати дозволяють рекомендувати для лікування хворих з переломами нижньої щелепи сталеві шини, використання яких не має патологічного впливу на стан загальної і місцевої неспецифічної резистентності організму та меншою мірою викликає розвиток посттравматичних запальних ускладнень.

Використання запропонованих методів дослідження загальної і місцевої неспецифічної резистентності організму може бути застосовано у таких хворих для контролю перебігу репаративного процесу, виявлення загрози розвитку ускладнень і призначення патогенетичної терапії. Визначення коефіцієнту інтенсивності місцевого імунітету може бути пропоновано як доступний неінвазивний метод швидкої оцінки стану імунітету, в тому числі системи неспецифічної резистентності, та адекватної функції цієї системи у відповідь на наявні патологічні зрушення.

A.A.Timofeev, E.V.Gorobets, A.G.Portnychenko, K.V.Rozova, M.M.Seredenko, V.I. Portnichenko, Jezzini Adnan Abbas

CHANGES IN POST-TRAUMATIC LOCUS HOST DEFENSE IN PATIENTS DURING CONSERVATIVE TREATMENT

Clinical investigation have been done in adult patients with broken mandible during 3 weeks of conservative treatment with aluminum splints (1st group, n=17) or steel splints (2nd group, n=16) in comparison with health adults (control group, n=18). The neutrophil emigration into alterative locus and their degranulation as well as phagocytic activity of peripheral blood neutrophils were tested. It was found that aluminum splint application caused the intensive inflammation and then the depression of local host defense reactions. Treatment with steel splints did not lead to neutrophil function depletion or to hyper-intensification of inflammatory reaction in patients. The increased values of neutrophil reactions were normalized in this group at the final period of the treatment. The examined trial ensures our accurate method in treatment of patients with broken mandible. The determination of local host defense state may be proposed as preferable simple express-method of evaluation of immune status, treatment efficiency and prognosis in these patients.

A.A. Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine; Shupyk Kiev Medical Academy of Post-graduation Education

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. – Л.,1964 .- С. 152.
2. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований. // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1960. - № 4. - С.76-85.
3. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. – М.:Медицина, 1978. - 128 с.
4. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. - 1. – К.: Червона Рута-Турс, 1997. - 354 с.
5. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. - 2. - К.: Червона Рута-Турс, 1998. - 347 с.
6. Тимофеев А.А., Коваленко В.В. Неогнестрельные переломы нижней челюсти, лечение и профилактика осложнений у военнослужащих // Метод. указания для военных врачей-стоматологов. - К., 1998. - 11 с.
7. Чернушенко В.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. - К., Здоров'я, 1973. - 160 с.

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

Київ. мед. академія післядиплом. освіти ім.П.Л.Шупика

Матеріал надійшов до редакції 17.04.2001

УДК 612.112.95:91

Н. В. Луніна, В. В. Степаненко, С. Б. Коваль, О. О. Гончар

Функціональний стан моноцитів і деякі механізми його регуляції при розвитку стрес-реакції

В модельных исследованиях на лабораторных животных, воспроизводя экспериментальную селективную миелодепрессию, установлено, что при реализации в организме неспецифического стресс-синдрома, в результате иммобилизации, в циркулирующих нейтрофилах происходят реактивные изменения лизосомального аппарата определяющие увеличение в сыворотке крови активности некоторых их лизосомальных ферментов, что непосредственно может оказывать влияние на ряд показателей функциональной активности моноцитов крови.

ВСТУП

Вивченню реактивних функціональних змін моноцитів крові, як складової частини системи мононуклеарних фагоцитів, нині приділяється певне значення [4]. Саме у процесах запалення та регенерації, у неспецифічному протиінфекційному захисті, у специфічному клітинному імунітеті, реакції цієї системи можуть набувати загального характеру, а її структурні елементи нарівні з регуляторними функціями здатні безпосередньо реалізовувати ефекторні відповіді [20, 26]. Система мононуклеарних фагоцитів, один з важливих факторів неспецифічної резистентності організму, бере участь також у реакціях гомеостазу при розвитку стрес-синдрому як однієї зі стадій загально-адаптаційного процесу [9, 20, 21, 24]. Але біологічні механізми ініціації цієї системи в організмі не досконало вивчені, а дані доступної нам літератури неоднозначні або суперечливі [20, 27]. Так, встановлено, що поряд з дією гормонів на активність моноцитів [18] деякий вплив можуть здійснювати нейтрофіли [1]. Останні у зв'язку зі з'ясованою функцією нейтрофілів у численних фізіологічних реакціях і патологічних процесах відносяться до універсальних ланок, які забезпечують гомеостаз організму людини та теплокровних тварин [7, 23, 28]. Особливе значення це набуває при розвитку в організмі стрес-синдрому, коли циркулюючі у крові нейтрофіли залучаються до генералізованих каскадних гуморальних реакцій, спрямованих на підтримування відповідності реалогічних властивостей крові [3, 11], та можуть розглядатися як одна зі стреслімітуючих систем організму [6].

Враховуючи вище відзначені факти, метою нашої роботи було вивчення деяких особливостей впливу циркулюючих нейтрофілів на функціональний стан моноцитів крові при розвитку в організмі тварин неспецифічного стрес-синдрому.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на 95 безпорідних кролях обох статей масою 2,5 - 3 кг, яких утримували за умов віварію при 18 – 22 ° С і на звичайному раціоні харчування. При експериментах дотримувалися "Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин".

Кролів було поділені на дві групи. У тварин I контрольної групи відтворювали

© Н. В. Луніна, В. В. Степаненко, С. Б. Коваль, О. О. Гончар

розвиток неспецифічного стрес-синдрому іммобілізацією кролів у положенні на спині протягом 12 год [10]. Тварини II дослідної групи таку іммобілізацію проводили на фоні депресії гранулоцитопоезу.

Пригнічення гранулоцитопоезу здійснювали пероральним введенням мієлосану [12] (АО "Октябрь" Санкт-Петербург) у дозі 10 мг/добу протягом 5 - 7 діб до зменшення абсолютної кількості нейтрофілів у периферичній крові на 45 - 50%.

У кролів обох груп вивчали стан моноцитів крові та циркулюючих нейтрофілів. Моноцити з крові виділяли за допомогою центрифугування у градієнті щільності триомбраст - фікол з наступним використанням здатності моноцитів до адгезії до скла [14].

У моноцитах ідентифікували цитоплазматичну РНК з розрахунком середнього цитохімічного коефіцієнту [2], а також проводили модифікований інтегральний НСТ-тест з наступним визначенням його показників: відсоток функціонально активних клітин, коефіцієнт функціональної активності, відносний коефіцієнт функціональної активності, відсоток фагоцитуючих клітин і коефіцієнт активності фагоцитозу [19].

Обчислювали абсолютну кількість нейтрофілів загальноприйнятим методом. У нейтрофілах візуалізували первинні лізосоми та реакції лізосомального апарату [16], а також ступінь та індекс дегрануляції [5]. Одночасно у сироватці крові тварин обох груп визначали активність кислої фосфатази [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили методом прямих різниць [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведеного дослідження свідчать, що у кролів I групи при 12-годинній іммобілізації відбувалися зміни моноцитів крові. Так, підвищувалися показники НСТ-тесту, сягаючи найбільших значень на четверту добу. На чотирнадцяту добу експерименту показники не відрізнялися від вихідних значень (рис.1). Як відомо, НСТ-тест характеризує активність оксидаз фагосом, дегідрогеназ мітохондрій, гліколізу та пентозофосфатного циклу, що відображає функціональний стан моноцитів [19].

Після іммобілізації протягом двох діб наявність цитоплазматичної РНК у моноцитах була нижчою порівняно з вихідними значеннями, а, починаючи з третьої доби, наявність цитоплазматичної РНК була більшою, ніж у доіммобілізаційний період. На чотирнадцяту добу дослідження рівень цитоплазматичної РНК був аналогічним, як і до іммобілізації (табл.1).

Така динаміка цитоплазматичної РНК є типовою для постстресорного стану організму й співвідноситься з катаболічною та анаболічною фазою формування "адаптаційного сліду" [13]. Тобто, реалізація в організмі стрес-синдрому внаслідок 12-годинної іммобілізації [10] зумовлює зміни метаболізму цитоплазматичної РНК моноцитів крові.

Одночасно у I групі кролів 12-годинна іммобілізація призводила до розвитку нейтрофільозу з максимумом на четверту добу після стресової дії (рис.2). Лише на шістнадцяту добу кількість нейтрофілів у периферичній крові була такою ж, як і до іммобілізації.

При неспецифічному стрес-синдромі, викликаному іммобілізацією, нейтрофільоз зумовлюється надходженням кісткомозкового резерву нейтрофілів у перші чотири доби та активізацією надалі процесів гранулоцитопоезу [10].

У кролів I групи розвиток нейтрофільозу супроводжувався зміною функціонального стану лізосомального апарату нейтрофілів. Так, у постіммобілізаційний період спостерігалося зменшення кількості первинних лізосом у нейтрофілах, про що також свідчать і показники ступеня та індексу дегрануляції. Найбільших значень вони сягали на четверту добу постіммобілізаційного періоду. У периферичній крові значно збільшилася абсолютна кількість дегранульованих нейтрофілів. На чотирнадцяту добу досліду вказані показники не відрізнялися від вихідних значень (див. рис.2).

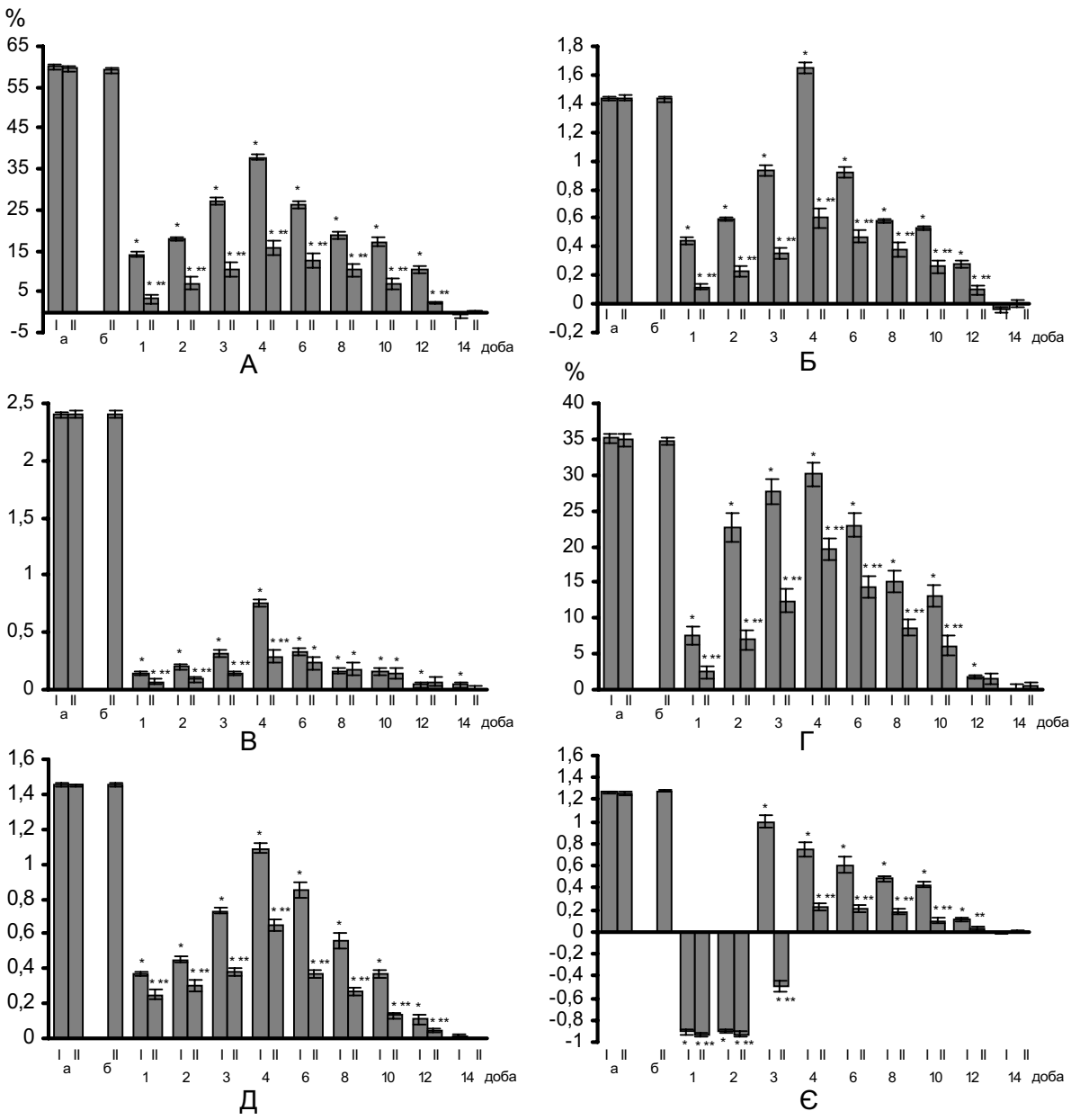


Рис. 1. Зміна показників функціонального стану моноцитів: А – відсоток функціонально активних клітин; Б – коефіцієнт функціональної активності; В – відносний коефіцієнт функціональної активності; Г – відсоток фагоцитуючих клітин; Д – коефіцієнт активності фагоцитозу; Є – РНК, середній цитохімічний коефіцієнт. Контрольна група тварин – I та дослідна група тварин – II. З 1-ї по 14-ту добу іммобілізації показано приріст значень показників до вихідного стану (а) та стану після введення мієлосану (б).
* вірогідність різниць показників порівняно з вихідними значеннями; ** вірогідність різниць показників між групами.

У кролів I групи, поряд з реакціями моноцитів крові та циркулюючих нейтрофілів у сироватці крові, значно підвищувалася активність кислої фосфатази (див. рис.2). Це спостерігалося одночасно зі змінами лісозомального апарату нейтрофілів на фоні нейт-

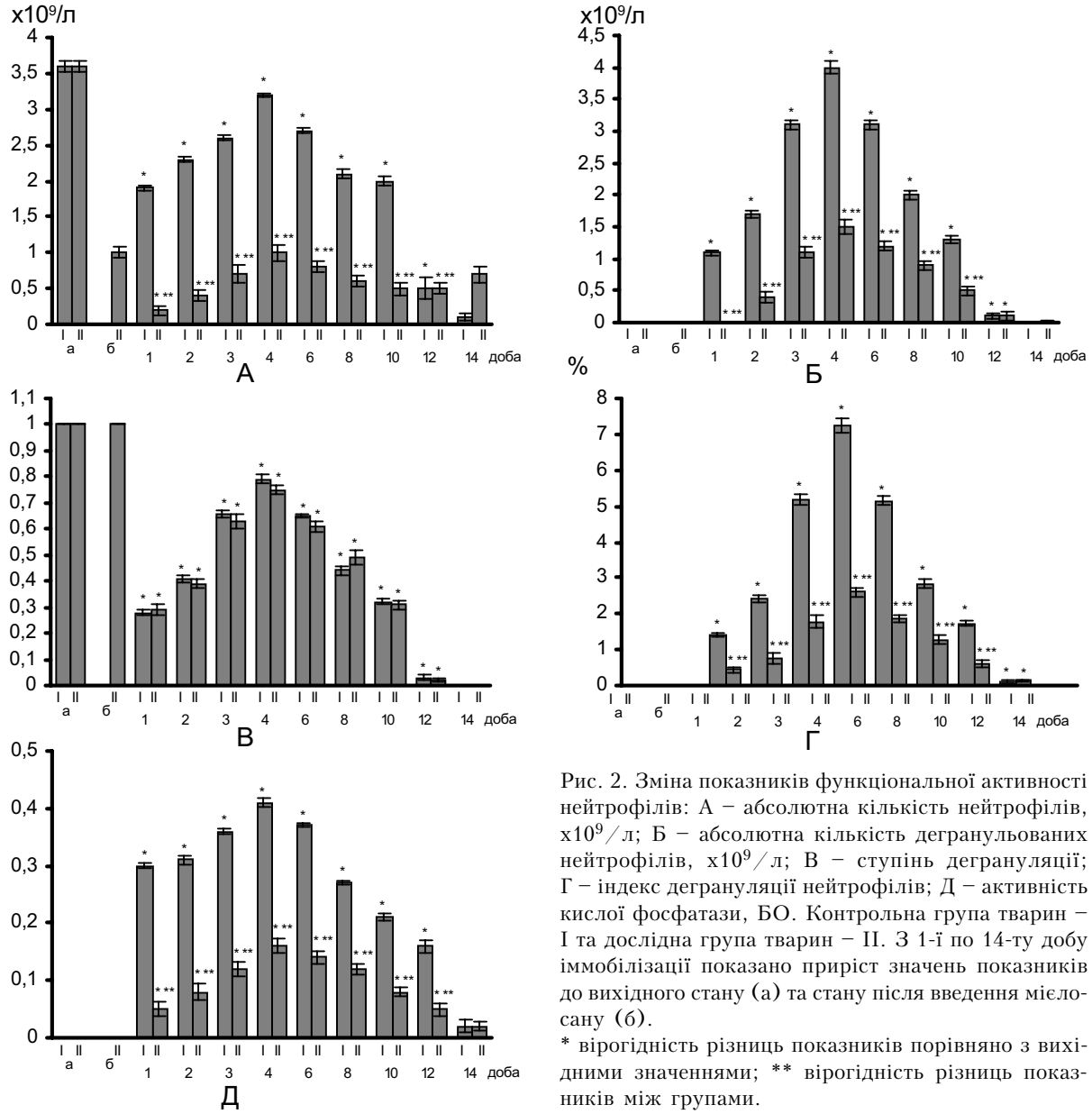


Рис. 2. Зміна показників функціональної активності нейтрофілів: А – абсолютна кількість нейтрофілів, $x10^9/л$; Б – абсолютна кількість дегранульованих нейтрофілів, $x10^9/л$; В – ступінь дегрануляції; Г – індекс дегрануляції нейтрофілів; Д – активність кислої фосфатази, БО. Контрольна група тварин – I та дослідна група тварин – II. З 1-ї по 14-ту добу іммобілізації показано приріст значень показників до вихідного стану (а) та стану після введення мієлосану (б).

* вірогідність різниць показників порівняно з вихідними значеннями; ** вірогідність різниць показників між групами.

рофільозу. Але зміни активності у сироватці крові кислої фосфатази, як маркерного ферменту лізосом, можуть характеризувати лізосомальні реакції клітин різних тканин організму [17]. Тому було застосовано мієлосан як специфічний засіб мієлодепресивної дії, що дозволяє вибірково зменшувати у циркуляції кількість нейтрофілів [12].

Так, у кролів II групи, яким іммобілізацію проводили на фоні пригнічення гранулоцитопоезу, було встановлено, що у циркуляції значно зменшена абсолютна кількість нейтрофілів порівняно з аналогічними результатами у динаміці спостережень за тваринами I групи (див. рис.2). Абсолютна кількість нейтрофілів не відновлювалася протягом усіх шістнадцяти діб досліджень після проведеної іммобілізації. При цьому у нейтрофілах крові відбуваються зміни їх лізосомального апарату, які характеризуються відповідними по-

казниками дегрануляційної реакції (див. рис.2). Остання має саме такий напрям, як і у тварин I групи. Поряд з цими реактивними змінами циркулюючих нейтрофілів у сироватці крові кролів II групи спостерігається підвищення активності кислої фосфатази (див. рис.2). Але у даному випадку рівень ферментемії цього маркерного лізосомального ферменту значно нижчий, ніж у I групі тварин, де не була застосована експериментальна мієлодепресія. Таким чином, підвищення активності кислої фосфатази у сироватці крові кролів при розвитку в їхньому організмі неспецифічного стрес-синдрому, може залежати від прояву лізосомальних реакцій і кількості саме таких нейтрофілів у циркуляторному руслі. Отже, це ще раз доводить можливість участі нейтрофілів крові у загально-адаптаційних генералізованих гуморальних реакціях на рівні цілісного організму [11, 3, 7].

Крім того, нами встановлено, що у тварин II групи на фоні зниження нейтрофільозу у моноцитах крові відбуваються зміни, які кількісно відрізняються від таких у кролів I групи (див. табл.1). Так, показники НСТ-тесту у моноцитах тварин II групи є нижчими, а зниження наявності цитоплазматичної РНК у моноцитах їх крові було більш довготривалим. Тобто наші результати свідчать про можливість, у певних випадках, впливу циркулюючих нейтрофілів на показники функціональної активності моноцитів крові. А саме, при реалізації в організмі тварин неспецифічного стрес-синдрому, на фоні нейтрофільозу у циркулюючих нейтрофілах виникають реактивні зміни їх лісозомального апарату, що безпосередньо визначає рівень ферментемії деяких лізосомальних ензимів, які можуть впливати на стан моноцитів крові. Ці факти, мабуть, набувають певного біологічного значення, бо поряд з можливістю клітин системи мононуклеарних фагоцитів вплинути на функції нейтрофілів [22, 25], з'ясовано також наявність в організмі оберненого зв'язку.

Таким чином, при розвитку у цілісному організмі неспецифічного стрес-синдрому, на фоні нейтрофільозу, циркулюючі нейтрофіли здатні чинити дію як на плазменну ланку гемостазу [3, 7], безпосередньо активуючи фактор Хагемана [11], так і впливати на активність моноцитів у крові, які є структурно-функціональною частиною всієї системи мононуклеарних фагоцитів [20].

N.V. Lunina, V.V.Stepanenko, S.B.Koval, O.A.Gonchar

FUNCTIONAL CONDITION OF MONOCYTES AND SOME MECHANISMS OF ITS REGULATION BY THE DEVELOPMENT OF STRESS-REACTION

In model researches on laboratory animals, reproducing experimental selective mielodepresion, is established, that at a realization in an organism of a unspecific stress-syndrome, in an outcome immobilization, in circulatting neutrofiles the jet changes lysosomal of the vehicle determining increase in whey of activity some them lysosomal enzymes happen, that immediately can render influence to a series of parameters of functional activity monocytes of blood.

T.G.Shevchenko State pedagogical university Ministry of Public Education of Ukraine, Lugansk;

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

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адаменко Г.П. Метод оценки взаимодействия нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов крови в смешанной культуре клеток // Клин. лаб..диагностика. - 1993. - № 4. - С. 53-55.
2. Бутенко З.А., Глузман Д.Ф., Зак К.П. и др. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. - К.:Наук. думка, 1974. - С. 7-17.
3. Вовк С.В., Луніна Н.В., Добровольська В.Є. та ін. Деякі аспекти впливу адренорецепторів на лізосоми нейтрофільних гранулоцитів за умов формування адаптаційного синдрому // Фізіол.журн. - 1996. - 42, № 1-2. - С.83-90.
4. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. - К.: Наук. думка, 1998. – 317 с.
5. Вечников А.И. Основные приемы статистической обработки результатов наблюдений в области физиологии. - М.: Медицина, 1974. – 150 с.
6. Коваль С.Б. Реакция лизосомального аппарата циркулирующих нейтрофильных лейкоцитов и

изменение активности ангиотензин-конвертирующего фермента в сыворотке крови рожениц при физиологических и осложненных родах // Медико-социал. проблемы семьи. - 1999. - 4, № 1. - С.18-23.
7. Коваль С.Б., Луніна Н.В., Середенко М.М. Синдром дегрануляції нейтрофільних лейкоцитів // Буковин. мед. .вісник. - 2000. - 4, № 1. - С.179-187.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. / Под.ред. Меньшова В.В. - М.: Медицина, 1987. – 368 с.
9. Луговая С.А. Структура и функции моноцитов // Клин. лаб. диагностика. - 1997. - № 9. - С.10-16.
10. Лунина Н.В. Абакумова Л.В. Возрастные особенности реакции лизосомального аппарата нейтрофильных лейкоцитов периферической крови кроликов на действие иммобилизации // Физиол.журн. - 1991. - 37, № 2. - С.60-65.
11. Лунина Н.В., Коваль С.Б. Влияние лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов на синтез простагландинов // Вопр.мед.химии.- 1983. - 29, № 1. - С.23-26.
12. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1987. - 2. - С.446-447.
13. Меерсон Ф.З. Постстрессорная активизация синтеза нуклеиновых кислот и белков и ее роль в адаптационных реакциях организма // Патол.физиология и эксперим.терапия. - 1982. - № 5. - С.3-14.
14. Михеенко Т.В. Два метода получения обогащенной популяции моноцитов периферической крови // Лаб. дело. - 1987. - №10.-С. 763-766.
15. Монцевичюте - Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистическое методы в медицинской исследовательской работе //Патол. физиология и эксперим.терапия. - 1964. - № 4. - С.71-78.
16. Пигаревский В.Е. Зернистые лейкоциты и их свойства. - М.: Наука, 1978. – 127 с.
17. Середенко М.М., Антонова І.І., Коваль С.Б. Стан лізосомального апарату деяких тканин організму за умов гіпоксії, викликаної крововтратою // Фізіол.журн. - 1992. - 38, №6. - С.20-25.
18. Торубатова Н.А., Барышников А.Ю., Мамбетова А.Н. Антигенные детерминаторы мембран и функция моноцитов. // Гематология и трансфузиология. - 1988. - 33, №5. - С.34-38.
19. Филев Л.В. Особенности функциональной активности моноцитов при остром вирусном гепатите //Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1985. - №8. - С.61-65.
20. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. - М.: Медицина, 1984. – 272 с.
21. Яворковский Л.И. Система мононуклеарных фагоцитов и ее злокачественные заболевания. - Рига: Зинатие, 1987. – 183 с.
22. Apte R.N., Heller E., Hertogs C.F. et al. Macrophages as regulators of granulopoesis // Macrophages and lymphocytes. – 1980.- Pt.A. – P.433-439.
23. Baggiolini M., Deward B. The neutrophil // Int. Archs Allergy appl. Immunol .- 1985. – 76, N1. – P.13-20.
24. Ferreira S.H. Are macrophages the body's alarm cells? // Agents and Actions. – 1980. – 10, N3. – P.229-230.
25. Gordon L.I., Douglas S.D., Kay N.E. et al. Modulation of neutrophil function by lysosome, a macrophage secretory product. – In.: International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatour Disoerdes, 7th. – Cardiff. – 1980. – P.76-83.
26. Nathan C.F. Murray H.W., Cohn Z.A. The macrophage as an effector cell // New Engl.J. Med. – 1980. – 303, N11. – P.622-626.
27. Ross D., Reiss M., Balm A.I.M. et al. A metabolic comparison between human blood monocytes and neutrophils // Macrophages and lymphocytes. – 1980. – Pt.A. – P.29-36.
28. Whelan C.J. Is granulocyte or endothelial cell activator responsible for the initiation of granulocyte recruitment during acute inflammation (Rewiew) // Agents & Actions. – 1992. – 37, N3-4. – P.319-324.

Луган. пед. ун-т ім. Т.Г.Шевченка М-ва освіти України;

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

Матеріал надійшов до редакції 11.01.2001

УДК 611.018.2:616.012.2

О.С.Коцарєв, С.В.Антонюк, О.А.Лихолат

Структурно-функціональні особливості аерогематичного бар'єра легень за умов інгаляційної дії низьких концентрацій солі свинцю

При проведении электронно-микроскопического исследования респираторного отдела легких виявлено, что в условиях воздействия низких концентраций солей свинца на начальных этапах происходит активация как внутриклеточных, так и внеклеточных процессов, обусловленных стрессовым влиянием на легкие и лежащих в основе неспецифического механизма действия свинца. Дальнейшее влияние тяжелого металла приводит к адаптации всех систем к новым условиям функционирования и является качественно новым состоянием. На поздних этапах вследствие накопления свинца в легких и его повреждающего действия развивается картина токсического альвеолита с последующей активацией коллагенообразования и развитием интерстициального фиброза.

ВСТУП

Високий вміст важких металів, насамперед в атмосферному повітрі - одна з актуальних проблем екології і причина збільшення легеневих хвороб. У природі серед великої кількості важких металів досить поширеним є свинець і його сполуки. Надходячи з навколишнього середовища в організм і накопичуючись в ньому, він може вступати у взаємодію з органічними сполуками, впливати на різні ферментні системи, ушкоджувати клітинні мембрани організму, що призводить до порушень його функціонального стану і спричиняє виникнення захворювань [2, 6, 8-12]. Найбільш вразливими до дії свинцю є легені, що пов'язано з сприятливими умовами для його проникнення в організм через дихальні шляхи (велика площа контакту, незначні хімічні перетворення тощо).

Останнім часом в літературі з'являються дані, які свідчать про вплив низьких (субпорогових) концентрацій різноманітних екопатогенних чинників на організм людини. Їх дія може спричинювати приховані функціональні, біохімічні, імунологічні та інші зміни з подальшим розвитком захворювання [7], що за умов технічного прогресу є особливо актуальним.

Метою нашої роботи було вивчення структурно-функціональних особливостей респіраторного відділу легень у разі короткочасної та тривалої інгаляційної дії низьких концентрацій солі свинцю.

МЕТОДИКА

Проведено електронно-мікроскопічне дослідження структурно-функціональних особливостей респіраторного відділу легень за інгаляційної дії низьких концентрацій (0,01%) розчину $Pb(CH_3COOH)_2$. Об'єктом дослідження були легені 80 білих щурів обох статей масою 150 - 200 г.

Тварини підлягали інгаляційній дії 0,01%-го аерозолю $Pb(CH_3COOH)_2$ протягом

© О.С.Коцарєв, С.В.Антонюк, О.А.Лихолат

1 год двічі на тиждень за допомогою ультразвукового інгалятора Thomex L2. Для вивчення динаміки розвитку патологічного процесу проведено гострий (I група – 20 тварин) і хронічний експерименти (II група – 20 тварин). Контрольну групу склали 40 тварин. Щурів I групи виводили з експерименту через тиждень (після 2 інгаляцій), а щурів II групи – через 2 міс з початку експерименту. Шматочки легень фіксували в 2,5% -му розчині глютарового альдегіду, проводили дофіксацію в 1%-му розчині чотириокису осмію на холоді. Об'єкти зневоднювали в етанолі зростаючої концентрації, а також в ацетоні і заливали в суміш епону та аралдиту за загальноприйнятою методикою [4]. Ультратонкі зрізи одержували на ультрамікротомах УМТП-6М і Reichert, контрастували їх цитратом свинцю за Рейнольдсом і вивчали в електронних мікроскопах ЕМ-100 та ПЕМ-100М.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження виявили значні зміни в аерогематичному бар'єрі легень за умов інгаляційної дії низьких концентрацій солі важкого металу, найбільш виражені при хронічному експерименті. У разі короткочасної дії солі свинцю виявлено незначні зміни аерогематичного бар'єра. В ендотеліальних клітинах та альвеолоцитах I типу відмічалася збільшена кількість мікропіноцитозних везикул, які щільно прилягали до апікальної та базальної частин клітин. Цитоплазматична мембрана ендотеліоцитів утворювала велику кількість бухтоподібних виступів. На вільній поверхні альвеолоцитів I типу виявлялася значна кількість мікровійок. Цитоплазма деяких клітин була просвітленою, утворювала вакуолі діаметром до 1 мкм, що свідчило про їх набряк. Внаслідок набряку ендотеліальних клітин спостерігалося звуження окремих капілярів. Інші капіляри були розширені, відмічалось їх повнокрів'я, стази. Альвеолоцити I типу утворювали вітрилоподібні виступи цитоплазматичної мембрани. Базальні мембрани в основному були без змін, лише в окремих зонах відбувалось їх потовщення, розрідження та нечіткість контурів. Інтерстицій міжальвеолярних перегородок був просвітленим, включав набряклі колагенові фібрили. Альвеолоцити II типу також знаходились у стані високого функціонального навантаження, про що свідчила велика кількість мітохондрій та осміофільних пластинчатих тілець (ОПТ) в їх цитоплазмі. ОПТ мали різну форму та величину, були відокремлені одинарною мембраною та являли собою електронно-щільний матеріал. Останній розміщувався концентричними або паралельними шарами переважно в апікальних частинах клітин, деякі з них виходили на альвеолярну поверхню за допомогою з'єднання мембрани ОПТ і цитоплазматичної мембрани.

При тривалій інгаляції в аерогематичному бар'єрі посилювалися дистрофічні та деструктивні процеси. В міжальвеолярних перегородках збільшувалися гемодинамічні порушення, посилювався внутрішньоклітинний, інтерстиціальний та внутрішньоальвеолярний набряк. Субендотеліальний набряк призводив до відшарування клітин і оголення базальних мембран. Окремі ендотеліоцити підлягали гіпертрофії (рис.1,а), що спричиняло різке звуження просвіту капілярів. В їх цитоплазмі поряд з великою кількістю мікропіноцитозних везикул (див.рис. 1,б) виявлялися численні мітохондрії, добре розвинута ендоплазматична сітка, гіпертрофований комплекс Гольджі.

Розвиток інтерстиціального та субепітеліального набряку внаслідок порушення мікроциркуляції спричинював дистрофічні і деструктивні зміни альвеолярного епітелію. В альвеолоцитах I типу підвищувалася прозорість цитоплазми, розвивався перинуклеарний набряк, утворювалися різні за величиною внутрішньоклітинні вакуолі. Клітини з вираженими дистрофічними змінами підлягали десквамації. Базальні мембрани розріджувались і потовщувалися (див.рис. 1,а), десквамація епітелію призводила до їх оголення на значній відстані.

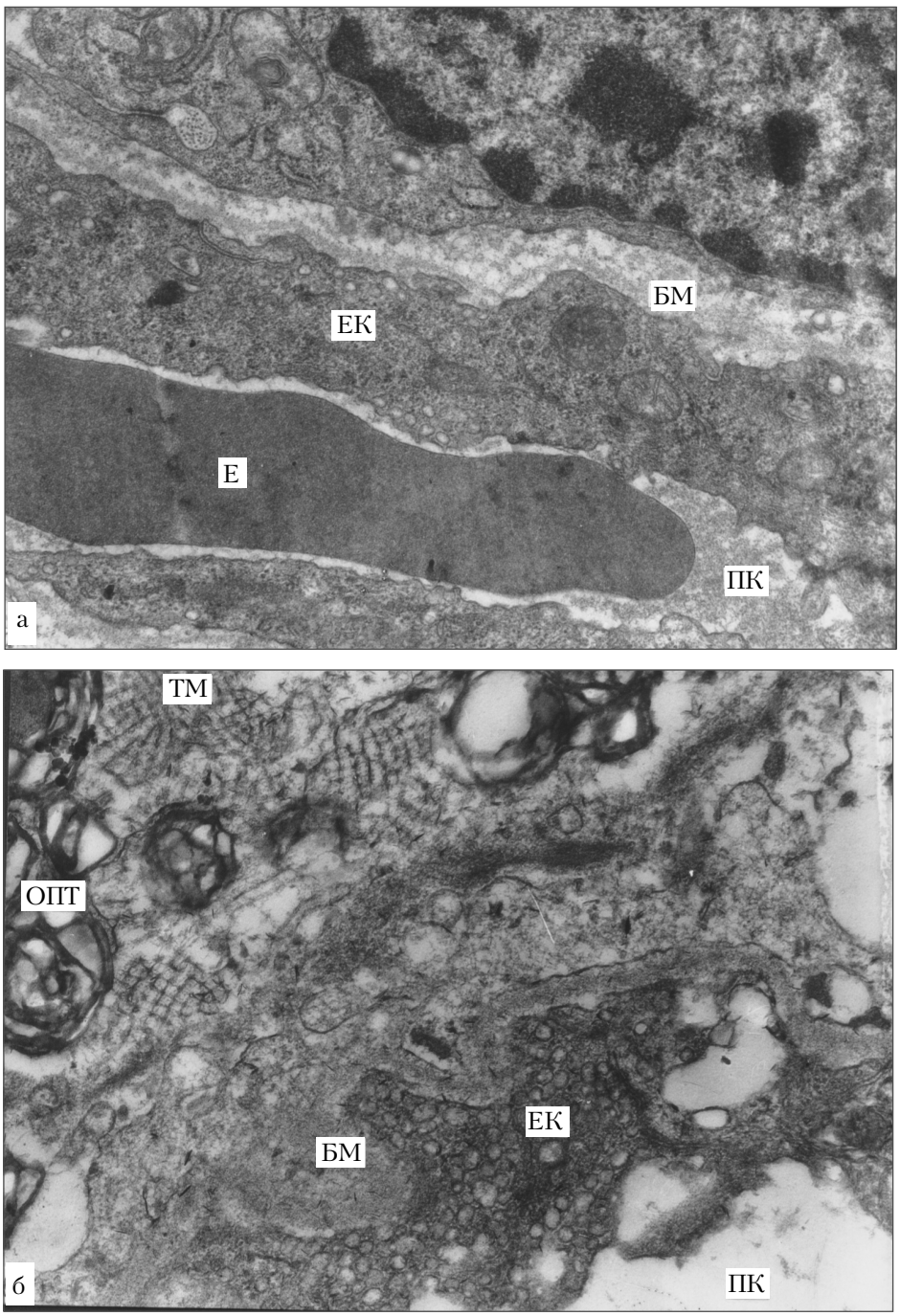


Рис. 1. Ультраструктурна характеристика аерогематичного бар'єра при інгаляційній дії низьких концентрацій солі свинцю: *а* – гіпертрофія ендотеліальних клітин (ЕК), повнокрів'я та звуження просвіту капіляра (ПК), розрідження базальної мембрани (БМ), Е – еритроцит, Я – ядро, АІ – альвеолоцит І типу, х20000; *б* – велика кількість мікропіноцитозних везикул у цитоплазмі ендотеліальних клітин, на альвеолярній поверхні осміофільних пластинчатих тілець, тубулярний мієлін (ТМ), х24000.

В альвеолоцитах II типу також розвивалися дистрофічно-деструктивні зміни. Цитоплазма ставала прозорою, мітохондрії перетворювались у вакуолі, ендоплазматична сітка розширювалася, концентричність структур ОПТ підлягала розволокненню та гомогенізації. Деструктивні зміни спричиняли появу альвеолярних клітин та їх структурних компонентів, в тому числі і ОПТ у просвіті альвеол. Зазначеним змінам підлягала лише незначна частина клітин. Це підтверджує дані деяких дослідників про те, що альвеолоцити II типу є найбільш резистентною популяцією клітин відносно дії різноманітних шкідливих чинників [3]. Переважна частина альвеолоцитів II типу мала ознаки функціональної гіпертрофії і вміщувала велику кількість осміофільних пластинчатих і мультивезикулярних тілець, різних за формою та величиною (рис. 2,а), що свідчило про активацію синтезу сурфактанта. Незважаючи на вищевказані зміни, кількість альвеолоцитів II типу в більшості альвеол залишалася незмінною, а в окремих місцях їх число збільшувалося внаслідок проліферації.

Відомо, що альвеолоцити II типу є клітинним компонентом сурфактантної системи легень і відповідають за синтез та секрецію сурфактанта [1, 3]. Велика кількість внутрішньоклітинних ОПТ і накопичення їх на альвеолярній поверхні як через вивільнення із десквамованих альвеолярних клітин, так і в результаті активної секреції, а також тубулярного мієліну, свідчить про активацію цієї системи, яка за нормальних умов забезпечує біомеханіку дихання [5].

В інтерстиції відмічалася збільшена кількість фібробластів з добре розвинутими ультраструктурною організацією та ендоплазматичною сіткою з системою канальців, лакун і цистерн, везикулярними структурами, розташованими по периферії клітин. Кількість колагенових волокон збільшувалась, у деяких місцях вони проростали стінку капілярів і врастали в їх просвіт, що призводило до обтурації та виключення ланки мікроциркуляторного русла з кровообігу.

На альвеолярній поверхні відмічався тонкий високоосміофільний шар (див.рис. 2,б), у просвіті альвеол знаходилося велике число тубулярного мієліну, ОПТ (див.рис. 1,б), десквамовані клітини альвеолярного епітелію, альвеолярні макрофаги зі значною кількістю мітохондрій, лізосом і фагосом. Останні вміщували уламки клітинних мембран і структури високоосміофільного гомогенізованого матеріалу, який нагадував будову ОПТ альвеолоцитів II типу, тубулярний мієлін. Частина макрофагів знаходилась у стані руйнування з вивільненням структурних компонентів клітин у просвіт альвеол.

Поряд з вищевказанами змінами розвивались і запальні процеси, які характеризувались інфільтрацією інтерстицію лімфоцитами, моноцитами, незначною кількістю плазматичних клітин і нейтрофільних лейкоцитів. Це спричинювало потовщення міжальвеолярних перегородок і посилення склеротичних процесів, а також розвиток інтерстиціального фіброзу (див.рис. 2,б).

Таким чином, короткочасна дія солі важкого металу низьких концентрацій призводить до активації внутрішньоклітинних і позаклітинних процесів, що може бути зумовлено більшою мірою стресовим впливом, аніж токсичною дією свинцю і є проявом своєрідної адаптаційної реакції легеневої тканини, неспецифічної за своїми механізмами. Тривала дія важкого металу як стресового чинника переводить адаптаційні реакції з фізіологічного рівня на новий, патологічний рівень, що має прояви поєднаних процесів деструкції, десквамації та компенсаторної гіпертрофії клітин аерогематичного бар'єра, а кумуляція свинцю та його пошкоджуюча токсична дія посилює патологічні зміни в респіраторному відділі з розвитком своєрідної пневмопатії у формі токсичного альвеоліту.

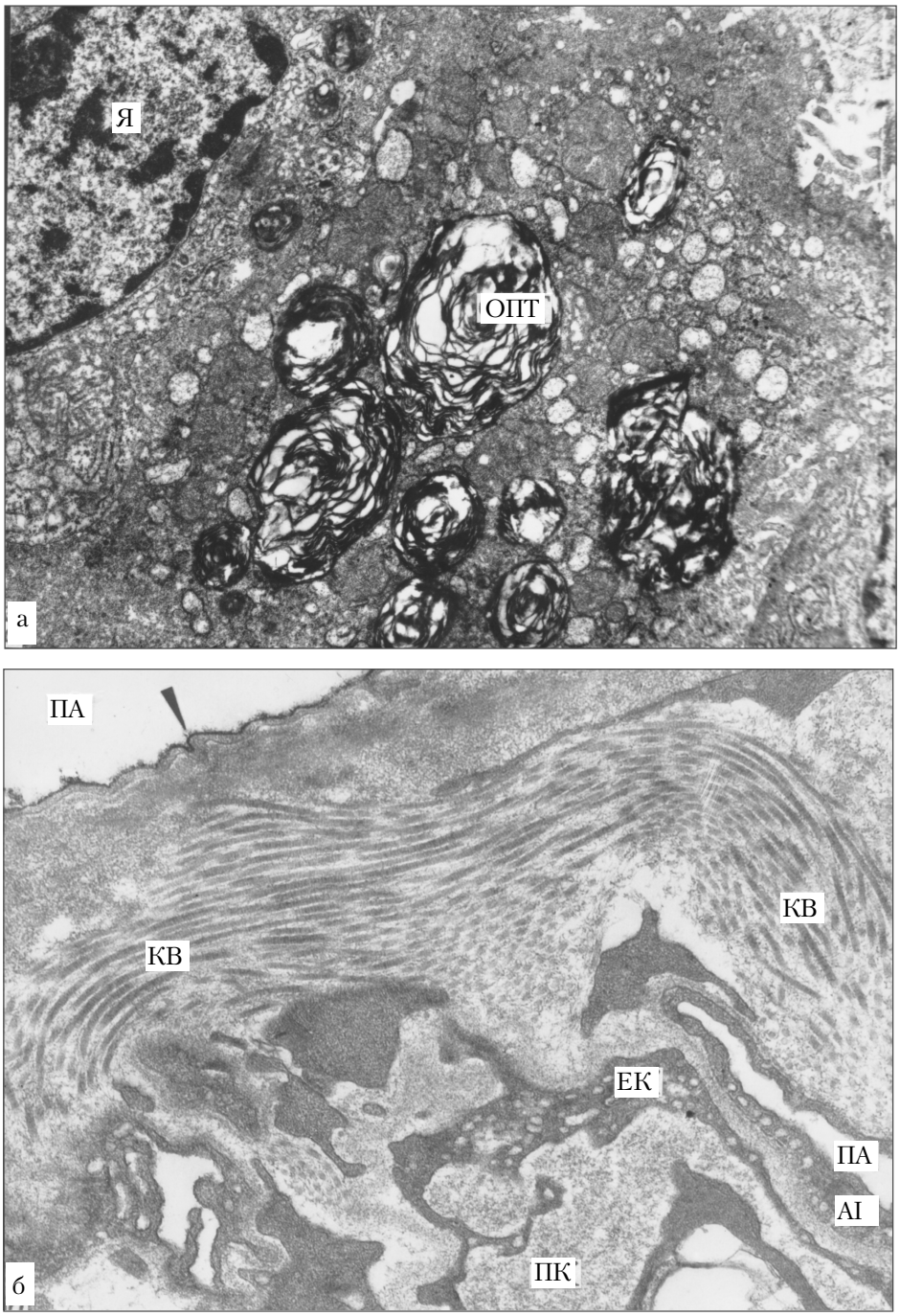


Рис. 2. Ультраструктурна характеристика аерогематичного бар'єра при інгаляційній дії низьких концентрацій солі свинцю: а – альвеолоцит II типу у стані високого функціонального навантаження з великою кількістю осміофільних пластинчатих тілець, Я – ядро, х15000; *б* – інтерстиціальний склероз, колагенові волокна (КВ), ПА – просвіт альвеоли, ПК – просвіт капіляра, відростки ендотеліальних клітин (ЕК) та альвеолоциту I типу (АІ), на альвеолярній поверхні високоосміофільний шар (\ ), х18000.

O.S.Kotsarev, S.V.Antonyuk, E.A.Lykholat

STRUCTURALLY FUNCTIONAL FEATURES OF AEROHEMATIC BARRIER IN CONDITIONS OF INHALATE ACTION OF LEAD SALT LOW CONCENTRATION

Under realization of electronmicroscopic investigation of respiratory department of lungs is shown, that in conditions of influence of low concentration of lead salts on the initial stages both intracellular, and ancellular processes caused stress influence on lungs and underlie the unspecific mechanism of lead action of lead had activated. The further influence of heavy metal results in adaptation of all systems to new conditions of functioning and is qualitatively new condition of a higher structurally functional level. On late stages accumulation of lead in lungs and its injuring action the picture of toxical alveolitis with the subsequent activation of collagen formation and development of interstitial fibrosis followed develops.

Dniepropetrovsk Municipal Multyprofile Clinical Hospital № 4;

Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Physical Inability, Dniepropetrovsk

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. – М.: Медицина, 1987. – 270 с.
2. Ершов Ю.А., Плетенева Т.В. Механизмы токсического действия неорганических соединений. – М.: Медицина, 1989. – 272 с.
3. Загорулько А., Биркун А., Новиков Н. Сурфактантная система легких и заместительная терапия. – Симферополь: Изд-во КМИ, 1995. – 74 с.
4. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
5. Кузнецова Т.Д. Возрастные особенности дыхания детей и подростков. – М.: Медицина, 1986. – 128 с.
6. Путов Н.В., Илькович М.М. Фиброзирующие альвеолиты. – Л.: Медицина, 1986. – 168 с.
7. Трахтенберг И.М., Колесников В.С. Современные экологогигиенические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей внешней среды. – В кн.: Актуальные вопросы профилактической медицины. – Рига, 1991. – С.15-19.
8. Трахтенберг И.М., Колесников В.С., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. – Минск: Навука і тэхніка, 1994. – 285 с.
9. Dobryszycka W., Owczarer H. Effects of Pb, Cu, Zn on rat's lactate dehydrogenase in vivo and in vitro // Arch. Toxicol. – 1981. – 48. – P. 21-27.
10. Fowler B.A., Taylor J.A., Oskarsson A. Compartmental binding of Pb in rat kidney mitochondria // Fed. Proc. – 1981. – 40. – P. 828-830.
11. Lycholat E.A., Antonyuk S.V., Kotsarev O.S. et al. Adaptive mechanism of respiratory depatment of lungs at chronic leaden pneumopathia. - In: Abstracts of the 9th Annual Meeting of SETAC-Europe (May 25-29, 1999). - Leipzig, 1999. - 2f/P004.
12. Tsuchia K. Lead // Handbook on the toxicology of metals / Ed. L. Friberg. – Elsevier, 1979. – P. 451-484.

Дніпропетров. міська багатопроф. Клін. лікарня № 4;

Укр. наук.-досл. ін-т мед.-соц. проблем інвалідності, Дніпропетровськ

Матеріал надійшов до редакції 4.10.1999

УДК 612.822 + 547.918

О.В. Костюченко, В.І. Гришковець, І.І. Коренюк

Особливості дії рослинних глікозидів на нейрони слимака

Исследовано влияние растительных тритерпеновых гликозидов на нейроны виноградной улитки. Обнаружено, что монодесмозидные гликозиды в концентрации $2 \cdot 10^{-3} - 10^{-4}$ моль/л, введенные в наружный раствор, вызывают устойчивую гиперполяризацию нейронов. Методом фиксации потенциала установлено, что данные вещества увеличивают амплитуду выходящего калиевого тока. Более низкие концентрации – $10^{-5} - 10^{-7}$ моль/л приводят либо к кратковременному обратимому угнетению импульсной активности, либо не оказывают влияния на фоновую активность нейронов. Действие гликозидов является неспецифическим и развивается в течение 1-2 мин. Высказано предположение, что влияние тритерпеновых гликозидов в высоких концентрациях связано с образованием неселективных пор в мембранах нейронов.

ВСТУП

Останнім часом з рослин виділено та синтезовано велику кількість нових хімічних речовин, які рекомендовані для клінічних випробувань. До таких речовин належать і тритерпенові глікозиди (ТТГ). За деякими даними [15] їм властивий широкий спектр біологічної дії – фібринолітичної, кардіотонічної, заспокійливої, протисклеротичної, протизапальної, псевдогормональної тощо. Для глікозидів видів рода Hedera нами була показана імуномодулююча активність [18]. Проте поряд з лікувальним ефектом, ці речовини мають цитотоксичну дію. Зокрема, ТТГ здатні виявляти гемолітичну [22], антимікробну [23] та протипухлинну дію [20]. Це означає, що при системному введенні вони можуть здійснювати певний вплив на нервову систему, як найбільш реактивну систему організму. Слід відзначити, що дія різноманітних похідних ТТГ на нервові клітини до цього часу не вивчена.

Метою нашої роботи було дослідити дію моно- та бісдесмозидних ТТГ на показники електричної активності нейронів виноградного слимака та визначити вплив даних глікозидів на сумарний калієвий струм.

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на нейронах центральної нервової системи виноградного слимака Helix pomatia. Ізольоване навкологлоткове кільце фіксували за нерви за допомогою вольфрамових голок на дні експериментальної протокової камери (об'єм 0,5 мл). Після механічного видалення зовнішньої оболонки, підглотковий ганглій обробляли ферментом Pronasa E (фірми "Sigma", США) протягом 45 хв і промивали зовнішнім розчином Рінгера, що містив (ммоль/л): NaCl - 100, KCl - 4, $CaCl_2$ - 10, $MgCl_2$ - 4, Hepes-NaOH - 10; pH 7,45. Для внутрішньоклітинного відведення біопотенціалів скляні мікроелектроди заповнювали 2,5 моль/л KCl і вони мали опір 10 – 30 МОм. Нейрони ППа1, ППа2, ППа7 і В7 ідентифікували за даними Коваля та Кононенка [17].

Для реєстрації струмів використовували метод фіксації потенціалу в режимі "ціла клітина" [14]. Нейрони були ізольовані за

© О.В. Костюченко, В.І. Гришковець, І.І. Коренюк

допомогою багаторазового перепускання правого парієтального та вісцерального ганглія через скляні піпетки (діаметр кінчика 0,5 – 1 мм). Мікроелектроди (опір 2 – 4 МОм) заповнювали розчином такого складу (ммоль/л): KCl - 120, $MgCl_2$ - 5, Hepes - 10, EGTA - 5; pH 7,4. У деяких експериментах у зовнішній розчин додавали 15 ммоль/л TEA-Cl.

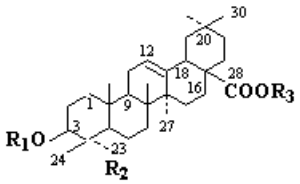
Аплікацію хімічних речовин виконували додаванням їх у реєстраційну камеру. Бісдесмозидні ТТГ розчиняли у зовнішньому розчині, а монодесмозидні, нерозчинні у воді сполуки, попередньо перетворювали в натрієву сіль при нагріванні з додаванням Na_2CO_3 та доводили зовнішнім розчином до потрібних концентрацій.

Всі електрофізіологічні експерименти були виконані при кімнатній температурі (19 – 24^{0}C).

Розподіл експериментальних результатів порівнювали з "нормальним" за критерієм Колмогорова - Смірнова (пакет програм Statistica 5,0; рівень значущості $P<0,05$). Порівняння результатів "до аплікації ТТГ" – "після аплікації ТТГ" проводили за допомогою U-критерію Манна-Уїтні (достовірність відмінностей середніх значень $P\leq0,05$).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було зареєстровано активність 27 нейронів ППа1, 21 – ППа2, 34 – ППа7, 14 – В7 та 12 неідентифікованих нейронів у правому парієтальному та вісцеральному гангліях. Використані в роботі ТТГ олеанолової кислоти (R_2=H) та хедерагенину (R_2=OH) були виділені з плюща кримського Hedera taurica Carr. (**1 – 3**, **7 – 11**, **15**, **16**) [1-5, 9, 10, 12], плюща колхідського Hedera cochica C. Koch. (**5**, **6**, **13**, **14**) [6, 11], а також із акантопанакса Зибольда Acantopanax sieboldianus Makino (**4**, **12**) [21], і мали таку хімічну структуру:



	R_1	R_2	R_3
1	$^{-}O_3S\rightarrow$	H	
2	Ara→	OH	H
3	Rha-(1→2)-Ara→	OH	H
4	Xyl-(1→3)-Rha-(1→2)-Ara→	OH	H
5	[Rha-(1→2)]-[Glc-(1→4)]-Ara→	H	H
6	[Rha-(1→2)]-[Glc-(1→4)]-Ara→	OH	H
7	Glc→	OH	H
8	Glc→Glc→	OH	H
9	GlcUa→	H	H
10	$H^{+}{}^{-}O_3S\rightarrow$	H	←Glc-(6←1)-Glc-(4←1)-Rha
11	Rha-(1→2)-Ara→	OH	←Glc-(6←1)-Glc-(4←1)-Rha
12	Xyl-(1→3)-Rha-(1→2)-Ara→	OH	←Glc-(6←1)-Glc-(4←1)-Rha
13	[Rha-(1→2)]-[Glc-(1→4)]-Ara→	H	←Glc-(6←1)-Glc-(4←1)-Rha
14	[Rha-(1→2)]-[Glc-(1→4)]-Ara→	OH	←Glc-(6←1)-Glc-(4←1)-Rha
15	Glc→	OH	←Glc-(6←1)-Glc
16	Glc→Glc→	OH	←Glc-(6←1)-Glc

Примітка: R_1, R_2 і R_3 – радикали аглікону.

З кожною речовиною (в концентрації від 10^{-7} до $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л) було проведено понад 15 експериментів на різних нейронах. Інкубація клітин з кожною концентрацією ТТГ проводилася протягом 3 хв. Цього часу було достатньо, щоб виник ефект гіперполяризації, якщо він проявлявся.

Дія ТТГ на показники електричної активності нейронів. Перфузія бісдесмозидних глікозидів (сполуки **10 – 16**) у концентраціях $10^{-3} – 10^{-2}$ моль/л, достатніх для отримання ефекту [13], не впливала на електричну активність досліджених нейронів.

Вплив монодесмозидних глікозидів (сполуки **1 – 9**) було вивчено в діапазоні концентрацій $10^{-7} – 2 \cdot 10^{-3}$ моль/л. Аплікація даних речовин виявляла виражену дію на фонову активність як ідентифікованих, так і неідентифікованих нейронів. Високі концентрації речовин ($10^{-3} – 10^{-4}$ моль/л) призводили до стійкої гіперполяризації нейронів, або викликали незворотні зміни в характері імпульсної активності після відмивання. При нижчих концентраціях ($10^{-5} – 10^{-7}$ моль/л) спостерігалася або короткочасна гіперполяризація з відновленням фонової активності нейронів, або змін у розвитку потенціалу дії (ПД) не відбувалося (рис. 1).

Як видно з рисунка, дія глікозиду **5** на нейрони ППа7 та ППа1 розвивалася протягом 70-80 с після початку перфузії. При відмиванні стандартним розчином Рінгера ефект ТТГ не зникав. На 30-й хвилині від початку відмивання у нейрона ППа7 спостерігалися піки (так звані аксодендритні ПД), які складали за амплітудою 13,0 мВ ± 1,5 мВ (рис. 1, *1*, *б*). Виходячи з даних Кононенка [16], що генерація ритмопровідної активності виникає в локусі, віддаленому від соми, тобто в аксодендритному дереві, а потім імпульси електротонічно поширюються до аксонного горбика, де відбувається генерація соматичних ПД, вірогідно, що зона виникнення потенціалів виявляється менш чутливою до впливу ТТГ, ніж сама соматична мембрана. Проте на 40-й хвилині від початку відмивання припинилася генерація і цих низькоамплітудних ПД. Вихідний рівень мембранного потенціалу (МП) нейрона дорівнював 68,0 мВ± ± 1,5 мВ, а при дії глікозиду протягом усього часу реєстрації змінився на 5 мВ ± 2 мВ у бік гіперполяризації і до фонового рівня не відновлювався.

Дещо відмінну дію виявив вплив глікозиду 5 на нейрон ППа1. Приблизно через 4,5 хв від початку заміни розчину, що містив ТТГ, на зовнішній розчин, нейрон відновив генерацію ПД, проте їх амплітуда була на 4,0 мВ ± 1,5 мВ нижчою за фонову й зменшилась у 1,5–2 рази кількість імпульсів у пачці. Через 30 хв від початку відмивання спостерігалося суттєве збільшення числа потенціалів у пачці (до 32 ± 3, фон 40 ± ±5) та частоти їх проходження в 2-2,5 рази порівняно з фо-

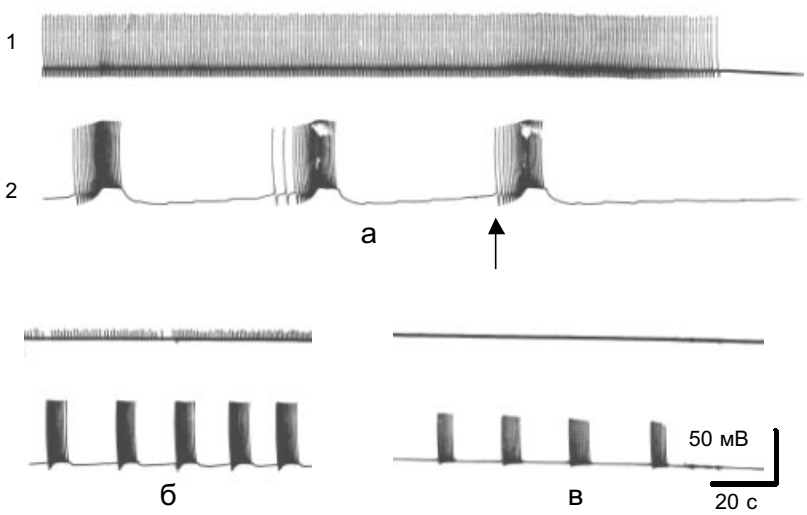


Рис. 1. Вплив глікозиду **5** у концентрації 10^{-3} моль/л на електричну мономодальну активність нейрона ППа7 та пачкову активність нейрона ППа1.
Одночасна реєстрація фонової активності нейронів ППа7 (*1*) і ППа1 (*2*); інтервал між записами ***а*** і ***б*** – 30 хв, ***б*** і ***в*** – 10 хв. Стрілка вказує початок перфузії речовини.

ном (див. рис. 1, *2, б, в*). Але незважаючи на всі відновлювальні процеси відбулося повільне згасання ритму і повне його припинення на 40-й хвилині.

Необоротну гіперполяризацію досліджуваних нейронів викликали глікозиди **1**, **2**, **6**, **7**, **9** у концентраціях 10^{-3} та 10^{-4} моль/л. Ефект цих речовин розвивався також протягом 40-60 с. МП змінювався на 4,0 мВ ± ±1,2 мВ у бік гіперполяризації (рис. 2, *1*). Дещо несподіваний результат було отримано при дослідженні впливу глікозидів **3** і **4** на нервові клітини. У даному випадку до розвитку гіперполяризаційного моменту було помітне короткочасне збільшення частоти генерації ПД з попереднім деполяризаційним зсувом МП, при цьому амплітуда імпульсів значно знижувалася (див. рис. 2, *2,3,4*). Відновлення імпульсної активності після відмивання ганглія від хімічного препарату також не відбувалося, як і в вищезазначенному випадку.

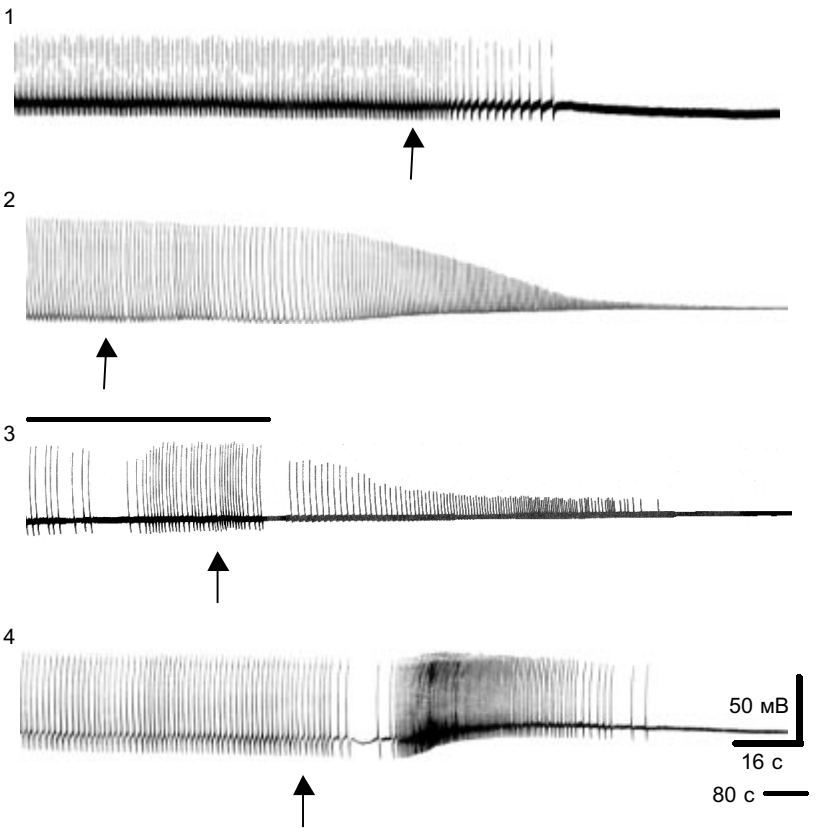


Рис. 2. Вплив глікозидів **1** і **4** на імпульсну активність нейронів: *1* – дія глікозиду **1** в концентрації 10^{-4} моль/л на нейрон ППа7; *2, 3, 4* – ефект аплікації глікозиду **4** в концентрації 10^{-3} моль/л на модуляцію ритмічної мономодальної активності нейрона ППа1, ППа2 і неідентифікованого нейрона групи Д у правому парієтальному ганглії відповідно. Стрілками відзначено початок перфузії. Лінія над реєстрацією показує інтервал, коли швидкість запису була зменшена у 5 разів.

Найменший вплив на нервові клітини виявив глікозид **8**. Аплікація цієї речовини в концентрації $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л викликала стійку гіперполяризацію в нейроні ППа2 і короткочасну гіперполяризацію, з відновленням вихідного значення ПД, в нейроні ППа7 (рис. 3, *1,2*). Проте зменшення концентрації вдвічі (10^{-3} моль/л) не виявляло будь-яких істотних змін у характері імпульсної активності досліджуваних нейронів, зокрема і нейрона ППа2 (див. рис. 3, *3*). Більш виражена дія глікозидів у тій чи іншій концентрації, ймовірно, залежить від структури вуглеводних залишків, ніж від аглікону [19].

Таким чином, отримані нами експериментальні результати дозволяють дійти висновку, що пригнічення розвитку ПД при дії ТТГ зумовлено підвищеним виходом іонів K^+ із клітини, який призводить до зсуву значення МП у більш негативну ділянку.

Вплив глікозидів на сумарний калієвий струм. При додаванні у зовнішній розчин, глікозид **5** збільшував амплітуду сумарного калієвого струму (СКС), викликаючи також зміну його форми (рис. 4, *1*). Середнє арифметичне значення амплітуди струму для контролю складало 1,85 нА ± 0,03 нА, а для струму, викликаного ТТГ - 3,38 нА ± 0,18 нА. Після 5 – 7 хв від початку перфузії кліти-

на припиняла демонструвати вихідний калієвий струм і, можливо, аплікація цієї речовини призводила до загибелі нейронів.

У наступній серії експериментів ми додавали тетраетиламоній (ТЕА) – відомий неселективний блокатор калієвих каналів – у розчин Рінгера, щоб з'ясувати дію ТТГ на кальційзалежний калієвий струм. З рис. 4, *2* видно, що перфузія зовнішнього розчину з ТЕА зменшувала середнє значення амплітуди струму, порівняно з контролем, приблизно на 1,4 нА. Але аплікація глікозиду 5 з ТЕА знімала здатність ТЕА блокувати

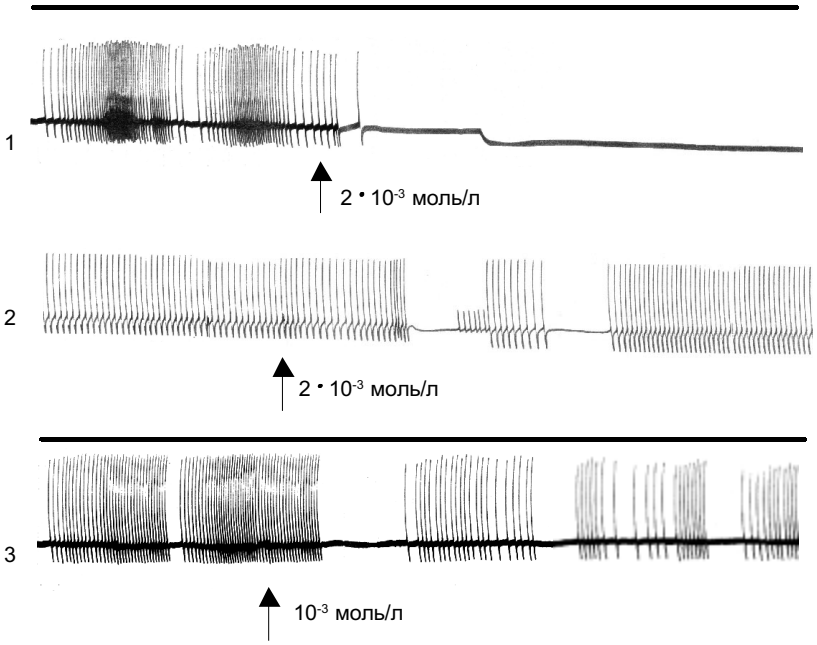
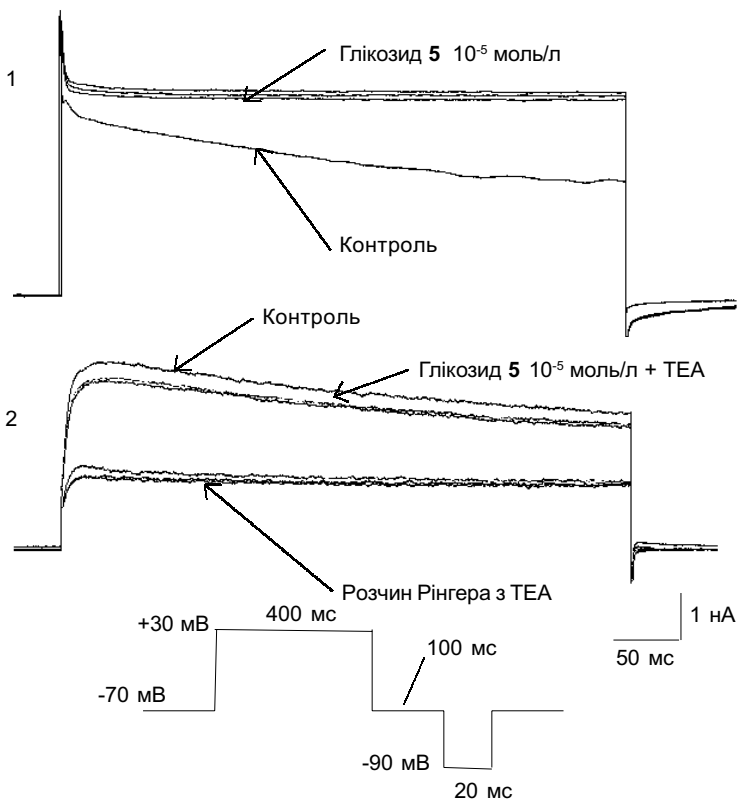


Рис. 3. Реакції нейронів на дію глікозиду 8:
1 і *3* – вплив перфузійного підведення глікозиду на нейрон ППа2, генеруючого повільну пачкову активність; *2* – активність нейрона ППа7 до і після перфузії речовини. Стрілками відзначено початок перфузії. Лінія над реєстрацією показує інтервал, коли швидкість запису була зменшена у 5 разів.



калієвий струм затриманого випрямлення. Амплітуда струму підвищувалася на 1,2 нА. При відмиванні ефект цієї сполуки був необоротним. Нижчі дози глікозиду **5** (10^{-7} – 10^{-6} моль/л) не впливали на СКС.

Таким чином ТТГ, ймовірно, мають високу спорідненість до зв'язування з ліпідним шаром клітинної мембрани, що зумовлює підвищення іонної провідності в декілька разів і призводить до утворення неселективних пор у мембрані. Це є основним шляхом виходу іонів

Рис. 4. Викликане глікозидом 5 підвищення калієвого струму у неідентифікованих нейронів. Протокол вимірів приведений під записами струмів.

калію з клітини. Втрата внутрішньоклітинного калію сприяє розвитку тривалої гіперполяризації і носить необоротний характер. Ці результати корелюють з даними, одержаними при дослідженні впливу голотурину A_2 на модельні мембрани, що містять стерини [7, 8].

Автори висловлюють щиру вдячність М.А.Чванову (Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця) за допомогу в проведенні експериментів з вимірювання калієвих струмів.

O.V. Kostyuchenko, V.I. Grishkovets, I.I. Korenyuk

THE EFFECT OF THE PLANT SAPONINS ON THE MOLLUSC NEURONS

The effect of the plant triterpene saponins on Helix pomatia neurons is investigated. It was found that monodesmosidic saponins being perfused to the extracellular solution at concentrations $2\cdot10^{-3}$ – 10^{-4}M induced persistent hyperpolarization of the neurons. By using the patch-clamp technique it was obtained that these substances increased the amplitude of the outward potassium current. At lower concentrations (10^{-5} – 10^{-7}M) saponins either led to the transient reversible oppression of the impulse activity, or didn't change the background activity. The influence of saponins is unspecific and develops during 1-2 min. It was supposed that the effect of triterpene saponins at high concentrations was related with the appearance of nonselective holes in neuron membrane.

Tavrida National V.I. Vernadski University, Simferopol

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гришковец В.И., Лолойко А.А., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica VI. Строение хедерозидов G, H_1, H_2 и I из ягод плюща крымского // Химия природ. соединений. – 1990. – №6. – С.779-783.
2. Гришковец В.И., Толкачева Н.В., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica VIII. Таурозиды F_1, F_2, F_3 и тритерпеноидный сульфат // Там же. – 1991. – № 6. – С.860-861.
3. Гришковец В.И., Толкачева Н.В., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica IX. Строение таурозидов G_1,G_2, G_3, H_1 и H_2 из листьев плюща крымского // Там же. – 1992. – №5. – С. 522-528.
4. Гришковец В.И., Толкачева Н.В., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica X. Строение соединений F_4, I и J из листьев плюща крымского // Там же. – 1992. – №6. – С.683-686.
5. Гришковец В.И., Цветков О.Я., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica XIV. Строение гликозидов St – G_{0-2}, St – J и St – K из стеблей плюща крымского // Там же. – 1997. – №3. – С.397-403.
6. Деканосидзе Г.Е., Джикия О.Д., Вугальтер М.М., Кемертелидзе Э.П. Тритерпеновые гликозиды Hedera colchica. Строение хедераколхизидов E и F // Там же. – 1984. – №6. – С. 747-750.
7. Корепанова Е.А., Попов А.М., Анисимов М.М. и др. Действие тритерпеновых гликозидов на ионную проницаемость холестеринсодержащих бислойных мембран // Докл. АН СССР – 1980. – **252**, №5. – С.1261-1263.
8. Лихацкая Г.Н., Попов А.М., Аминин Д.Л. и др. Влияние голотуринов и их генинов на пролиферацию клеток и свойства модельных и биологических мембран. – В кн.: Всесоюзное совещание "Биологически активные вещества гидробионтов – новые лекарственные, лечебно-профилактические и технические препараты": Тез. докл. Владивосток, 1991. – С.98.
9. Лолойко А.А., Гришковец В.И., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica II. Строение гликозидов B и C из листьев плюща крымского // Химия природ. соединений. – 1988. – №3. – С.379-382.
10. Лолойко А.А., Гришковец В.И., Шашков А.С., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica III. Строение хедерозидов A_3, B, E_2 и F из ягод плюща крымского // Там же. – 1988. – №5. – С.721-726.
11. Мшвилдадзе В.Д., Деканосидзе Г.Е., Шашков А.С., Кемертелидзе Э.П. Минорные гликозиды Hedera colchica. Строение хедераколхизидов A_1 и C // Биоорган. химия. – 1993.- **19,** №10. – С. 1001-1006.
12. Шашков А.С., Гришковец В.И., Лолойко А.А., Чирва В.Я. Тритерпеновые гликозиды Hedera taurica I. Строение таурозида E из листьев Hedera taurica // Химия природ. соединений. – 1987. – №3. – С. 363-366.
13. Gorshkova I.A., Kalinovski A.I., Ilyin S.G. et al. Physicochemical Characteristics of interaction of Toxic Triterpene Glycosides from Holothurians with Rat brain Na^+ – K^+ – ATPase // Toxicon. – 1989. – **27**, №8. – P.937-945.
14. Hamill O.P., Marty A., Neher E. et al. Impoved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches // Pfluegers Arch. – 1981. – **391**. – P. 85-100.
15. Hostettmann K., Marston A. Saponins. – Cambridge: Cambridge University Press, 1995.–548 p.
16. Kononenko N.I. Role of the axodendritic tree in the functioning of Helix bursting neurons: generation of pacemaker activity and propagation of action potentials along the axon // Neurosci. – 2000. – **96**, №2. – P. 399-406.
17. Koval L.M., Kononenko N.I.. Newly identified nerve cells of the snail, Helix pomatia, associated with the generation of pacemaker activity // Neurosci. Behav. Physiol. – 1994. – **24,** №1. – P. 41-46.
18. Krivorutchenko Yu.L., Andronovskaja I.B., Hinkula J. et al. Study of the adjuvant activity of new MDP derivatives and purified saponins and

their influence on HIV-1 replication in vitro // Vaccine. – 1997. – **15**, №12/13. – P. 1479-1486.
19. Miamoto N., Togawa K., Higuchi R. et al. Constituents of Holothurioidea II. Six Newly identified Biologically Active Triterpenoid Glycoside Sulfates from the sea Cucumber Cucumaria echinata // Liebigs Ann. Chem. –1990. – P.453-460.
20. Okada Y., Shibata S., Ikekawa T. et al. Entada saponin – III, a saponin isolated from the bark of Entada phaseoloides // Phytochemistry – 1987.– **26**. – P.2789-2796.
21. Sawada H., Miyakoshi M., Isoda S. et al. Saponins from leaves of Acanthopanax sieboldianus // Ibid. – 1993. – **34,** №4. – P. 1117-1121.
22. Takechi M., Tanara Y. Structure-activity relationships of synthetic methyl oleanolate glycosides // Ibid. – 1992. – **31. –** P.3789-3791.
23. Tschesche R. Advances in the chemistry of antibiotic substances from higher plants. In: Pharmacology and Phytochemistry / Ed. H. Wagner, L. Hцrhammer. – Berlin: Springer, 1990. – P. 274-289.

Таврійський ун-т ім. В.І.Вернадського М-ва освіти України, Сімферополь

Матеріал надійшов до редакції 10.01.2001

УДК 612.6; 591.16; 612.664; 591.146; 612.43; 591.147

М. Е. Дзержинський, І. М. Варенюк

Вплив моноамінів і тестостерону на гіпоталамо-гонадний комплекс японських перепелів (електрофізіологічне та морфометричне дослідження)

Изучалось влияние моноаминов и тестостерона на электрическую активность аркуатного ядра (АЯ) гипоталамуса и морфофизиологию АЯ и гонад в процессе полового созревания самцов японских перепелов. Показано, что в электрической активности АЯ японских перепелов преобладают медленные колебания (δ-ритм). В ходе полового созревания спектральная мощность АЯ постепенно возрастает. Адренергическая система головного мозга ускоряет (главным образом через α-адренорецепторы), а серотонин- и дофаминергическая системы – угнетают половое созревание птиц. Введение мелатонина утром и вечером в малой дозе и вечером в большой дозе ускоряет, а введение утром в большой дозе – не вызывает существенных изменений скорости полового созревания птиц. Установлено наличие прямой корреляции между спектральной мощностью АЯ и площадью поперечного сечения ядер нейроцитов этого ядра. Изменения электрической активности АЯ при изучаемых влияниях наиболее часто возникают в пределах δ_2-ритма, реже – в пределах δ_1-, θ- и α-ритмов, и практически отсутствуют в пределах β-ритма.

ВСТУП

Гонадотропна функція гіпоталамуса, як відомо, забезпечується нейросекреторними клітинами, які, на думку більшості дослідників, локалізовані в преоптичній та аркуатній зонах гіпоталамуса [1, 5, 6, 8]. Ці клітини поєднують в собі властивості звичайних нейронів – здатність генерувати та проводити електричні сигнали, і секреторних клітин – здатність виробляти й виділяти у кров фізіологічно активні речовини, в даному випадку, гонадоліберин (люліберин). Відмічено підвищення електричної активності нейросекреторних клітин під час секреції ними люліберину [1, 7]. Виявлено також виділення гонадоліберину із серединного підвищення у відповідь на його електричну стимуляцію [9]. У свою чергу, люліберин впливає на електричну активність нейронів аркуатного ядра (АЯ) [3]. Отже, вивчивши електричну активність як окремих клітин, так і сумарну електричну активність певних зон і ядер гіпоталамуса, які беруть участь у регуляції гонадотропної функції гіпофіза, можна робити висновок про секреторну активність цих зон. Тобто, вивчення електрофізіологічних властивостей структур, що містять нейросекреторні клітини суттєво доповнює дані, отримані завдяки класичним морфофізіологічним методам дослідження.

Однак нині детальні дослідження електричної активності гонадотропних зон гіпоталамуса і її змін у ході статевого дозрівання та при змінах функціонального стану гіпоталамо-гонадного комплексу, особливо, у відповідь на дію моноамінів, на представниках класу птахів практично відсутні. У зв'язку з цим, в роботі були поставлені такі завдання: а) вивчити динаміку змін електричної активності АЯ гіпоталамуса в процесі статевого дозрівання самців японських перепелів; б)

© М. Е. Дзержинський, І. М. Варенюк

визначити характер впливу моноамінів та тестостерону на електричну активність АЯ гіпоталамуса і морфофізіологію АЯ та сім'яників у період статевого дозрівання самців японських перепелів; в) виявити можливі корелятивні зв'язки між електрофізіологічними та морфометричними характеристиками функціональної активності АЯ гіпоталамуса.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження проводили на 90 самцях японських перепелів (Coturnix coturnix japonica), яких утримували на довгому світловому дні (16:8). У 4-тижневому віці птахам вживляли електроди в АЯ гіпоталамуса та в лобну ділянку (ЛД) переднього мозку. Потім їм раз на добу протягом 10 діб парентерально вводили фізіологічний розчин, тестостерон, а також, – стимулятори та блокатори α-, β-адрено-, серотонінових і дофамінових рецепторів (назви відповідних препаратів, характер їх дії та дози вказані у табл. 1). Крім того, вводили перорально мелатонін за такою схемою: I-ша група – вранці (8.30 – 9.30) у дозі 5 мкг/100 г; II група – ввечері (18.00 – 19.00) у дозі 5 мкг/100 г; III група – вранці (8.30 – 9.30) у дозі 50 мкг/100 г; IV група – ввечері (18.00 – 19.00) у дозі 50 мкг/100 г. До введення та після 4, 7 і 10 діб введення препаратів на 8-канальному електроенцефалографі EEG-8S "Medicor" (Угорщина) вимірювали електричну активність АЯ і ЛД. Криві аналізували за допомогою комп'ютерної програми "Neurotools" ("Neurotools-Lab" (Харків, Україна)). Після 10 діб введення препаратів у птахів відбирали головний мозок та гонади, з яких виготовляли постійні гістологічні препарати за загальноприйнятою методикою. Вимірювали морфометричні показники (див.табл. 1). Брали також плазму крові, в якій радіоімунним методом визначали концентрацію тестостерону. Статистичну обробку результатів проводили методами варіаційної статистики за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA-5.0 for Windows. Вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за критерієм t Стьюдента. За допомогою вищезазначеної програми підраховували також коефіцієнти кореляції між спектральною потужністю АЯ та ЛД на кожному з діапазонів до введення препаратів та на 4, 7 і 10-ту добу після їх введення та площею перетину ядер нейросекреторних клітин АЯ після 10-добового введення препаратів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчить морфометричний аналіз сім'яників та АЯ гіпоталамуса, а також радіоімунологічне визначення концентрації тестостерону в плазмі крові, стимуляція α-адренорецепторів мезатоном призводить до прискорення, а їх блокада празозіном – до сповільнення статевого дозрівання японських перепелів (див. табл. 1). Стимуляція β-адренорецепторів ізадрином не викликає суттєвих змін активності гіпоталамо-гонадного комплексу. У разі блокади β-адренорецепторів анаприліном функціональна активність гіпоталамо-гонадного комплексу дещо знижується (див. табл. 1). Отже, у стимуляції статевого дозрівання адренергічною системою головного мозку провідну роль відіграють α-, а не β-адренорецептори. Введення серотоніну сповільнює, а введення його антагоніста перитолу – прискорює статеве дозрівання дослідних птахів (див. табл. 1). Отже, серотонінергічна система головного мозку бере участь у пригніченні статевого дозрівання птахів. При дії синтетичного попередника дофаміну накому функціональна активність АЯ та гонад є нижчою, ніж у контролі. А під впливом антагоніста дофаміну галоперидолу вірогідно підвищується порівняно з контролем тільки діаметр сім'яних канальців, що свідчить лише про незначний активуючий вплив даного препарату на функціональну активність гіпоталамо-гонадного комплексу (див. табл. 1). Отже, дофамінергічна система головного мозку, мабуть, здійснює гальмівний вплив на процес статевого дозрівання птахів. Під впливом тестостерону (доза 12 мкг/ 100 г)

Таблиця 1. Морфометричні характеристики стану сім'яників та аркуатного ядра гіпоталамуса

Препарат	Характер дії препарату	Доза препарату, мкг / 100 г	Площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга в сім'яниках, мкм^2	Концентрація тестостерону в плазмі крові, нг/л	Діаметр сім'яних канальців сім'яника, мкм	Співвідношення між сперматоцитів і сперматогоній	Площа поперечного перерізу ядер нейросекреторних клітин аркуатного ядра гіпоталамуса, мкм^2
Фізіологічний розчин-1			12,1±0,3	27±3	88±4	0,37±0,01	23,5±0,7
Тестостерон	андроген	12	10,1±0,3*	82±7*	50±2*	0,23±0,11	26,9±1,0*
Мезатон	β-адреноміметик	100	12,0±0,5	54±7*	111±7*	0,70±0,08*	26,1±0,5*
Празозін	β-адреноблокатор	100	9,1±0,4*	18±1*	54±2*	0,23±0,04*	19,8±0,4*
Ізадрин	β-адреноміметик	50	11,6±0,3	66±3*	52±2*	0,59±0,06*	22,6±0,8
Анаприлін	β-адреноблокатор	250	11,2±0,4	20±2	48±3*	0,35±0,13	20,4±0,7*
Серотонін	медіатор ЦНС	30	8,8±0,3*	23±1	56±1*	0,21±0,05*	20,6±0,6*
Перитол	антагоніст серотоніну	50	15,3±0,6*	44±3*	134±5*	0,63±0,09*	25,7±1,0
Фізіологічний розчин-2			11,5±0,5	23±8	98±5	0,39±0,03	22,7±0,9
Наком	попередник дофаміну	4000	8,9±0,3*	4±2	68±4*	0,25±0,04	19,8±0,6*
Галоперидол	антагоніст дофаміну	30	10,2±0,4	13±3	123±8*	0,59±0,20	23,7±0,8
Мелатонін	гормон епіфіза						
5 мкг (вранці)		5	10,7±0,4	13±5	135±7*	0,73±0,27	25,7±0,5*
5 мкг (ввечері)		5	11,3±0,5	35±2	159±6*	1,55±0,20*	26,3±0,5*
50 мкг (вранці)		50	7,0±0,2*	22±7	86±4	0,31±0,03	21,3±0,6
50 мкг (ввечері)		50	10,7±0,3	41±5	135±10*	1,12±0,44	26,2±0,5*

* $P<0,05$.

активність АЯ гіпоталамуса збільшується, а гонад – знижується (див. табл. 1). В особин, які одержували мелатонін вранці у великій дозі, не спостерігається прискорення статевого дозрівання. Під дією ранкових ін'єкцій мелатоніну в малій дозі та вечірніх у великій дозі функціональна активність гіпоталамо-гонадного комплексу підвищується незначно. Значне прискорення статевого дозрівання спостерігається лише при введенні мелатоніну ввечері у малій дозі (див. табл. 1). Таким чином, активуючий вплив мелатоніну на статеве дозрівання птахів краще проявляється при вечірньому, ніж при ранковому його введенні, а також при введенні невеликих доз цього гормону.

Оцінка електричної активності АЯ та ЛД у дослідних птахів свідчить про значне переважання повільних хвиль (δ-ритм) (табл. 2, 3). Інші дослідники також відмічали переважання повільних хвиль у ЕЕГ птахів [2, 4].

Таблиця 2. Спектральна потужність (мкВ2) аркуатного ядра гіпоталамуса (дослід №1)

Препарат	Доба запису ЕЕГ	δ1-ритм (0,00 – 1,17 Гц)	δ2-ритм (1,37 – 5,08 Гц)	θ-ритм (5,27 – 7,81 Гц)	α-ритм (8,01 – 13,09 Гц)	β-ритм (13,28 – 25,00 Гц)
Фізіологічний розчин–1	0	9,92±1,31	10,64±1,60	3,76±0,88	3,59±0,98	1,95±0,25
	4	13,59±1,53	15,48±1,62*	4,62±0,91	4,28±1,07	1,87±0,31
	7	15,93±1,34*	15,25±1,79	4,19±1,12	3,92±0,46	2,15±0,39
	10	18,00±1,44*	17,20±1,31*	2,02±0,49	3,10±0,34	1,39±0,28
Тестостерон	0	10,01±1,56	10,93±1,48	4,15±0,88	4,40±0,27	1,31± 0,26
	4	16,83±1,23*	17,59±2,11*	5,07±0,58	5,66±0,65	1,58± 0,34
	7	27,60±2,07*,**	19,06±2,37*	5,58±0,49	5,53±0,34*,**	2,02±0,55
	10	32,06±2,32*,**	22,69±1,19*,**	6,19±0,37*,**	6,87±0,72*,**	2,54±0,68
Мезатон	0	8,56±1,29	11,10±1,70	3,76±0,61	4,54±0,71	1,46±0,34
	4	11,39±0,98	12,10±1,83	3,81±0,88	4,67±0,61	1,40±0,35
	7	17,60±1,13*	14,99±1,46	4,16±0,64	5,63±0,66**	1,62±0,47
	10	23,53±1,73*,**	25,06±0,85*,**	5,46±0,56*,**	6,48±0,50*,**	1,33±0,31
Празозін	0	8,19±1,37	9,00±2,06	2,42±0,73	3,61±0,30	1,07±0,23**
	4	9,95±1,62	11,07±1,10**	2,17±0,69**	2,54±0,46	1,19±0,25
	7	8,62±2,18**	10,96±1,64	1,78±1,08	1,60±0,60*,**	1,32±0,31
	10	10,03±1,04**	10,72±1,54**	1,70±1,13	1,08±0,37*,**	1,04±0,24
Ізадрин	0	12,49±1,06	9,55±1,02	2,92±0,47	1,91±0,20	1,20±0,31
	4	12,09±1,39	16,22±1,17*	3,45±1,41	4,58±0,54*	1,95±0,40
	7	17,58±1,17*	10,17±2,09	3,49±1,27	6,65±0,74*,**	2,33±0,42*
	10	21,82±1,78*	18,92±2,19*	3,28±1,63	6,45±0,44*,**	1,81±0,36
Анаприлін	0	12,65±1,94	9,30±1,30	1,23±0,39**	1,65±0,21	1,26±0,27
	4	13,37±2,07	16,57±2,00*	2,08±0,97	2,63±0,42*	1,55±0,31
	7	11,24±0,86**	18,31±3,04*	3,04±0,33*	2,86±0,80	2,08±0,45
	10	14,11±1,25**	14,59±2,42	1,71±0,46	1,96±0,21**	1,26±0,16
Серотонін	0	11,40±1,66	7,12±1,26	1,47±0,71**	2,76±0,21	1,37±0,23
	4	10,77±2,03	11,77±1,00*	1,84±0,82**	2,73±0,33	1,88±0,14
	7	11,26±1,76**	14,73±1,53*	2,72±0,43	3,61± 0,40	1,33±0,17
	10	8,29±1,77**	13,77±1,07*,**	2,61±0,68	3,90±0,41*	1,27±0,21
Перитол	0	12,35±1,37	13,46±1,50	3,12±0,54	3,64±0,49	1,38±0,24
	4	14,20±1,49	19,58±2,04*	5,58±0,55*	6,19±0,71*	1,81±0,31
	7	15,41±1,98	20,94±1,79*,**	5,82±0,81*	5,35±0,68*	1,45±0,26
	10	19,26±1,42*	22,66±1,21*,**	5,54±0,65*,**	5,42±0,67*,**	1,36±0,22

Примітка. Тут і в табл. 3, 4 і 5 * P<0,05 - порівняно із записом ЕЕГ, зробленим до введення препарату,** P<0,05 - порівняно із записом ЕЕГ, зробленим на відповідну добу в птахів контрольної групи.

Таблиця 3. Спектральна потужність (мкВ2) аркуатного ядра гіпоталамуса (дослід №2)

Препарат	Доба запису ЕЕГ	δ1-ритм (0,00 – 1,17 Гц)	δ2-ритм (1,37 – 5,08 Гц)	θ-ритм (5,27 – 7,81 Гц)	α-ритм (8,01 – 13,09 Гц)	β-ритм (13,28 – 25,00 Гц)
Фізіологічний розчин–2	0	11,56±2,54	10,90±1,55	2,35±0,43	3,11±0,75	2,18±0,15
	4	13,41±4,47	11,21±2,05	3,16±0,32	2,68±0,21	1,60±0,15*
	7	13,34±1,88	18,04±1,66*	3,49±0,33*	3,20±0,70	1,72±0,12*
	10	15,66±2,32	22,66±4,99*	2,03±0,29	1,88±0,30	1,94±0,28
Наком	0	10,67±2,03	10,84±1,69	2,15±0,35	2,31±0,21	1,88±0,26
	4	11,12±1,98	10,82±2,33	1,95±0,62	1,55±0,45**	1,91±0,09
	7	13,20±2,63	9,59±1,24**	1,23±0,31**	1,68±0,36	1,35±0,14**
	10	14,16±1,93	10,14±0,98**	0,96±0,10*,**	0,95±0,08*,**	1,23±0,10*,**
Галоперидол	0	9,54±2,72	11,39±2,76	3,59±1,22	3,44±1,07	2,29±0,95
	4	13,68±3,27	13,06±2,45	2,00±1,18	1,14±0,92	0,94±0,78
	7	26,45±2,95*,**	24,06±1,77*,**	2,45±1,61	1,83±0,64	1,52±0,54
	10	28,31±3,45*,**	26,75±3,41*	5,33±1,56**	4,65±1,61	2,15±0,45
Мелатонін 5 мкг (вранці)	0	8,35±0,21	11,63±0,52	3,21±0,66	2,15±0,44	1,58±0,24**
	4	20,69±1,07*	18,70±2,83*,**	3,18±0,06	2,31±0,54	1,71±0,03
	7	29,36±5,62*,**	26,41±2,11*,**	5,66±0,75*,**	3,50±0,34*	1,76±0,13
	10	31,06±8,24*,**	38,53±8,81*	6,98±1,92**	3,51±0,17*,**	1,63±0,16
5 мкг (ввечері)	0	11,95±1,24	11,99±2,49	1,78±0,54	1,73±0,57	1,69±0,48
	4	15,96±2,26	33,10±5,29*,**	8,35±3,66	2,49±3,17	2,84±0,56**
	7	23,93±4,71*,**	41,37±7,81*,**	4,48±0,59*	3,31±0,61	2,00±0,27
	10	32,04±4,08*,**	44,52±4,99*,**	6,54±0,79*,**	4,48±0,43*,**	2,49±0,24
50 мкг (вранці)	0	9,08±4,61	11,39±2,67	1,62±0,38	1,03±0,11**	0,81±0,14**
	4	14,30±3,82	17,06±5,38	2,33±1,12	2,64±0,46*	1,27±0,09*
	7	19,49±6,11	23,26±0,67*,**	4,28±0,93*	3,34±0,50*	1,61±0,07*
	10	26,53±10,99	19,88±11,17	2,54±1,74	2,23±1,60	2,38±1,52
50 мкг (ввечері)	0	11,62±2,22	8,90±1,17	1,91±0,18	1,85±0,08	1,16±0,07**
	4	14,21±1,90	20,40±2,52*,**	4,02±0,27*,**	2,55±0,14*	1,49±0,10*
	7	20,34±5,99	20,06±5,34*	2,12±0,45,**	1,42±0,53**	1,43±0,38
	10	20,36±5,32	33,63±1,86*,**	4,53±1,03*,**	3,07±0,97	1,97±0,46

У разі статевого дозрівання в АЯ відбувається збільшення спектральної потужності δ_1- і δ_2-ритмів приблизно у 1,5–2 рази. Спектральна потужність θ-, α- і β-ритмів при цьому не зазнає вірогідних змін (див. табл. 2, 3).

Під дією препаратів, які прискорюють або сповільнюють статеве дозрівання, спостерігається, відповідно, прискорення або сповільнення темпів підвищення спектральної потужності АЯ порівняно з контрольною групою (див. табл. 2, 3). Найчастіше ці зміни виникають у межах δ_2-ритму. Так, при введенні

Таблиця 4. Спектральна потужність (мкВ2) лобних ділянок переднього мозку (дослід №1)

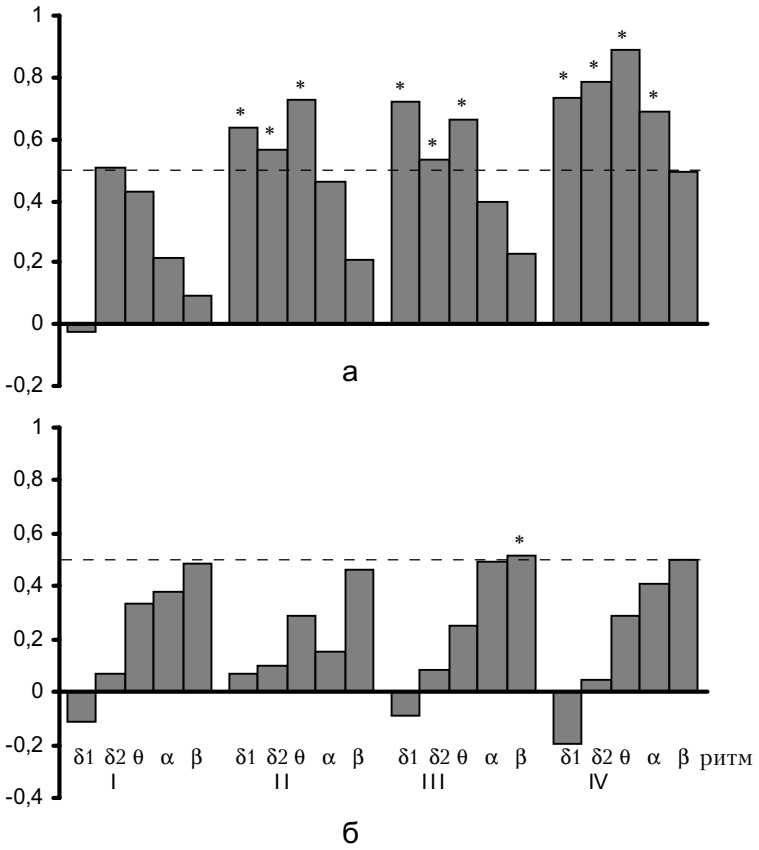
Препарат	Доба запису ЕЕГ	δ1-ритм (0,00 – 1,17 Гц)	δ2-ритм (1,37 – 5,08 Гц)	θ-ритм (5,27 – 7,81 Гц)	α-ритм (8,01 – 13,09 Гц)	β-ритм (13,28 – 25,00 Гц)
Фізіологічний розчин–1	0	17,66±1,93	84,29±3,91	30,34±2,12	24,61±1,26	6,69±1,16
	4	20,38±2,11	75,77±5,17	21,88±2,82*	16,38±1,82*	4,87±0,95
	7	15,99±1,51	86,91±4,60	24,31±3,23	15,63±1,15*	3,97±0,73*
	10	18,69±1,33	76,56±4,51	15,78±3,80*	10,64±0,45*	3,00±0,69*
Тестостерон	0	18,51±1,36	116,34±4,10**	34,67±3,41	22,46±0,99	5,58±0,78
	4	21,38±1,07	103,13±4,42*,**	26,52±3,07	18,26±0,43*	4,59±0,43
	7	22,89±1,83**	101,74±4,38*,**	30,44±1,32	20,44±0,74**	5,75±0,56
	10	20,77±1,56	111,46±4,01**	38,65±2,33**	21,84±2,13**	5,22±1,13
Мезатон	0	31,62±1,43**	66,15±3,18**	16,77±2,14**	12,40±0,59**	3,00±0,30**
	4	30,50±1,66**	51,31±3,40*,**	14,36±2,03**	9,74±0,36*,**	2,69±0,63
	7	31,66±1,73**	48,83±4,31*,**	13,60±2,91**	9,27±0,64*,**	2,24±0,38**
	10	29,94±1,05**	43,90±2,65*,**	13,15±1,92	8,40±0,57*,**	2,54±0,54
Празозін	0	16,51±1,17	81,93±3,35	14,50±1,37**	15,62±0,77**	1,22±0,57**
	4	16,49±1,39	78,95±3,05	25,09±1,11*	15,49±1,30	2,94±0,31*
	7	20,07±1,76	85,39±3,26	16,14±1,25**	10,50±0,87*,**	1,86±0,40**
	10	18,87±2,52	87,13±3,61	15,93±2,16	6,25±0,86*,**	1,62±0,68
Ізадрин	0	16,35±1,22	97,98±3,16**	19,09±2,36**	8,35±0,91**	1,98±0,56**
	4	16,72±1,45	113,58±4,31*,**	22,62±2,81	16,51±0,86*	3,08±0,71
	7	17,88±1,20	88,68±2,70*	16,34±1,72**	5,70±0,93*,**	1,26±0,52**
	10	14,03±1,71**	96,32±5,18**	20,43±2,51	8,61±0,99	1,96±0,49
Анаприлін	0	21,43±1,63	73,25±3,53**	16,21±2,08**	8,72±1,00**	2,36±0,33**
	4	19,46±2,21	71,42±4,44	12,26±1,13**	5,40±0,29*,**	1,37±0,42**
	7	22,83±2,07**	59,76±4,21*,**	10,14±1,60*,**	4,86±0,51*,**	1,36±0,29*,**
	10	22,23±2,50	46,39±4,53*,**	7,75±1,55*	4,25±0,88*,**	1,34±0,35*,**
Серотонін	0	21,50±2,18	95,26±5,61	14,23±2,01**	6,59±0,74**	2,36±0,34**
	4	17,75±1,90	81,48±4,85	11,92±2,66**	7,90±0,95,**	2,90±0,46
	7	18,98±2,46	79,88±5,58	11,81±2,05**	4,01±0,70*,**	1,28±0,60**
	10	22,53±2,51	88,14±4,15	10,76±2,13	5,92±0,27**	2,60±0,48
Перитол	0	24,60±2,51**	83,90±5,43	19,04±2,83**	9,54±0,65**	2,74±0,45**
	4	18,85±1,14*	95,82±4,96**	19,99±1,92	9,28±0,95**	2,44±0,50**
	7	25,87±1,67**	79,99±4,73	13,55±1,31**	8,79±1,37**	2,00±0,37**
	10	23,26±1,86**	88,32±4,57	17,13±2,26	8,04±1,50	2,05±0,61

тестостерону, мезатону, перитолу і вечірньому введенні мелатоніну в обох дозах спектральна потужність АЯ в межах δ_2-ритму збільшується швидше, ніж у птахів конт-

Таблиця 5. Спектральна потужність (мкВ2) лобних ділянок переднього мозку (дослід №2)

Препарат	Доба запису ЕЕГ	δ1-ритм (0,00 – 1,17 Гц)	δ2-ритм (1,37 – 5,08 Гц)	θ-ритм (5,27 – 7,81 Гц)	α-ритм (8,01 – 13,09 Гц)	β-ритм (13,28 – 25,00 Гц)
Фізіологічний розчин–2	0	14,96±2,33	71,40±5,65	9,69±0,48	7,49±0,48	1,11±0,01
	4	18,89±2,13	76,90±7,63	11,90±0,68*	10,75±0,88*	0,97±0,08
	7	19,14±3,02	82,24±6,18	11,20±0,84	7,26±0,36	1,54±0,30
	10	15,68±3,01	78,91±11,68	9,84±3,24	8,51±1,64	1,63±0,16*
Наком	0	20,03±2,12	97,88±5,33**	25,31±6,44**	14,93±7,08	1,71±0,34
	4	20,18±3,44	93,50±3,13**	16,90±4,00	15,07±3,56	1,32±0,61
	7	23,00±3,65	86,42±6,50	24,31±3,84**	13,23±5,32	1,76±0,85
	10	19,85±3,18	94,24±12,58	27,09±4,12**	16,61±2,52**	2,58±0,19*,**
Галоперидол	0	17,77±5,40	79,18±24,93	20,39±5,12**	11,22±1,44	1,96±0,21**
	4	21,64±4,14	83,58±18,53	16,15±7,76	8,67±1,80	1,74±0,45
	7	16,62±3,42	75,98±11,30	17,90±6,20	8,05±1,12	1,66±0,73
	10	13,08±3,23	66,24±3,93	17,98±5,56	11,83±1,40	1,59±0,06
Мелатонін 5 мкг (вранці)	0	9,86±2,42	48,63±8,85**	9,20±1,72	10,11±1,20**	1,57±0,14**
	4	13,22±3,84	57,98±14,75	11,84±5,60	13,66±6,72	2,49±0,26*,**
	7	15,74±3,69	42,43±16,40**	8,17±6,00	9,47±7,64	2,70±0,64
	10	11,53±4,98	54,92±11,35	16,07±7,20	11,92±7,72	2,53±0,55
5 мкг (ввечері)	0	16,65±2,19	88,49±6,38**	21,42±9,80	17,78±8,16	3,76±0,78**
	4	17,28±2,56	90,09±10,00	19,62±6,16	13,14±5,36	3,16±0,58**
	7	19,07±3,85	93,07±17,10	23,02±5,28**	16,60±6,92	2,69±0,37**
	10	14,21±4,24	85,38±17,73	11,87±2,84	11,26±3,08	2,35±0,22**
50 мкг (вранці)	0	39,96±5,19**	73,29±14,65	11,19±7,28	7,23±5,76	3,46±0,56**
	4	34,79±4,00**	81,82±11,78	18,03±9,44	11,01±5,20	2,94±0,52**
	7	41,73±6,86**	75,61±17,10	14,09±7,72	8,27±4,32	2,61±0,38**
	10	40,08±3,17**	67,33±11,13	16,71±6,88	12,93±6,76	2,95±0,62**
50 мкг (ввечері)	0	19,14±3,18	109,99±10,13**	25,37±5,04**	17,90±3,68**	9,96±0,13**
	4	24,97±2,68	115,33±11,68**	29,68±5,16**	11,17±1,60	8,09±0,54*,**
	7	18,31±3,07	113,88±12,10**	19,85±7,60	12,10±1,84**	10,88±0,38*,**
	10	16,89±3,29	91,81±15,30	22,98±5,72**	14,17±3,80	4,08±0,66*,**

рольної групи, і стає на 30–100 % вищою після 10 діб введення цих препаратів (див. табл. 2, 3). Є тенденція до прискореного збільшення даного показника й у особин, які отримували галоперидол і мелатонін вранці у малій дозі. У птахів, що отримували празозін і наком (препарати, які знижують функціональну активність гіпоталамо-гонадного комплексу) спектральна потужність АЯ в межах δ_2-ритму не збільшується. А під впливом серотоніну цей показник підвищується значно повільніше, ніж у птахів контрольної



Кореляції між площею перетину ядер нейросекреторних клітин аркуатного ядра гіпоталамуса і спектральною потужністю аркуатного ядра гіпоталамуса (а) та лобних ділянок переднього мозку (б). I - вихідний стан; II - 4-та доба; III - 7-ма доба; IV - 10-та доба.
* Вірогідні кореляції.

групи (див. табл. 2, 3). Подібні зміни, але трохи рідше, спостерігаються і в межах δ_1-, θ- та α-ритмів. У межах β-ритму спектральна потужність знижується лише під дією накому. Під впливом інших застосованих фармакологічних препаратів вірогідних змін спектральної потужності АЯ порівняно з контролем у межах β-ритму не відбувається (див. табл. 2, 3).

Спектральна потужність ЛД усередині кожної експериментальної групи за умов впливу застосованих препаратів, як правило, або не зазнає вірогідних змін, або ж спостерігається зниження значень даного показника для деяких ритмів (як, наприклад, при введенні таких різнорідних препаратів, як мезатон, анаприлін, фізіологічний розчин-1) (табл. 4, 5). Це дає підставу стверджувати, що закономірні зміни спектральної потужності АЯ, які спостерігаються при введенні вивчених препаратів, в інших ділянках головного мозку, мабуть, не виявляються.

Для перевірки взаємозв'язку морфометричних та електрофізіологічних показників функціональної активності АЯ гіпоталамуса було проведено кореляційний аналіз, який виявив існування прямої кореляції між площею перетину ядер нейросекреторних клітин АЯ та спектральною потужністю АЯ для всіх ритмів, за винятком β-ритму (рис. 1).

Таким чином, моноаміни головного мозку модулюють хід статевого дозрівання у птахів. При цьому виникають закономірні зміни як морфометричних і біохімічних показників функціонального стану АЯ та гонад, так і електрофізіологічних характеристик АЯ.

M.E. Dzerzhinsky, A.N. Ptitsa, I.M. Varenyuk

INFLUENCE OF MONOAMINES AND TESTOSTERONE ON THE HYPOTHALAMO-TESTICULAR AXIS OF JAPANESE QUAIL (ELECTROPHYSIOLOGICAL AND MORPHOMETRIC STUDY)

Effects of biogenic amines, testosterone and melatonin both on the developing electrical activity of hypothalamic arcuate nucleus (NA) and morphology of testis and NA neurocytes during maturation in birds (Coturnix coturnix japonica) were tested. Slow d-frequency was shown to prevail at quail NA electrical activity. NA spectral power gradually enlarges during maturation. The data confirm the evidence that catecholamines induce acceleration of sexual maturation in birds mainly via brain alpha-adrenoreceptors, while dopamine- and serotoninergic brain systems cause deceleration of maturation. Morning or evening treat-

ments with melatonin (5mkg/100g bw) and evening ones (50mkg/100g bw) were revealed to result in activation of hypothalamic-testicular axis, and high-dose morning melatonin injections don't have any influence. Significant correlation was registered between the spectral power of NA neurocytes and profile area of their cellular nuclei. Total EA was demonstrated to vary at $д_1$- and, lesser, $д_2$-, и-, and б-ranges of spectrum, and was insignificant at в-range.

Taras Shevchenko National University, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабичев В.Н. Нейроэндокринная регуляция репродуктивной системы. – Пущино, 1995. – 226 с.
2. Баклаваджян О.Г., Погосян Н.Л., Аршакян А.В. Исследование некоторых нейрохимических механизмов влияния заднего гипоталамуса на электрическую активность больших полушарий переднего мозга и на вегетативные реакции у кур // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 1993. – 29, № 5-6. – С. 529-539.
3. Малышенко Н.М. Механизмы саморегуляции центральной нервной системы и гипофизарно-половой системы // Научн. доклады высш. школы. Биологические науки. – 1985. – № 7. – С. 5–18.
4. Фролкова Н.В. Зміни електричної активності головного мозку голубів під впливом різних подразників // Фізіол. журн. АН УРСР.– 1962. – VIII, № 1. – С. 79-84.
5. Bons N., Kerdelhue B., Assenmacher I. Immunocytochemical identification of an LHRH-producing system originating in the preoptic nucleus of the duck // Cell and Tissue Research. – 1978. – 188, № 1. – P. 99–106.
6. Bons N., Kerdelhuй B., Assenmacher I. Mise en йvidence d'un deuxiиme systиme neurosйcrйtoire a LH-RH dans l'hypothalamus du canard // C. r. Hebdomad. Sйanc..Acad. sci. (Sйrie D). – 1978. – 287, № 3. – P. 145–148.
7. Knobil E. The electrophysiology GnRH pulse generator in the rhesus monkey // J.Steroid. Biochem. and Mol. Biology..– 1989..– 33, № 48..– P. 669–671.
8. Silverman A.-J. The gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neural systems: Immunocytochemistry. – In: The Physiology of Reproduction / Ed. by E. Knobil and J. Neill. – New York: Raven Presss, Ltd, 1988. – P. 1283–1304.
9. Weick R.F., Dyer R.G. Electrical stimulation of GnRH release from the perifuced hypothalamic slice // Neuroendocrinology. – 1990.– 52, Suppl. № 1. – P.99.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка

Матеріал надійшов до редакції 22.01.2001

УДК 576.8.093.2

О. О. Федоровська, Л. В. Назарчук, Н. К. Скачкова, Л. Н. Немировська

Показники гомеостазу імунізованих стафілококовим анатоксином донорів, раніше ревакцинованих проти правця

Показатели гомеостаза привитых стафилококковым очищенным адсорбированным анатоксином доноров, ранее ревакцинированных против столбняка, изучали у 70 добровольцев в возрасте от 20 до 40 лет. Установлено, что привлечение доноров плазмафереза к последовательной иммунизации столбнячным и стафилококковым анатоксинами не вызывает негативных сдвигов в показателях гомеостаза. Результаты исследований показывают, что возможно привлекать к иммунизации стафилококковым анатоксином доноров, ранее ревакцинированных против столбняка.

ВСТУП

Останнім часом активно розвивається виробництво антиінфекційних препаратів крові спрямованої дії, одержання яких залежить від наявності донорського контингенту, імунізованого відповідними антигенними препаратами. Водночас, враховуючи соціально-економічний та екологічний стан в Україні, виробнича трансфузіологіія зазнає неабияких труднощів, що пов`язано з дефіцитом донорських кадрів для одержання плазми, як вихідної сировини для імунних препаратів крові. Виробництво препаратів крові спрямованої дії залежить від імунізації донорів-добровольців відповідними антигенними препаратами. Імунізація, поряд з напрацюванням специфічних антитіл, викликає деякі реакції в організмі, що в свою чергу, вимагає вироблення оптимальних і безпечних для здоров`я умов і методів введення антигенів [1,3,8-11,13].

Метою досліження було вивчення показників периферичної крові, функції печінки, загального вмісту білка у сироватці крові, загального аналізу сечі у донорів при імунізації стафілококовим анатоксином, які не менше, ніж два роки тому були ревакциновані проти правця, для одержання з їх крові антистафілококової плазми.

МЕТОДИКА

Обстежено донорів плазмаферезу (Київський міський центр крові) віком від 20 до 40 років. Об`єктом дослідження була сироватка крові донорів у динаміці імунізації. Імунізацію донорів проводили стафілококовим очищеним анатоксином виробництва Підприємства бакпрепаратів МНДІЕМ ім. М.Ф. Гамалеї Російської академії медичних наук, серія 121, К 2786 згідно з інструкцією до застосування препарату.

До першої групи ввійшли 50 донорів, які раніше були ревакциновані правцевим очищеним адсорбованим анатоксином з активністю 40 МО зв'язування в 1,0 мл. Донори підлягали плазмаферезуі, а потім були виключені з числа імунних донорів у зв`язку зі зниженням рівня правцевого антитоксину у сироватці крові до $<8{,}0.10^3$ МО/л. Цій групі донорів стафілококовий анатоксин вво-

© О. О. Федоровська, Л. В. Назарчук, Н. К. Скачкова, Л. Н. Немировська

дили підшкірно за профілактичною схемою. Курс вакцинації складав: дві ін'єкції по 0,5 мл з інтервалом 30-45 діб . Перша ревакцинація через 3 міс, друга через 12 міс. Другу групу склали 20 донорів, які були підшкірно гіперімунізовані стафілококовим очищеним анатоксином 1,0; 1,0, 2,0 мл з інтервалами 7 діб.

У роботі використовували клінічні, гематологічні, біохімічні, імунологічні та статистичні методи досліджень. Контроль за станом здоров`я донорів здійснювали згідно з вимогами нормативної документації [4,5].

Вивчали гематологічні показники периферичної крові: вміст гемоглобіну, кількість еритроцитів, лейкоцитів, лейкограму, швидкість осідання еритроцитів; функціональні проби печінки: вміст білірубіну, активність Аспартатрансфераза, Аланінтрансфераза (АсТ, АлТ); загальний вміст білка у сироватці крові; показники загального аналізу сечі [2,7].

При вивченні імунного статусу донорів визначали у сироватці крові правцевий антитоксин, за реакцією пасивної гемаглютинації з використанням еритроцитарного правцевого діагностикуму виробництва Підприємства бактерійних препаратів Московського науково-дослідного інституту вакцин та сироваток ім. І.І.Мечникова, серія 423-5, К 236 [4]; вміст антиальфастафілолізину - методом, який заснований на нейтралізації специфічними антитілами гемолітичної дії стафілококового токсину на еритроцити кролика [5]; фагоцитоз нейтрофільних гранулоцитів [6] і вміст імуноглобулінів основних класів [1].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження в день введення анатоксину та через 24-48 год потому показало, що імунізація не викликала негативних проявів як загального стану здоров'я, так і місцевих реакцій у першій та другій групах донорів.

Результати дослідження стану периферичної крові та сечі, функції печінки свідчать про те, що у динаміці імунізації показники залишаються у межах фізіологічних значень.

Результати дослідження (табл. 1, 2) свідчать про те, що гематологічні показники периферичної крові та функціонального стану печінки донорів першої групи хоч і знаходяться у межах фізіологічної норми, проте деякі з них -: кількість еозинофілів, паличкоядерних гранулоцитів, лімфоцитів і моноцитів - збільшуються під час курсу імунізації.

Аналіз показників фагоцитарних властивостей нейтрофільних гранулоцитів (табл.3) підтверджує відсутність змін як у поглинальній, так і у завершальній фазі реакції фагоцитозу.

Імунізація стафілококовим анатоксином обох груп донорів сприяє значному підвищенню вмісту специфічних антитіл. Вміст антиальфастафілолізину збільшувався з 1,5±0,2· до 5,9±0,4 і 6,9 .10 3 МО/л±0,5.10^3 МО/л - після першої та другої імунізації відповідно, та до 6,5±0,5 і 6,0 .10 3 МО/л±0,8·10^3 МО/л - після першої та другої ревакцинації відповідно (табл. 4).

Вміст імуноглобулінів G, A, M (див.-табл.4) показали, що у сироватці крові донорів знаходився у межах фізіологічної норми. Однак після першої реімунізації спостерігало збільшення вмісту імуноглобуліну класу G. Ця тенденція зберігала і після другої реімунізації.

Таким чином, показники гомеостазу донорів, які не менше, ніж два роки тому були реімунізовані правцевим анатоксином, а потім імунізовані стафілококовим анатоксином, знаходяться у межах фізіологічних значень, що дозволяє розширити контингент донорів антистафілококової плазми.

ВИСНОВКИ

1. У донорів, які після попередньої ревакцинації проти правця були імунізовані стафілококовим анатоксином, на тлі підвищення специфічних антитіл, показники периферичної крові, функції печінки, аналізу сечі не виходили за межі фізіологічної норми.

2. Залучення донорів-волонтерів до послідовної реімунізації правцевим і стафілококовим

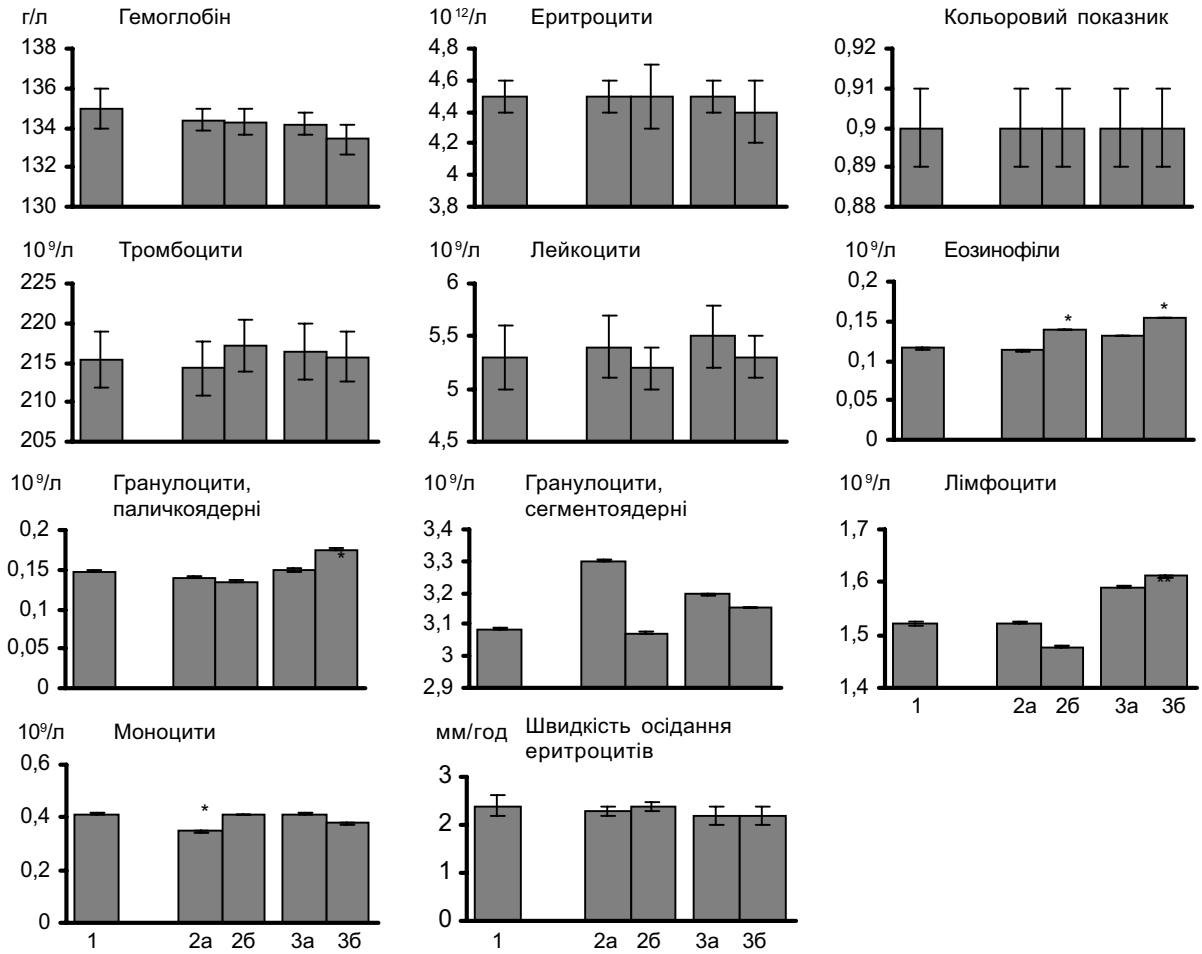


Рис. 1. Стан периферичної крові донорів, імунізованих стафілококовим анатоксином, раніше ревакцинованих проти правця. До імунізації (1) , після першої (2а) та другої імунізації (2б), після перщої (3а) та другої (3б) ревакцинації.

* P< 0,01 порівняно з показником до імунізації, ** P< 0,01 порівняно з показником першої імунізації.

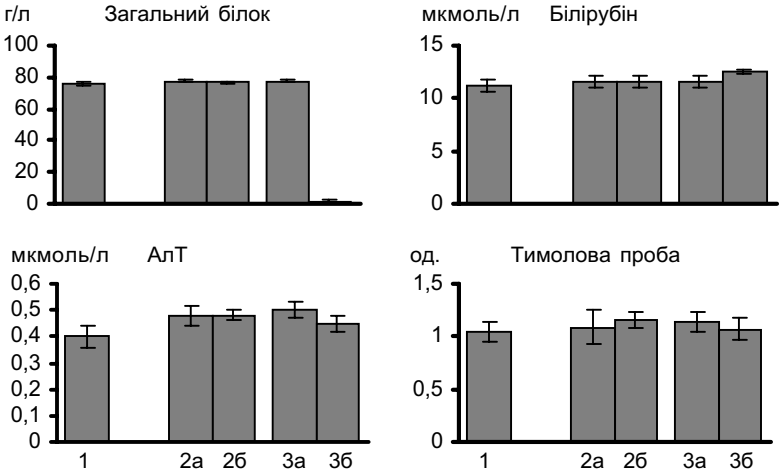


Рис. 2. Стан функції печінки донорів, імунізованих стафілококовим анатоксином, раніше ревакцинованих проти правця. Умовні показники ті ж самі, що і на рис. 1.

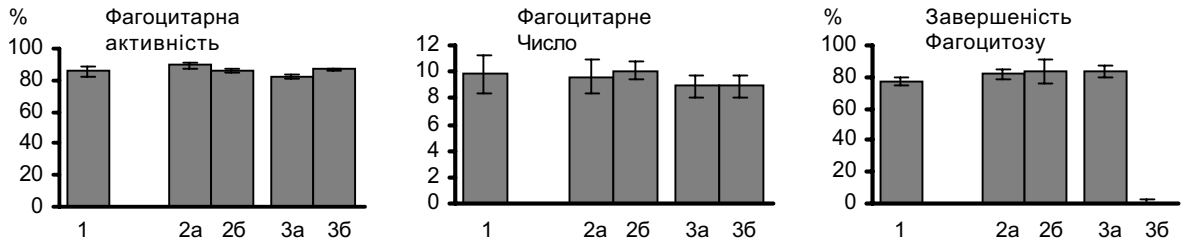


Рис. 3. Фагоцитарні властивості нейтрофільних гранулоцитів донорів, імунізованих стафілококовим анатоксином, раніше ревакцинованих проти правця. Умовні показчики ті ж самі, що і на рис. 1.

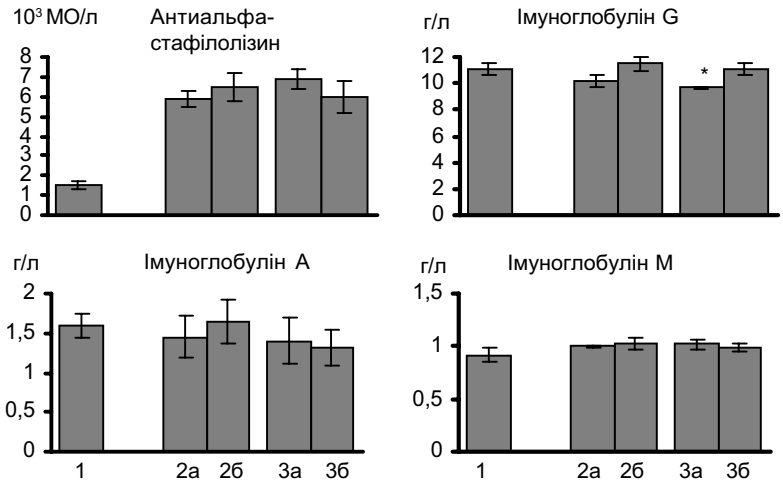


Рис. 4. Стан гуморального імунітету донорів, імунізованих стафілококовим анатоксином, раніше ревакцинованих проти правця. Умовні показчики ті ж самі, що і на рис. 1.
* $P < 0,01$ порівняно з показником до імунізації.

анатоксинами дозволяє розширити контингент імунних донорів і збільшити об'єм заготівлі антистафілококової плазми.

Ye.A.Fedorovskaya, L.V.Nazarchuk, N.K.Skachkova, L.N.Nemirovskaya

GOMEOSTASIS INDEXES OF IMMUNIZATING STAPHYLOCOCCI ANATOXINI DONORS, BEFORE HAVE BEEN REVACTINATED AGAINST TETANUS

On the 50 volunteers from 20 to 40 years old gomeostasis indexes of inoculating by staphylococci cleaning adsorbing anatoxini donors, before have been revactinated against tetanus, were studied. It was established, that attract of plasmaferes donors to consistent immunization by tetani and staphylococci anatoxini don't call negative alterations in their gomeostasis indexes. Results of study demonstrate, that it"s possibly to attract for immunization by staphylococci anatoxini donors, before have been revactinated against tetanus.

Kiev Scientific-Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Е.П., Белышева Н.В., Судакова Е.В., Шахова Н.Б. Опыт работы получения сырья для противостолбнячного иммуноглобулина. – В кн.: Материалы науч.-практ. конф. по безопасности в трансфузиологии, посвященной 55-летию областной станции переливания крови (Днепропетровск, 16 марта, 1999). - С.52.
2. Демидова Н.В. Функциональные системы организма доноров гипериммунной плазмы. - М. : Медицина, 1987. - 155 с.

3. Жиглинский И.В., Сидоряко А.И., Петров В.В. Современное состояние производства иммуноглобулинов. – В кн.: Материалы науч.-практ. конф. по безопасности в трансфузиологии, посвященной 55-летию областной станции переливания крови (Днепропетровск, 16 марта 1999). - С. 51.
4. Иммуноглобулин противостолбнячный человека /Фармакопейная статья ФС 42-155 ВС-86. - 1988. - 10 с.
5. Иммуноглобулин антистафилококковый человека жидкий /Фармакопейная статья ФС-42У-200/39-241-97. - 1997. - 6 с.
6. Кост Е.А., Стенко М.И. Справочник по клиническим лабораторным методам исследований. - М.:Медицина, 1975. - С. 397.
7. Меньшикова В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. - М.:Медицина, 1987. - 265 с.
8. Листрова Г.Г., Скляр И.Ф., Цыгида В.Г. Опыт иммунизации доноров стафилококковым анатоксином. – В кн.: Материалы науч.-практ. конф. по безопасности в трансфузиологии, посвященной 55-летию областной станции переливания крови (Днепроптровск, 16 марта 1999). - С. 40.
9. Русанов В.М., Суханов Ю.С. Перспективы производства препаратов плазмы в Российской Федерации и международные тенденции развития проблемы //Вест.службы крови России. - 1997. - № 2. - С. 8-16.
10. Федоровская Е.А.,Назарчук Л.В. Иммунный ответ организма доноров при иммунизации стафилококковым анатоксином // Врачеб. дело. - 1989. - № 2. - С. 70-72.
11. Bercovici Nadege, Debre Partrice, Liblan Roland. Tolerance Immunituire Specifique par Injection Systemeque d"Antigene // Med.Sci. - 1998. - 14, N 1. - P. 76-80.
12. Mancini G., Garbonara A.O., Heremann G..F. Immunochemical Quantitation of Antigens by Singl Radial Diffution // Immunochemistry. - 1965. - N 2. - P. 235-241.
13. Hodgkin Philip D. An Antigen Valence Theory to Explain the Evolution and Organization of Humoral Immune Respons //Immunol. and Cell. Biol. - 1997. - 75, N 6. - P.-604-608.

Наук.-досл. ін-т переливання крові М-ва охороніздоров'я України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 14.09.2000

УДК 617.735-085.356-092.9

З.А.Розанова

Кінетика поглинання ізольованою сітківкою бика ^{14}C-ГАМК та її кон`югатів з деякими вітамінами групи В

Поглощение сетчаткой быка физиологических концентраций ПАЛФ-ГАМК нарастает в течение 2-32 мин инкубации в отличие от ГАМК и ее неметаболизируемых коньюгатов, которые максимально накапливаются в первые минуты: пикамилон > ПАЛФ-ГАМК > пантогам > биотинил-ГАМК. Кинетика транспорта ГАМК и ее коньюгатов в сетчатку имеет сложный характер, при увеличении концентрации от 33 до 528 мкмоль/л, она линейна для пикамилона, отражая диффузию и нелинейная для ГАМК, ПАЛФ-ГАМК и пантогама, отражая различные системы их транспорта. При этом только транспорт ГАМК активируется ионами натрия.

ВСТУП

Нейротрансмітерна гальмівна функція ГАМК у синапсах сітківки людини та тварин добре відома і пов'язана з амакриновими та іншими гліальними клітинами з високою активністю глутаматдекарбоксилази і значним вмістом ГАМК [4 - 9, 11]. Система ГАМК-шунта і в головному мозку, і в сітківці може також виконувати функції метаболічної компенсації при гіпоксії. Враховуючи, що гіпоксія є основною причиною відмирання фоторецепторних клітин при відшаруванні сітківки та травматичних пошкоджень ока, є актуальним розроблення фармагентів направленої дії на інтенсивність реакцій ГАМК-шунта в ній, як це вже здійснюється для захисту клітин головного мозку [10]. В експериментально-клінічних дослідженнях з цією метою вже використовуються ГАМК та деякі її похідні (фенібут, пантогам, пікамілон), а також γ-оксибутират як ноотропні засоби [1]. Дія цих сполук на транспорт і метаболізм ГАМК у сітківці не вивчена. В попередній нашій роботі було встановлено, що нікотиноїл-ГАМК-[1-C^{14}] (пікамілон) у фізіологічних концентраціях поглинається сітківкою *in vitro* в більших кількостях, ніж ГАМК-[1-C^{14}] [2].

Мета цієї роботи – порівняти особливості динаміки та кінетики поглинання сітківкою ока бика ГАМК та її нових В-вітамінних кон`югатів з перспективою обгрунтування використання даних фармагентів в офтальмології.

МЕТОДИКА

У роботі використовували препарат ГАМК-[1-C^{14}] (Institute of isotopes, Угорщина, питомою радіоактивністю 440 МБк·ммоль$^{-1}$) та синтезовані з нього в радіоізотопній лабораторії ОДУ ім. Мечникова ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] (пірідоксальфосфат-ГАМК), нікотиноїл-ГАМК-[1-C^{14}], пантоіл-ГАМК-[1-C^{14}] і біотиніл-ГАМК-[1-C^{14}] за методиками запропонованими НВО "Вітаміни" з питомою радіоактивністю 240, 18,8, 31,5 та 60,4 МБк·ммоль$^{-1}$ відповідно. Очі биків брали в дослід через 2 год після забою (транспортування при 0-4^{0}C). Очі розтинали, збирали водянисту вологу, ізолювали сітківку та круглим пробійником вирізали з неї стандартні за площею ділянки діаметром 15 мм, що складало в середньому 8,5 мг сухої маси тканини. Сітківку занурювали в інкубаційне середовище, що складалося з 0,2 мл водянистої вологи (чи 0,15 моль/л

© З.А.Розанова

NaCl, чи 0,15 моль/л KCl) та 0,05 мл розчину досліджуваного міченого препарату і інкубували на водяній бані при 37^0C у шутельапараті протягом 2-32 хв при вивченні динаміки поглинання (концентрація мічених препаратів – 66 мкмоль/л). У разі вивчення кінетики поглинання сітківку інкубували впродовж 4 хв при концентрації мічених препаратів від 33 до 528 мкмоль/л. Після інкубації сітківку діставали і відмивали від розчину препарату, зануренням на 1 с у фізіологічний розчин NaCl (5 мл). У частині експериментів досліджували також вихід загальної мітки з відмитої сітківки в 2,0 мл ізотонічного розчину NaCl чи KCl протягом перших 30 с (тричі) та наступних 10 хв (двічі). Відмиту сітківку розміщували на попередньо зважені мішені з нержавіючої сталі, підлужували додаванням 0,1 мл 0,1 моль/л NaOH. Висушували при 90^0C та зважували на аналітичних терезах. Підрахунок радіоактивності сухої сітківки та інкубаційних середовищ проводили на газопроточному лічильнику 2154-1-1М "Протока", визначаючи число імпульсів за 60 с чи за 100 с на 10,0 мг сухої сітківки та кількість поглинутої сітківкою з інкубаційних середовищ мітки. Розраховували швидкість поглинання препаратів у наномолях на 1 г вологої маси тканини. Результати обробляли статистично.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати вивчення динаміки поглинання сітківкою близьких до фізіологічних еквімолярних концентрацій ГАМК та її досліджених кон'югатів з вітамінами та коферментом показали, що ГАМК та її сполуки, що неметаболізуються, максимально накопичуються в сітківці в перші 4 хв інкубації, а далі їх вміст не змінюється. За цих умов, при такому ж вмісті в інкубаційному середовищі (66 мкмоль/л) ПАЛФ-ГАМК (коензим-субстратний комплекс у вигляді основи Шиффа) накопичується в сітківці в зростаючих концентраціях протягом усього терміну 32-хвилинної інкубації (рис.1). Цей факт свідчить про більш тривале та інтенсивне включення в метаболізм ПАЛФ-ГАМК порівняно з вільною ГАМК у клітинах сітківки. Ці результати мають і практичне значення для оцінки ПАЛФ-ГАМК як фармагента в офтальмології. В цілому слід відмітити, що в перші 2-4 хв поглинання сітківкою нікотиноїл-ГАМК найбільш інтенсивне та більш ніж вдвічі перевищує інші досліджувані сполуки: ПАЛФ-ГАМК> ГАМК > пантогам. У наступні 16-32 хв ця закономірність зберігається (крім ПАЛФ-ГАМК). Враховуючи ці результати для подальших досліджень кінетики транспорту ГАМК та її кон'югатів, ми використовували 4-хвилинну інкубацію, і згідно з літературними даними - концентрації ГАМК в інкубаційному середовищі від 33 до 528 мкмоль/л, максимальна з яких на порядок менша від концентрації ГАМК у головному мозку та сітківці щурів [10].

Дослідження кінетики транспорту в сітківку ГАМК та ПАЛФ-ГАМК показали, що

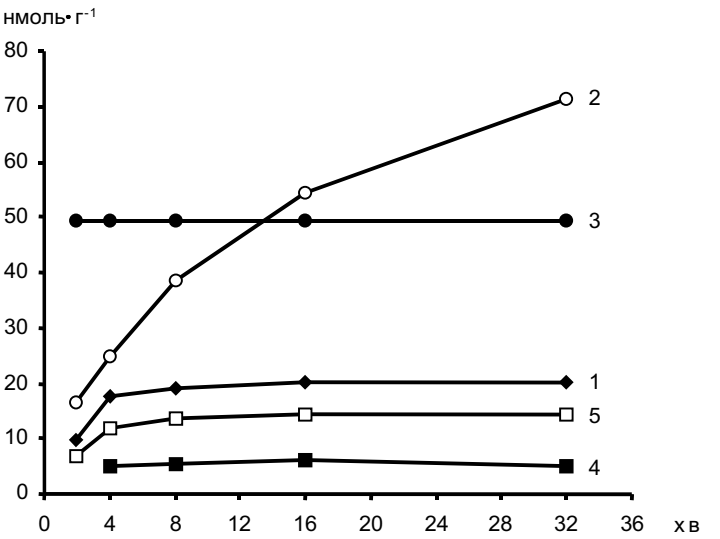


Рис. 1. Динаміка поглинання сітківкою бика ГАМК-[1-C^{14}] (1), ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] (2), нікотиноїл-ГАМК-[1-C^{14}] (3), пантоїл-ГАМК-[1-C^{14}] (4) та біотиніл-ГАМК-[1-C^{14}] (5) за їх концентрації в інкубаційному середовищі – 66 мкмоль/л. P <0,05 порівняно з ГАМК-[1-C^{14}]; n = 10-18.

при концентраціях ГАМК та її коензим-субстратного комплексу, близьких до фізіологічних (33-132 мкмоль/л), спостерігається повільне збільшення швидкості транспорту, а при терапевтичних концентраціях сполук в інкубаційному середовищі (198-528 мкмоль/л) спостерігається висока швидкість транспорту, що відображає в основному дифузійні процеси та сорбцію (рис.2).

Ці ж закономірності спостерігаються і у разі транспорту пантоїл-ГАМК (пантогам) у сітківку і лише транспорт нікотиноїл-ГАМК (пікамілону) майже лінійно збільшується з концентрацією його в інкубаційному середовищі відображаючи дифузію.

У спеціальних дослідженнях вивчали вплив іонного складу інкубаційного середовища на транспорт ГАМК-[1-C^{14}] і ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] в сітківку, порівнюючи водянисту вологу, яка містить вітамини та інші сполуки, з розчинами 0,15 моль/л NaCl чи 0,15 моль/л KCl. При цьому визначали також вихід загальної мітки з сітківки при послідовній інкубації в розчинах NaCl або KCl (об'єм 2 мл) тричі по 10 с, та двічі по 5 хв, з урахуванням в динаміці загальної мітки в цих розчинах. У цих дослідах брали очі одного бика, сітківка одного з яких використовувалася для визначення кількості поглинутих мічених сполук, а другого – для визначення виходу загальної мітки в промивні розчини. Останнє було технічно можливим після преінкубації протягом 4 хв висічки сітківки в середовищах з концентрацією мічених сполук 528 мкмоль/л та їх високою питомою радіоактивністю. Результати цих дослідів показали (таблиця), що при заміні водянистої вологи на 0,15 моль/л NaCl швидкість транспорту в сітківку ГАМК-[1-C^{14}] достовірно збільшується, а транспорт ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] не залежить від катіонного складу промивних середовищ. Важливо відмітити, що навіть при тривалій постінкубації (10,5 хв) з п'ятикратною заміною промивних розчинів у сітківці ще залишаються 11-20% загальної мітки ГАМК та 13-25% - ПАЛФ-ГАМК, при цьому більша частина мітки виходить з сітківки в перші 30 с.

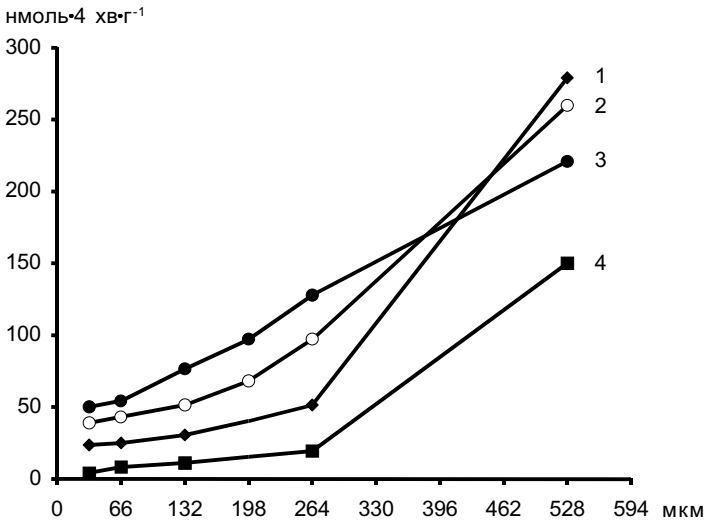


Рис. 2. Кінетика транспорту ГАМК-[1-C^{14}] (1), ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] (2), нікотиноїл-ГАМК-[1-C^{14}] (3) та пантоїл-ГАМК-[1-C^{14}] (4) з водянистої вологи в сіткцвку бика за 4 хв інкубації при 37 оС. $P < 0,05$ порівняно з ГАМК-[1-C^{14}]; $n = 10-18$.

Механізми транспорту в сітківку не вивчені навіть для ГАМК, хоч відомо, що при інкубації сітківки щурів з ^{3}Н-ГАМК у концентрації нижчій від фізіологічної її вихід у перфузат незначний і не збільшується після додавання стократної концентрації неміченої ГАМК [5], що різні клітини ізольовані з сітківки щурів поглинають ^{3}Н-ГАМК з неоднаковою швидкістю [11] і що в нейроструктурах мозку ідентифіковані два класи ГАМК-рецепторів пов'язаних з хлорним каналом синапсів [3].

Динаміка та кінетика поглинання сітківкою бика кон'югатів ГАМК з вітамінами кількісно та якісно відрізняються від ГАМК, зокрема ПАЛФ-ГАМК, транспорт якого в сітківку підвищується зі збільшенням часу інкубації, що можливо пов'язано з взаємодією його з ПАЛФ-залежними ферментами зовнішньої мембрани епітелію, транспортно-метаболічні функції якої добре відомі. Кінетика поглинання пікамілону сітківкою бика відображає дифузію

Вплив іонного складу інкубаційних середовищ на поглинання сітківкою бика доданих до концентрації 528 мкмоль/л ГАМК-[1-C^{14}] або ПАЛФ-ГАМК-[1-C^{14}] за 4 хв, та їх вихід у промивні розчини за 10,5 хв при 37^{0}C(n=8-10)

Склад інкубаційного середовища	Поглинання препарату, нмоль·г$^{-1}$	Вихід загальної мітки нмоль/л в промивні розчини 0,15 моль/л NaCl або 0,15 моль/л KCl за				
		10 с	10 с	10 с	5 хв	5 хв
ГАМК						
Водяниста волога	310±15					
NaCl 0,15 моль/л	396±18*	123±95**	37,2±4,8	24,2±3,5**	96,2±9,1**	46,3±6,0
KCl 0,15 моль/л	304±16	73,3±8,0	46,1±5,9	13,4±2,0	76,0±8,5	34,0±5,3
ПАЛФ-ГАМК						
Водяниста волога	282±22					
NaCl 0,15 моль/л	290±21	123±9,7**	34,5±5,4	24,9±5,7	51,0±7,2	15,8±3,8
KCl 0,15 моль/л	275±23	99,3±8,6	27,2±5,1	15,6±3,5	42,5±6,6	22,0±4,3

P < 0,05 порівняно з водянистою вологою; ** P < 0,05 порівняно з NaCl і KCl.

(неспецифічну сорбцію), це ж спостерігається і для пантоїл-ГАМК і самої ГАМК при терапевтичних концентраціях в інкубаційному середовищі (водяниста волога). В цілому механізми транспорту ГАМК-кон'югатів і специфічної їх рецепції потребують відповідних досліджень на ізольованих з сітківки клітинах і мембранних нейроструктурах.

Z.O.Rozanova

KINETICS OF ABSORPTION BY THE BOVINE RETINA OF 1-^{14}C-GABA AND ITS B-VITAMINS PREPARATIONS

Absorption by the bovine retina of physiological concentration of PLP-GABA increase clearing 2-32 minutes of incubation in difference of GABA and its non metabolic preparations, which store up as much as possible in first minutes: picamilon > PLP-GABA > GABA > panthogam > biotinil – GABA. Kinetics of transport of GABA and its preparations into retina has a complex character. By the growth of concentration from 33 мМ to 528 мМ, it is linear for picamilion, showing diffusion, and not linear for GABA, PLP-GABA and panthogam, showing differently systems of its transport. And only GABA transport is activated by Na-ions.

Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy named by Filatov, AMS of Ukraine, Odessa

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Копелевич В.М., Сытинский И.А., Гунар В.И. Современный подход к созданию ноотропных средств на основе ?-аминомасляной кислоты // Хим.- фарм. журн. – 1981. – 15, № 5. - С. 27-39.
2. Логай И.М., Леус Н.Ф., Розанова З.А. Особенности поглощения сетчаткой меченых препаратов пикамилона и ГАМК // Физиол. журн. - 1991. – 37, № 2. - С. - 116-118.
3. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы. - М.: Мир, 1990. - С. 230, 292-294
4. Brunn A., Ehinger B, Tornquist K. Neurotransmitter in the retina of the mudpuppy. Necturus maculosus // Cells and Tissue Res. – 1984. – 238, № 1. - P.13-18.
5. Lake N., Voaden M.J. Exchange versus net uptake of exogenously-appled r-aminobutiric acid in retina // J. Neurochem. – 1976. – 27, № 6. - P. 1571-1573.
6. Milan A.H., De Leeum A.M., Sauz V.P., Saari T.C. Immunolocalisation and or a subpopulation of GABA-positive amacrine cells in retinas of different species // J. Compar. Neurol. – 1990 – 226, № 1. - P.123-129
7. Miller R.F., Frumkes I.E., Slaughter M., Dacheux R.R. Physiological and pharmacological basis of GABA and glycine action on neurons of mudpuppy retina. 11. Amacrina action and ganglion cells // J. Neirophysiology. – 1981,45. - № 4. P.764-782.
8. Miller R.F., Dacheux R.R., Frumkes I.E. Amacrine cells in nectures retina: evidence of independent r-aminobutiric acid and glycine-releasing neurons // Science. – 1977, 198, № 4. - P.478-486.
9. Pourcho R.G., Goebel D.T. Colocalisation of substance P and r-aminobutiric acid in amacrine cells of the cat retina // Brain. Res. - 1988.- 447, № 1. - P. 164-168.
10. Rozanov V.A. GABA-ergic mechanisms of brain protection against hypoxia. - In: Abst. 2 nd Int. Symp on Hyroxia. - Berlin, 1991. - P.13-14.
11. Schaeffer J.M. Biochemical characterization of isolated rat retinal cells the r-aminobutiric acid system // Ex. Eye Res. - 1982. – 34, №5. - P. 715-726.

Наук.-досл. ін-т очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова

Матеріал надійшов до редакції 30.08.99

УДК 616.12. - 089.843 - 097

В.С. Шевченко

Регуляція природного імунітету при ксеногенних порушеннях кровообігу

Исследовали кальцийзависимые реакции естественного иммунитета с участием суперсемейства иммуноглобулинов у 216 реципиентов на ряд интра- и экстракорпоральных ксенобиотиков при имплантации искусственных клапанов сердца и гетеротопной трансплантации вен в коронарные артерии. Установили, что немедленная иммунная реакция организма на ксенобиотики в виде образования противотканевого анодного аутопреципитина со специфичностью к поверхностному компоненту клеточной мембраны инициирует и регулирует последующую динамику образования двух различных аутоиммунных комплексов фибриногена, что проявляется характерными иммуногенными нарушениями кровообращения. Поэтому коррекция этих быстрых реакций естественного иммунитета патогенетически значима для профилактики и нормализации острых ксеногенных нарушений кровообращения при транс- и имплантациях на сердце, пораженном эндокардитом или атеросклерозом.

ВСТУП

У процесах імунного розпізнавання "свого" і "не свого" при операціях на серці з використанням різнофазних ксенобіотиків і гетеротопних трансплантантів важливе значення має швидкореагуюча система природного імунітету, що регулюється Ca^{2+} і має при цьому значний вплив на кровообіг [1,2,14]. Зокрема, її ланками є, з одного боку, анодні аутопреципітини (ААП) та інші рецепторні молекули суперсімейства імуноглобулінів як на лімфоідних, так і на клітинах серцево-судинної системи [3,7,13,20], а з другого - їх ліганди у вигляді мембраноклітинних компонентів (МК) і неоднакових аутоантигенів фібриногену (АФ) [4,8,12]. Крім того, солюбілізовані та модифіковані імунні рецептори, що "скидаються" або секретуються активованими клітинами та десорбуються після попередньої адсорбції на лігандах, широко представлені в плазмі крові і солідних тканинах і в сукупності з нативними рецепторами визначають взаєморегуляторність цих реакцій природного імунітету [16]. Мета роботи - виявити їх взаємозв'язок і відносну інформативну значимість у реципієнтів при операціях транс- і імплантації на серці з використанням інтра- та екстракорпоральних ксенобіотиків.

МЕТОДИКА

Обстежено 90 хворих на атеросклероз коронарних судин і 126 хворих на ендокардит до, під час та після операцій аорто-коронарного шунтування (АКШ) і протезування клапанів серця (ПК), а також 50 практично здорових людей, донорів крові. Поетапно досліджували стабілізовані гепарином проби плазми крові реципієнтів в агарогелевому середовищі, з'єднаному з гепарином, при 17-20^0 С . У них виявляли аутоантигени фібриногену: АФ 1 - методом зустрічного імуноелектрофорезу [19] та АФ 2 - імунодифузійним методом Оухтерлоні [22] за реакцією з відповідним антифібриногеновим аутоімуноглобуліном (АФА) у

© В.С. Шевченко

вигляді анодної та катодної модифікацій IgG. Їх верифікували за допомогою стандартного анти- IgG імуноелектрофоретичним методом Грабара [17] у відповідних (анодної або катодної) зонах. Референс-препаратами були: для АФ 1 - гепарин-стабілізований розчин стандартного фібриногену в фізіологічному розчині, а для АФ 2 - у донорській сироватці крові. Інтенсивність вихідних преципітатів і ступінь їх солюбілізації при 37^0 С виражали в умовних одиницях:" ++ " і " + " лінії відповідної інтенсивності, " - " їх повна солюбілізація або початкова відсутність. Чутливість організму до ксенобіотиків визначали методом Оухтерлоні за реакцією проб плазми з водорозчинним поверхневим МК, відносно незалежним в тканинному, аллогенному та біовидовому відношеннях [7] . Виявлені при цьому ААП диференціювали за інтенсивністю (+ , ++) прямої лінії або дуги та ідентифікували за імунологічною схожістю з стандартним препаратом IgG, що проявлялася злиттям іх преципітаційних ліній або скороченням лінії IgG, а також імуноелектрофоретично в анодній зоні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вміст у крові реципієнтів вільно циркулюючого АФ 1 і розчинність його імунних комплексів, судячи з інтенсивності і стабільності утворених їм з анодним АФА при 17-20^0 С і 37^0 С преципітаційних ліній, на доопераційному і на окремих етапах введення в організм розчинних ксенобіотиків: синтетичних анестетиків з міорелаксантами, ксеногенного гепарину, - а також у донорів крові суттєво не відрізнялись і були контролем. Проте такі преципітати, утворені на етапі екстракорпорального підключення системи штучного кровообігу (ШК) уже через 5-20 хв мали якісну відмінність від контрольних преципітатів, що виявлялась у їх нестійкості і солюбілізації при 37^0 С. Ця рання солюбілізація, що виникала раптово, з максимальною інтенсивністю, зважаючи на повне розчинення преципітату, далі плавно або з коливаннями припинялася на наступних етапах ШК. Їй передувала і її супроводжувала поява ААП у плазмі крові реципієнтів уже через 10-20 хв після введення в організм анестетиків з міорелаксантами, в основному амонієвими, яким властива значна перехрестна імунореактивність [13], і особливо гепарину та після підключення системи ШК. При цьому утворення вільно циркулюючих ААП закономірно супроводжувалося їх витратою (споживанням) внаслідок чого вони зникали з плазми крові, а солюбілізація АФ 1-преципітатів припинялась (таблиця). За умов вихідної відсутності цієї солюбілізації також не виникало значимої індукції утворення і споживання ААП.

Солюбілізація імунних АФ 1-преципітатів, що асоційована з комплексуванням не тільки ААП, але і ауто- IgG з МК [10], може розглядатися як пристосувально-захисний механізм при утворенні в організмі імунних комплексів [15]. Проте її "вибуховий", швидкоперехідний розвиток безпосередньо пов'язаний з гострими імуногенними порушеннями кровообігу у вигляді дифузних і вогнищевих, особливо інфарктних, уражень тканин серцево-судинної системи та її функціональної недостатності, залежної від електричної активності серця, в т. ч. кальцієвого струма, а також фазного стану крові. Так, при ранній, на початку ШК, солюбілізації АФ 1- преципітатів ці серцево-судинні ускладнення у зв'язку з імплантаціями були найбільш тяжкими та виникали у 59 із 66 (85%) осіб, тобто значно частіше, ніж при пізній, на прикінці ШК, солюбілізації або без неї: у 21 із 150 (14%) осіб ($P<0,001$).

Оскільки утворення імунного АФ 1-преципітату відтворюється in vitro лише за умов імуноелектрофорезу, що усуває пригноблюючий вплив на цю преципітацію сироваткового білка з анодною рухливістю, то для його ідентифікації провели модельне дослідження. Спочатку, за допомогою з'єднання анодного АФА з донорськими сироватками (n=11) показали, що в них у високому титрі (до 1:128) міститься інгібітор, який рухаючись в анодному напрямку на зустріч АФ 1, перешкоджає

Зв'язок динаміки імунного комплексоутворення з ксеногенним порушенням кровообігу

Преципітат (ліганд-імунний рецептор), 37° С	Етапи дослідження								
	До операції	Після наркозу	Після введення гепарину	Під час штучного кровообігу (хв)					
				5-19	20-39	40-59	60-79	80-99	100-кінець
Рання динаміка комплексоутворення (реципієнт Ч., АКШ, ксеногенне порушення кровообігу)									
МК - ААП	-	++	+	++	+	+	-	-	-
АФ 1- анодний АФА	++	++	++	-	-	-	+	++	++
АФ 2- катодний АФА	++	+	-	-	-	-	-	-	-
Відсутність динаміки комплексоутворення (реципієнт В., АКШ, без ускладнень)									
МК - ААП	-	-	-	-	-	-	-	-	-
АФ 1- анодний АФА	++	++	++	++	++	++	++	++	++
АФ 2- катодний АФА	+	+	+	+	+	+	+	+	+

імунному комплексоутворенню (преципітації). Потім, сполученням тогож АФА з високоочищенним альбуміном (фірма "Sigma", США) встановили, що за тих же умов електрофорезу саме альбумін пригнічує взаємодію анодного АФА з АФ 1. Разом з тим, як виявлено раніше [11] і підтвержено 100%-ю відтворюваністю результатів триплетних досліджень, альбумін, з'єднаний з розчином МК (n=11), пригнічує також преципітацію МК з плазменним ААП і з стандартним IgG. Конкурентні відношення декількох преципітаційних пар реагентів, що виникають на цій основі, можуть впливати в організмі на умови утворення імунних комплексів, іх склад і, відповідно, на солюбілізацію. Так, попереднє з'єднання плазми реципієнтів, що містить ААП (n=11), з АФ 1 викликало або посилювало солюбілізацію його імунних комплексів, вірогідно внаслідок послаблення преципітаційної решітки [15], на відміну від донорської плазми, що не містить ААП і, відповідно, не має солюбілізувальних властивостей відносно імунних комплексів фібриногену.

Таким чином, ААП та іх нормальні праформи (попередники) [10] , що виграють роль рецепторних молекул природного імунітету і мають, судячи з позитивної реакції на імунологічну ідентичність з стандартним IgG, МК-розпізнаючий сайт, подібний такому в IgG, але з якісно інакшою -зворотною - кальцієвою залежністю (11), несуть також і моделюючу функцію щодо імунного комплексування фібриногену.

Динаміка імунного комплексування АФ 2 з катодним АФА, як при ендокардиті, так і атеросклерозі не мала дискретного переривчастого характеру (див. таблицю). Вона прямувала безпосередньо після ініциації утворення ААП і проявлялася зниженням у 2-4 раза інтенсивності "інтраопераційних" порівняно з "доопераційною" лінією до повного припинення імунної преципітації АФ 2, вірогідно внаслідок його ендосудинного комплексування з катодним АФА, що супроводжується імунокомплексним порушенням кровообігу [8]. Лінійно нисхідна непереривчата динаміка вмісту в плазмі цього фібриногенового аутоантигену узгоджується з його малою залежністю від регуляторного впливу альбуміну і ААП, судячи з того, що без електрофоретичного усунення їх та Ca^{2+} утворювалися комплекси "АФ 2 - катодний АФА" стабільні при 37^0 С і з сильною прямою кальцієвою залежністю [12]. За відсутності у реципієнтів ААП- реакцій на ксенобіотики рівень вільно циркулюючого АФ 2, виходячи з порівняної інтенсивності серії пре-

ципітаційних ліній, залишався відносно сталим до завершення імплантації (див. таблицю).

У перші 4-12 год постімплантаційного періоду інтенсивність преципітаційних ліній обох аутоантигенів фібриногену асинхронно і транзиторно підвищувалася з максимальним перевищенням початкової інтенсивності в 2-4 рази (внаслідок індукції їх синтезу як цитокінів системи природного імунітету [18]) без значущої солюбілізації їх імунних комплексів.

Як відомо, якісний і кількісний склад імунних комплексів [21] визначає їх патогенну дію на тканини серцево-судинної системи, а також фазний стан і реологічні властивості крові. Так, мембранотропні Ca^{2+}-ассоційовані ААП можуть бути "провідниками" кальцію в клітини, перевантаження яким, зокрема кардіоміоцитів [6], є одним з основних, ключовим механізмом їх імуногенного пошкодження, а імунні комплекси фібриногену - брати участь в утворенні позаклітинного матрикса [5]. Отже, диференційоване виявлення компонентів імунних комплексів може раціоналізувати пошук і використання імунотропних засобів, зокрема альбуміну, для захисту клітинних мембран і нормалізації фазного стану крові у зв'язку з імплантацією на серці.

ВИСНОВКИ

Використання деяких ксенобіотиків: інтракорпоральних (розчинних і таких що імплантуються) і екстракорпоральних, у вигляді системи штучного кровообігу - викликає у реципієнтів характерні взаєморегулюючі реакції природного імунітету. При цьому індукція утворення мембранотропних анодних аутопреципітинів є пусковою, загальноімунною реакцією організму на ксенобіотики, а динаміка -- дискретна або лінійна -- відповідно до двох різних імунних комплексів фібриногену - відображає, в основному, імуногенні порушення кровообігу.

V.S. Shevchenko

REGULATION OF INNATE IMMUNITY AT THE XENOGENIC DAMAGES OF BLOOD CIRCULATION

Calcium-dependent innate immune response with participation of the superfamily of immunoglobulins to several intra - and extracorporal xenobiotics were studied at 216 recipients during synthetic cardiac valves implantation or veins transplantation in coronary arteries. It was shown that immediate immune response to xenobiotics was manifested by generation of the antitissue anodical autoprecipitin with specificity to the surface cell membrane component. This reaction iniciated and regulated the subsequent dinamics of the two different fibrinogen autoimmune complexes formation, resulting in develepment of the immunogenic damages of blood circulation. Correction of these rapid innate immune responses is important for prevention and normalisation of the xenogenic damages of blood circulation during trans-and implantation on the heart impaired with endocarditis or aterosclerosis.

Institute of Cardiovaskular surgery of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авдонин П.А., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций.-М.: Наука, 1994.-374с
2. Кнышов Г.В., Бендет Я.А. Преобретенные пороки сердца. К.: Випол, 1997.-279с
3. Козлов И.Г., ГорлинаН.К., Чередеев А.Н. Рецепторы контактного взаимодействия// Иммунология.- 1995, № 4.-С. 14-24.
4. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма.- М.: Медицина, 1988.-279с
5. Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы.- К.: Наук. думка, 1992.-203с
6. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкис Л.П. Васкулиты и васкулопатии.- Ярославль: Верхняя Волга, 1996.-615с
7. Шевченко В.С. Прояви негайної реакції біонесумісності у хворих при відновних операціях на серці// Фізіол. журн.-1998-44, № 4.-С.88-92.
8. Шевченко В.С. Аутоимунный синдром как проявление эндо- и экзогенной бионесовместимости при поражении эндотелиальной ткани сердечно-сосудистой системы и их коррекции// Сердечно-сосудистая хирургия.-1998, № 6.- С.226-229
9. Шевченко В.С. Утворення аутоімунніх комплексів як показник біонесумісності при відновних операціях на серці// Фізіол. журн.-1999.-45, № 3.-С.69-74
10. Шевченко В.С. Гуморальні реакції біонесумісності у ранньому періоді після гетеротопної аутотрансплантації вен у коронарне русло та

імплантації синтетичних клапанів серця // Там же.- № 5.- С.112-116
11. Шевченко В.С. Аутоімунні процеси та біосумісність при вогнищевих ураженнях ендотелію серця та його судин // Там же.-2000.-46, №6.-С.99-104
12. Шевченко В.С. Регуляция образования аутоимунных комплексов при операциях на сердце с использованием разнофазных ксенобиотиков // Сердечно-сосудистая хирургия.- 2001.-№8.- С.309-310
13. Allergic diseases. Аллергические болезни.- М.: ГЭОТАР Медицина.- 2000.- 768с
14. Butler J.,Rocker G., Westaby S. Infarmatory response to cardiopulmanary bypass‖ Ann Thorac. Surg.- 1993.- 55.-P.552-559
15. Complement / Eds: Muller-Eberhard H., Miescher P.- Berlin.- 1985.-215 p.
16. Cristea V. Immunolopie fundamentala. Cluj - Napoca: Universitatea de mediciina si farmacia "Iuliu hatieganu" 1999.- 293p
17. Grabar P., Burtin P. Immunoelectrophoretic analysis - Amsterdam.- 1964.- 209p
18. Fearon H., Lockalley R. The instructive role of innate immuniny in the acquired immune response // Science.- 1996.- 272.-P.50-54
19. Friemel H. Immunologische arbeits methoden. Иммунологические методы -М.: Мир.-1979.-518с
20. Littman G., Good P. Immunoglobulins. Иммуноглобулины- М.: Мир.-1981.- 495с
21. Manual of Clinical and laboratory immunology / Eds: Rose N. et al. Washington.- 1997.- 1255p.
22. Ouchterlony O., Nilson L. Immunodiffusion and immunoelectrophoresis.- In: Handbook of experemental immunology.- Oxford.- 1978.- Vol1.- P 185-215

Ін-т серцево-судинної хірургії АМН України, Київ

Матеріал надійшов до редакції 10.04.2001

ІСТОРІЯ НАУК

П. Г. Костюк, О. О. Мойбенко, В. Я. Березовський

Олегу Олександровичу Богомольцю було б уже 90 років

Олег Олександрович народився 26 лютого (13 за старим стилем) 1911 року в м.Одесі в родині молодого приват-доцента кафедри загальної патології Новоросійського університету Олександра Олександровича Богомольця і Ольги Георгіївни Тихоцької. Вона працювала лікарем-педіатром під керівництвом професора Сперанського. В цьому ж році батька було обрано професором кафедри загальної патології Саратовського Університету і родина переїхала до Саратова.

Дитячі роки Олега проходили в буремний період історії Росії. Пролетарські реформи в галузі освіти, заміна кваліфікованих викладачів у гімназіях на випадкових людей або пройдисвітів, що переховувались від мобілізації, не могла не позначитись на формуванні свідомості і життєвих поглядів молоді. Деталі виховної роботи в школах Саратова періоду 1917-1919 років яскраво описані Л.Касилем. А в пам`яти гімназистів закарбувалася образа на вчителя за глузливе обзивання їх "троглодитами". Проте і в родині лікаря Касиля, і в родині Богомольців існував свій мікроклімат, певна сімейна атмосфера, яка значно відрізнялася від гімназичних або вуличних мітингів.

Саме така атмосфера уважного ставлення батьків до всіх членів родини, поваги до особистості, її думок і способу життя, терпимість до інакомислення, була типовою ознакою справжньої російської інтелігенції. Одним з носіїв цих традицій у родині був дід Олега - земський лікар Олександр Михайлович Богомолець. До кінця свого життя (1935 рік) він був близьким другом і порадником як свого сина, так і свого єдиного внука Олега. Семирічну шкільну освіту Олег закінчив у 1925 році і цього самого року родина переїхала до Москви - батька було обрано на посаду завідувача кафедри патологічної фізіології медичного факультету II Московського державного університету.

У Москві Олег Олександрович, ймовірно під впливом загального потягу молоді до електрифікації, радіофікації та індустріалізації, які широко пропагувалися на той час, вступив до чотирирічних виробничо-технічних спецкурсів Московського відділення Наросвіти. Потяг до технічного конструювання, насолоду від роботи за токарним верстатом, над складною радіотехнічною схемою або власноручним ремонтом вимірювального приладу він зберіг на все життя. Технічні знання та практичні навики стали надійною підтримкою для успіху науково-дослідної роботи за скрутних умов відсутності медичної та електровимірювальної апаратури. Відночас він захоплювався фотографією, знімав "фотокором", сам проявляв скляні негативи,сам друкував фотографії.

Незважаючи на захоплення технікою, для подальшого навчання Олег обрав медицину. Можливо, це було зроблено під впливом сімейних традицій та глибокої поваги до професії діда й батька. Проте могла бути і

© П. Г. Костюк, О. О. Мойбенко, В. Я. Березовський

інша причина суто психологічного характеру. У травні 1928 року трагічно загинув директор Московського інституту переливання крові проф. А.А.Богданов. Це сталося під час ризикованого експерименту гемотрансфузії на самому собі. Трагедія широко обговорювалась у пресі, і у найменших деталях розбиралася в родині Богомольців. Адже Олександр Олександрович у цей час завідував експериментальним відділом цього інституту. Вплив цієї події на вибір Олегом Олександровичем життєвого шляху міг мати вирішальне значення. Саме в 1928 році він закінчив виробничо-технічні курси, а восени цього року рішуче став на новий шлях - подав заяву і успішно склав вступні іспити на медичний факультет II Московського медичного інституту.

Перші чотири курси Олег учився у Москві, поєднуючи навчання з громадською роботою в інститутському осередку Осовіахіму, захоплювався тенісом, досяг у ньому значних успіхів. Переїзд родини в Україну змусив його перейти на V курс I Київського медичного інституту. В січні 1934 р. Олег Олександрович отримує диплом лікаря.

Ще в студентські роки серед усих медичних дисциплін його увагу привертає найбільш мужня професія - хірургія. З лютого 1934 р. він виконує обов'язки асистента у відділі експериментальної хірургії Інституту експериментальної біології і патології Наркомздраву УРСР. Водночас набуває хірургічного досвіду, працюючи разом з колегами Інституту ортопедії та травматології, набирає експериментальний матеріал до кандидатської дисертації. Тема цієї роботи була пов'язана з основним напрямом наукових досліджень батька - переливанням крові. Разом з тим, вона базувалася на досить складних фізико-хімічних вимірюваннях редокспотенціалів крові та тканин при ауто- та ізогемотрансфузіях. Складність роботи полягала у стандартизації стану платинових електродів та здійсненні прецизійних вимірювань малих електричних струмів за допомогою дзеркальних гальванометрів. Саме тепер у пригоді стали знання фізичних дисциплін та практичні навики, отримані під час технічного навчання в Москві.

26 грудня 1937 року на засіданні Наукової Ради I Київського медичного інституту Олег Олександрович успішно захистив дисертацію і отримав перше наукове звання - кандидата медичних наук. Варто додати, що і після захисту він продовжував поєднувати роботу у відділі експериментальної хірургії Інституту експериментальної біології та патології та в хірургічній клініці Київського Інституту ортопедії та травматології. Саме тут Олег Олександрович міг повною мірою застосувати свої медичні та технічні знання. Він створив кілька оригінальних ортопедичних пристроїв, був співавтором першого апарата штучного кровообігу - автожектора.

На початку Великої Вітчизняної війни Академію наук України було евакуювано з Києва до Уфи. Важко уявити, який обсяг роботи необхідно було виконати президенту Академії - Олександру Олександровичу Богомольцю. Не вистачало транспорту, робочих рук, і головне - часу. А син вдень і вночі був поруч, міг виконати будь-яке термінове доручення вчасно і майже завжди успішно. Олег Олександрович брав на себе значну частинку господарських та організаційних справ, на які у батька не завжди вистачало часу та здоров'я.

У вересні 1941 р. старший науковий співробітник Інституту клінічної фізіології АН УРСР Олег Богомолець призначається директором Башкирської республіканської станції переливання крові. В його обов'язки входить постачання донорської крові та контроль за правильним її використанням в тилових госпіталях. Крім того, він працює лікарем евакогоспіталю № 1741. Мабуть не варто зупинятися на тому, яку роль у відновлені здоров'я поранених відігравали переливання крові під час війни. Важко навіть уявити, наскільки зросли б втрати Радянської армії, якби не мережа станцій переливання крові, технологія її консервації та інфузії, створені завдяки зусиллям батька і сина. Складні

умови роботи та побуту українських учених у Башкирії та їх досягнення докладно висвітлені у виданні "Воспоминания современников" [5].

6 листопада 1943 р. українська громада святкувала радісну звістку про звільнення міста Києва. Тієї самої осені керівництво Академії наук УРСР переїхало до Москви. Президент АН УРСР скликав нараду і затвердив склад групи з 15 осіб до якої входили Б.Д.Грозін, Р.В.Поляк, О.О.Богомолець та ін. Необхідно було готувати приміщення і умови для повернення інститутів АН в Україну. 3 лютого 1944 р. група виїхала до Києва.

Тепер надамо слово самому Олегу Олександровичу Богомольцю, який в інтерв'ю журналу "Наука і суспільство (№ 5, 1985 р., с. 20) писав:

"- Їхав я поїздом, яким повертався до Києва уряд Радянської України. Ешелон був незвичайний. Попереду, перед паровозом, була зенітна платформа, позаду - також. Те, що довелося побачити дорогою, описати неможливо. Руїни, згарища, знову руїни й згарища ... Особливо запам'яталася станція Понирі. Я пам'ятав Понирі ще з передвоєнних часів - буйноцвіття садків, ошатні будиночки... Від станції залишилася лише частина перону. Суцільне згарище, і де–не-де підбиті німецькі танки.

Не набагато кращий вигляд мав і Київ. Напевно, від часів нашестя Батия він не зазнавав такого руйнування. Хрещатик нагадував ущелину, завалену купами битої цегли ..."

Головний корпус інституту, який у період окупації займало гестапо, було замінновано. Але вибух попередила одна з прибиральниць, яка ще до війни працювала в інституті. Вона перерізала дроти електродетонаторів. А з чотирьох металевих сейфів у кімнатах інституту сапери вилучили протитанкові міни.

Досить переглянути фотоальбоми того часу або поспілкуватися зі свідками, які бачили Київ у 1943-44 рр., щоб уявити обсяг організаційних та будівельних робіт, необхідних для передислокування Академії. Ці роботи було виконано за 1-2 роки, і всі інститути АН УРСР повернулися до Києва.

1 жовтня 1943 р. ще під час перебування в Уфі, Олега Олександровича було призначено завідувачем фізіко-хімічної лабораторії Інституту експериментальної біології та патології Наркомату охорони здоров'я УРСР. Після повернення до Києва він став головним уповноваженим з відновлення будівель, обладнання та роботи інституту. Треба було також відновити роботу майстерні, яка з 1933 р. входила до штатного розкладу інституту, займалась виробництвом, ремонтом та конструюванням апаратури. Потребувало підготовки і житло, необхідне для співробітників. Ця титанічна робота була організована і проведена дуже швидко.

Олег Олександрович якось згадував, що для прискорення будівельно-ремонтних робіт, які виконували німецькі військовополонені, він використав недозволений прийом - організував між бригадами змагання, нагородою в якому були додаткові калорії в харчовому раціоні. На той час, на тлі суворих обмежень карткової системи, це було дуже ризикованим кроком. Але всі роботи було завершено вчасно.

Доцільно згадати, що досвіду організації будівельних робіт Олег Богомолець набув ще в зовсім юному віці, відразу по закінченню медичного інституту. Саме в цей час на території майбутнього інституту, водночас - колишнього міського звалища, почалось будівництво двоповерхового будинку експериментально-конструкторських майстерень віварію, стайні для коней, кров яких використовували для виробництва антиретикулярної цитотоксичної сироватки Богомольця. Всі будівельні роботи, за рішенням батька, проводились під безпосереднім контролем молодшого Богомольця.

Як згадував перший керівник майстерень - Р.В.Поляк, Олег Олександрович добре розбирався і у будівництві і у техніці, з великим ентузіазмом виконував доручені йому завдання. Він був членом технічної ради Інституту, яка вирішувала основні напрями

конструкторської та виробничої діяльности майстерень, ініціатором багатьох нових розробок. Створені прилади - прецизійні торзіонні терези, згодом автомати для гістологічної обробки тканин, апарати штучного кровообігу та інші оригінальні і добротні прилади, знайшли багатьох споживачів як у межах СРСР, так і в закордонних наукових закладах. Так, при безпосередній участі Олега Олександровича, започаткувалося медичне приладобудування в Україні.

Юнацьке захоплення лікарською справою і потяг до впровадження технічних новацій у практичну медицину давали Олегу Олександровичу певні переваги у вирішенні складних біофізичних та патофізіологічних проблем. Паралельно з експериментальною роботою він здійснює клінічні дослідження в Інституті ортопедії та травматології. В 1944 р. захищає докторську дисертацію, одержує вчену ступінь доктора медичних наук і виконує обов'язки професора кафедри загальної хірургії Київського медичного інституту. Звання професора одержав в 1945 році, вже після смерті батька.

2 серпня 1946 р. Олега Богомольця призначено директором Інституту експериментальної біології і патології Наркомату охорони здоров'я УРСР. Для проведення досліджень не вистачало лабораторного посуду, реактивів, приладів. Але був ентузіазм, були учні й послідовники наукових напрямів, закладених батьком, була впевненість у доцільності і перспективності подальших робіт з патофізіології, ендокринології, алергології, геронтології. Особисті наукові інтереси Олега Олександровича в цей період концентрувались навколо проблем гомотрансплантації тканин, вивчення механізмів позитивного впливу переливання крові, клінічного використання цитотоксинів, патогенезу променевої хвороби. Активна праця допомогала загоювати рани війни, підвищувати добробут. Великою і радісною подією стала відміна карткової системи розподілу продуктів харчування, поліпшення постачання.

Ніщо не віщувало трагедії. Але вона приходить, як завжди, зненацька. І, як завжди, з того боку, звідки на неї не чекають.

Сесія Всесоюзної Академії сільськогосподарських наук ім. В.І.Леніна (1948), здавалося б не мала нічого спільного з дослідженнями з ендокринології, алергології або з проблемами сполучної тканини, тобто науковими напрямками, започаткованими Олександром Олександровичем Богомольцем. Доповідь її президента - Т.Д.Лисенко, була присвячена питанням генетики у сільському господарстві. Але організаційно сесія була підготовлена на кшталт партійних з'їздів, а не наукових конференцій. Тобто дискусії не передбачались, а висновки доповіді Президента і співдоповідей його послідовників були заздалегідь включені до резолюції, розповсюдженої для обов'язкового виконання. Партійна дисципліна в ті часи була більш суворою ніж військова. Чимало вчених-генетиків було позбавлено улюбленої роботи і шматка хліба, багато з них було заслано до Сибіру, лише дехто вижив і повернувся звідти у похилому віці.

А згодом хвиля лисенковської боротьби "за чистоту партійної лінії в радянській науці" дійшла і до фізіології. Зусиллями К.М.Бикова та Е.Ш.Айрапет'янца спаплюжено наукові праці видатного дослідника - Леона Абгаровича Орбелі. Позбавлено можливості працювати Ліну Соломонівну Штерн. Підготовлена керівництвом АН СРСР резолюція визнавала теорію Богомольця про роль сполучної тканини антинауковою і шкідливою, оскільки вона не враховувала домінуючої ролі центральної нервової системи. Комсомольські, партійні ватажки і навіть деякі з учнів Богомольця ганьбили на зборах засновника Інституту, закликали всіх учених переключитися на роботи в напрямі "Павловської фізіології". І це були не риторичні заклики, а швидше "керівні вказівки до неухильної дії". Олегу Олександровичу було запропоновано зректися помилок батька і залишитися директором. Він відмовився.

Про цей трагічний період життя Олег Олександрович дуже лаконічно згадує в своїй

автобіографії: - “ с 28 марта 1953 года, в связи с реорганизацией Института экспериментальной биологии и патологии им. акад А.А.Богомольца, я был переведен на должность научного руководителя лаборатории патофизиологии Украинского научно-исследовательского санитарно-химического института”. З цього часу інститут отримав іншого директора та іншу тематику, яка більше враховувала керівну роль центральної нервової системи і центральних керівних структур. А опальний директор знайшов у собі сили переключитися на іншу діяльність, продовжуючи боротьбу за ідеї батька.

Ще в період інтенсивної наукової роботи з вивчення стимулювальної дії антицитотоксичної сироватки (АЦС) на загоєння переломів кісток Олег Олександрович періодично виконував обов’язки медичного консультанта Всесвітньої організації охорони здоров’я (ВООЗ) і виїздив до Швейцарії, де брав участь у Асамблеях ВООЗ. У 1949 р. за дорученням уряду УРСР він підписував матеріали “Конвенції про захист жертв війни”. В 1951 р. у складі делегації СРСР він брав участь і виступив з доповіддю на І Польському Конгресі з ендокринології (Лодзь), в 1956 р. - на V Міжнародній конференції з радіобіології в Стокгольмі. Наступного року він робить доповіді з радіобіології, цитотоксинів та сполучної тканини у Парижі, Ліоні, Монпельє. У 1958 р. уряд УРСР відряджає його до Швейцарії на Асамблею ВООЗ, а у 1960 - до Будапешту на дипломатичну нараду. Ця нарада, яка відбулася в 1961 р. в Нью-Йорку, передувала міжнародній конференції з розробки єдиної Конвенції щодо наркотичних речовин. Олега Олександровича було призначено головою делегації УРСР з правом підписання міжнародних документів. З 1955 року він за сумісництвом був керівником кафедри патологічної фізіології Київського інституту вдосконалення лікарів, здійснював педагогічну роботу.

Наукові дослідження цього періоду життя Олега Олександровича було присвячено кільком проблемам патофізіології, в тому числі питанням токсикології і детоксикації, пошкодженням організму при кумулятивних вибухах (разом з акад. М.О.Лаврентьєвим), проблемам реанімації за допомогою апаратів штучного кровообігу, в створенні яких він брав активну участь. Результати цих досліджень опубліковано в численних статтях та звітах.

Під керівництвом О.А.Богомольця виконано більш ніж 30 кандидатських і 6 докторських дисертацій. У 1964 р. його обрано членом-кореспондентом Академії наук України, в 1969 р. - присвоєно почесне звання “Заслужений діяч науки УРСР”, у 1971 році присуджено премію батька - О.О.Богомольця. Олега Олександровича нагороджено трьома орденами і вісьмома медалями. З 1980 р. він працював на посаді старшого наукового співробітника-консультанта Інституту фізіології імені О.О.Богомольця. Створив меморіальний музей О.О.Богомольця, упорядкував і поповнив архівні матеріали з історії Інституту, підготував і видав дві книги: ”Александр Александрович Богомолец. Воспоминания современников” (Київ, Наук. думка, 1982, - 216 с.) та в серії “Биобиблиография ученых Украинской ССР” - “Александр Александрович Богомолец” (Киев, Наук. думка, 1981, - 116 с.)

До останніх днів Олег Олександрович вів активне життя, цікавився всіма науковими і громадськими новинами, не полишав своїх захоплень патофізіологією, музикою, технікою. Помер він 1 травня 1991 р. в домі Богомольців, через два місяці після свого 80-річчя. Похований на Байковому цвинтарі м.Києва поруч зі своєю матір’ю.

Всі, хто був свідками його життя, вдячні Олегу Олександровичу за самовіддану працю з відродження зруйнованого війною інституту, за взірець громадської та наукової принциповості, за високу інтелігентність і людяність .

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Богомолец О.А. Автобиография. Арх. НАН Украины 20.10.1980 г. - С. 7-8.

2. Богомолец О.А. Завет отца. - Правда Украины. 1977. - 30 января.
3. Богомолец О.А. Химиотерапия рака и АЦС. - В кн.: Актуальные проблемы соврем. патофизиологии. - К.: Наук. думка, 1981. - С. 57-60.
4. Богомолец О.А. Александр Александрович Богомолец. - К.: Наук. думка, 1981. - 116 с.
5. Богомолец О.А. Александр Александрович Богомолец. Воспоминания современников. – К.: Наук. думка, 1982. – 216 с.
6. Богомолец О. Записник академіка Богомольця // // Наука і суспільство. – 1985, № 5. - С. 18-21.
7. Богомолец О.А. Принцип дачи № 2. - В кн. Век Лаврентьева. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2000. - С. 81-93.

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

Матеріал надійшов до редакції 19.06,2001

ЮВІЛЕЙНІ ДАТИ

Володимир Корнійович Рибальченко

(до 60-річчя від дня народження)

5 вересня 2001 р. виповнюється 60 років від дня народження і 40 років науково-педагогічної діяльності завідувача лабораторії мембранології Науково-дослідного інституту фізіології імені академіка Петра Богача Київського національного університету імені Тараса Шевченка і завідувача кафедри медичної біології Медичного інституту Української асоціації народної медицини доктора біологічних наук, академіка Нью-Йоркської академії наук, професора Володимира Корнійовича Рибальченка.

В.К.Рибальченко народився на Черкащині і пройшов шлях від учителя восьмирічної школи до завідувача кафедри і лабораторії, заступника декана і декана біологічного факультету. В 1964 році його як кращого студента було переведено з Київського університету до Московського університету ім. М.В.Ломоносова для продовження навчання із спеціальності біофізика. Після закінчення університету у 1966 році – перший диплом біофізика в Україні - В.К. Рибальченко обійняв посаду асистента Київського університету і з того часу безперервно в ньому працює, обіймаючи посади ст. викладача, доцента, професора, провідного і головного наукових співробітників, заступника декана і декана біологічного факультету. З 1994 р. очолив (за сумісництвом) кафедру медичної біології УАНМ. Володимир Рибальченко – талановитий викладач і відомий спеціаліст з питань мембранології. Він автор понад 300 наукових праць, серед яких 13 книг і 6 авторських свідоцтв на винаходи. Його роботам притаманні оригінальність і пріоритетність, високий науковий рівень, який визнаний науковцями України та інших країн.

В.К.Рибальченко плідно працює над створенням наукової школи з питань мембранології, підготував 12 кандидатів наук з біофізики, біохімії, цитології та фізіології. На підставі своїх досліджень запропонував гіпотезу безрецепторної хімічної міжклітинної сигналізації. За даною гіпотезою первинними механізмами зв'язування регуляторних пептидів з клітиною є не їх взаємодія зі специфічними мембранними рецепторами, а вбудовування в ліпідний матрикс і, як наслідок цього, глибокі структурні перебудови інкорпорованих у мембрану молекул. Автор припускає, що в ліпідному оточенні регуляторні пептиди набувають єдиної структури, яка і виявляє фізіологічну активність. Йому і його учням належить і створення миготливої моделі молекулярної організації клітинних мембран, що має не лише фундаментальне,а й прикладне значення.

В.К.Рибальченко проводить велику науково-організаційну і педагогічну роботу. Вперше в Україні організував спецраду з цитології, гістології і ембріології. Як професор Київського національного університету і Медичного іституту Української асоціації народної медицини В.К.Рибальченко читає

загальні і спеціальні курси з різних розділів біології. Його змістовним лекціям притаманні новизна, глибокий аналіз сучасних досягнень мембранології і медичної біології. Книги В.К.Рибальченка "Структура і функції мембран", "Молекулярна організація і ферментативна активність біологічних мембран", "Структура і функції мембран. Практикум" використовуються в навчальній роботі багатьох університетів країн СНД та медичних ВУЗах. В.К.Рибальченко є членом редколегій кількох наукових часописів, членом фізіологічного, біохімічного і біофізичного товариств України, Вченим Секретарем експертної ради з біологічних наук ВАК України.

Своє 60-ліття В.К.Рибальченко зустрічає з новими науковими планами.

Павло Якович Кравцов

(до 60-річчя від дня народження)

15 червня 2001 р. виповнилося 60 років з дня народження і 36 років науково-педагогічної діяльності професора кафедри фізіології Донецького медичного університету ім. О. М. Горького доктора медичних наук Павла Яковича Кравцова.

П. Я. Кравцов народився в 1941 р. у м. Донецьку в сім'ї лікарів. У 1959 р. він вступив на лікувальний факультет Донецького медичного інституту і з перших днів навчання виявив інтерес до дослідницької роботи в галузі фізіології. Після закінчення інституту П.Я.Кравцов був залишений на кафедрі на посаді асистента. В 1968 р. Павла Яковича призвали до армії, де він служив лікарем, а в 1970 р. після демобілізації продовжив роботу на кафедрі.

У 1975 р. П. Я. Кравцов захистив кандидатську дисертацію, з 1980 р. обіймав посаду доцента, а в 1995 р. захистив докторську дисертацію і був затверджений у званні професора. Обидві дисертаційні роботи П. Я. Кравцова були виконані під керівництвом академіка АМН України В. Н. Казакова.

Сфера наукових інтересів П. Я. Кравцова досить широка, але основну увагу він приділяв і приділяє нині центральним механізмам регуляції вегетативних функцій і, насамперед, такій найважливішій і найскладнішій структурі, як гіпоталамус. У своїй роботі П. Я. Кравцов поєднує дослідження фундаментальних проблем теоретичної фізіології та низки прикладних аспектів. Він автор 350 наукових публікацій, серед яких дві монографії, і п'яти винаходів. П. Я. Кравцов – прекрасний педагог, лектор, організатор. Питанням педагогіки вищої школи присвячені 23 його роботи. П. Я. Кравцов - керівник науково-лікувального центру "Вікторія" та санаторію-профілакторію "Медик" при Донецькому медичному університеті.

Колеги, учні та друзі щиро вітають Павла Яковича з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я та творчих успіхів.

Приносимо свої вибачення за помилки, що виникли з технічних причин під час друку у статті B.I.Gerashchenko, H.Hosoya "Model for Regulation of Non-Muscle Myosins", опублікованій у "Фізіологічному журналі", 2001, т. 47, № 2, с. 100-105.

We truly apologize for some omissions in printing appeared in the article "Model for Regulation of Non-Muscle Myosins", by Gerashchenko B.I. and Hosoya H. published in Fiziol. Zh., 2001, 47(2): 100-105.

1. Стор. 100, 5 рядок знизу. Замість "kne of the most..." має бути "One of the most...".
2. Стор. 102. Підпис до рисунка, 7 рядок знизу. Замість "Kashed line indicates..." має бути "Dashed line indicates...".
3. Стор. 104. Посилання 7. Замість (g-РАК) має бути (γ-РАК).
4. Стор. 105. Посилання 21. Замість "Keath-associated..." має бути "Death-associated...". Замість "kncogene" має бути "Oncogene".
5. Стор. 105. Посилання 30. Замість "KRAKs" має бути "DRAKs".
6. Стор. 105. Посилання 33. Замість "Curr. kpin. Cell Biol."має бути "Curr. Opin. Cell Biol.".

Contents

V.M.Storozhuk Research of brain in Bogomoletz Institute of Physiology (1991-2001 years) 3

I.M.Trofimova, V.E.Dosenko, Yu.V.Byts Changes in the elastolytic system of blood serum and tissue of aorta associated with acid-base imbalance 13

N.A. Klimenko, G.Yu.Pyshnov Replacing effects of exogenous histamine, serotonin and heparin on leukocytic reaction in inflammation 19

A.A.Timopeev, E.V.Gorobets, A.G.Portnychenko, K.V.Rozova, M.M.Seredenko, V.I. Portnichenko, Jezzini Adnan Abbas Changes in post-traumatic locus host defense in patients during conservative treatment 25

N.V. Lunina, V.V.Stepanenko, S.B.Koval, O.A.Gonchar Functional condition of monocytes and some mechanisms of its regulation by the development of stress-reaction 30

O.S.Kotsarev, S.V.Antonyuk, E.A.Lykholat Structurally functional features of aerohematic barrier in conditions of inhalate action of lead salt low concentration 36

O.V. Kostyuchenko, V.I. Grishkovets, I.I. Korenyuk The effect of the plant saponins on the mollusc neurons 42

M.E. Dzerzhinsky, A.N. Ptitsa, I.M. Varenyuk Influence of monoamines and testosterone on the hypothalamo-testicular axis of Japanese quail (electrophysiological and morphometric study) ... 49

Ye.A.Fedorovskaya, L.V.Nazarchuk, N.K.Skachkova, L.N.Nemirovskaya Gomeostasis indexes of immunizating staphylococci anatoxini donors, before have been revactinated against tetanus 58

Z.O.Rozanova Kinetics of absorption by the bovine retina of 1-^{14}C-GABA and its B-vitamins preparations 63

V.S. Shevchenko. Regulation of innate immunity at the xenogenic damages of blood circulation 67

HISTORY OF SCIENCE..... 72

JUBILEE DATES

Volodymyr Korniiovych Rybalchenko (On the 60th Aniversary of His Birthday) 78

Pavlo Yakovych Kravtsov (On the 60th Aniversary of His Birthday)..... 79

АВТОРАМ ПРО ЖУРНАЛ

Для публікації в "Фізіологічному журналі" приймаються оригінальні статті з основних розділів фізіології, а також огляди (на замовлення редакції), 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.

Рукописи статті висипаються українською (для авторів з України), російською (для авторів а інших держав колишнього СРСР) й англійською (для іноземних авторів) мовами в двох екземплярах. Обсяг статті не повинен перевищувати 14 сторінок машинописного тексту через два інтервали (огляд - 25 сторінок), включаючи список літератури, таблиці, рисунки, короткий зміст статті російською (реферат) та англійською (резюме) мовами обсягом 0,5 сторінки. Текст статті необхідно подати на дискеті в редакторі Word (формат RTF), наявність роздрукованого матеріалу 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 евтаназії.

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 (підкреслити), 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 слів у 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.

Графічні рисунки слід подавати в електронному варіанті у форматі редакторів Excel, Microsoft Graf, CorelDRAW, Origin. Штрихові та півтонові рисунки подаються 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, її тощо). На полях рукопису необхідно відмітити місце рисунків. Рисунки та фото бажано представити на дискеті в форматі TIF. Допустиме число рисунків - чотири.

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

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

латинські та грецькі букви (латинські потрібно підкреслити синім олівцем, грецькі - обвести червоним); букви та цифри у верхніх і нижніх індексах.

Редакція залищає за собою право редагувати матеріали статей, погоджуючи правки з авторами.