

784-2
1977



საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР
PROCEEDINGS OF THE ACADEMY OF SCIENCES
OF THE GEORGIAN SSR

ბიოლოგიის
სერია
БИОЛОГИЧЕСКАЯ

1977 N 2 • თბილისი • 3780
T B I L I S I • T O M

3

BIOLOGICAL SERIES

СПИСОК РАЗДЕЛОВ БИОЛОГИИ,
ПО КОТОРЫМ ПРИНИМАЮТСЯ СТАТЬИ

Теоретическая биология
Физиология человека и животных (норм. и патол.)
Морфология
 Анатомия
 Эмбриология и гистология
 Цитология
 Патологическая морфология
Биохимия
Фармакология
Ботаника (экспер. и теорет.)
Физиология растений
Зоология (экспер. и теорет.)
Энтомология
 Паразитология
 Гельминтология
Палеобиология
Биогеоценология
Экология
Микробиология
Вирусология
Иммунология
Генетика
Радиобиология
Биофизика
Молекулярная биология
Бионика и биокибернетика



საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
 ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР

ბიოლოგიის სერია
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ

ტომი 3, № 2
 Том 3, № 2

ჟურნალი დაარსებულია 1975 წელს
 Журнал основан в 1975 году
 გამოდის წელიწადში 6-ჯერ
 Выходит 6 раз в год

75565

გამომცემლობა „მეცნიერება“ • თბილისი • 1977
 ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕЦНИЕРЕБА“ • ТБИЛИСИ

კ. მარქსის სახ. საქ. სსრ
 სახელმწიფო რესპუბლიკა
 ბიბლიოთეკა

სარედაქციო კოლეგია:

მთავარი რედაქტორი ვ. ოკუჯავა
მთავარი რედაქტორის მოადგილე თ. ონიანი
სწავლული მდივანი გ. ბეკაია

ლ. გაბუნია, ს. ღურშიშიძე, მ. ზაალიშვილი, გ. თუმანიშვილი, ი. თუმაჩანოვი,
გ. კანდელაკი, ნ. კეცხოველი, კ. ნადარეიშვილი, ბ. ქომეთიანი, ბ. ყურაშვილი,
ნ. ძიძიშვილი, თ. ქანიშვილი, შ. ქანიშვილი, ნ. ჯავახიშვილი
პასუხისმგებელი მდივანი ს. ლაბაძე

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор В. М. Окужава
Зам. главного редактора Т. Н. Ониани
Ученый секретарь Г. Л. Бекая

Л. К. Габуня, Н. А. Джавахишвили, Н. Н. Дзидзишвили, С. В. Дурмишидзе,
М. М. Заалишвили, Г. В. Канделаки, Н. Н. Кецохели, П. А. КOMETIანი,
Б. Е. Курашвили, К. Ш. Надарейшвили, И. И. Тумаджанов, Г. Д. Туманишвили,
Т. Г. Чанишвили, Ш. Ф. Чанишвили
Ответственный секретарь С. Р. Лабадзе

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief V. M. Okujava
Associate Editor T. N. Oniani
Editorial Secretary G. L. Bekaiia
Sh. F. Chanishvili, T. G. Chanishvili, N. A. Djavaklishvili, S. V. Durmishidze,
N. N. Dzidzishvili, L. K. Gabunia, G. V. Kandelaki, N. N. Ketskhoveli,
P. A. Kometiani, B. E. Kurashvili, K. Sh. Nadareishvili, I. I. Tumajanov,
G. D. Tumanishvili, M. M. Zaalishvili
Executive Secretary S. R. Labadze

© Известия АН ГССР
Серия биологическая, 1977

Технический редактор Н. А. Онанова
Корректор Г. Н. Дугладзе

Сдано в набор 9.2.1977; Подписано к печати 29.4.1977; Формат
бумаги 70×108¹/₁₆; Бумага № 1; Печатных л. 8,40; Уч.-издат. л. 8,03;
УЭ 09248 Тираж 1000; Заказ 486

Цена 70 коп.

გამომცემლობა „მეცნიერება“, თბილისი, 380060, კუტუზოვის ქ., 19
Издательство «Мецниереба», Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

საქ. სსრ მეცნ. აკადემიის ტბაშა, თბილისი, 380060, კუტუზოვის ქ., 19
Типография «Мецниереба», Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

СОДЕРЖАНИЕ — შიგთავსი — CONTENTS

- П. А. Кометиани. О роли циклической АМФ (3', 5'-АМФ) в функциональной активности нервной ткани 101
- ბ. ქომეთიანი. ციკლური ადენილის მეფავს (3', 5' ამფ) როლის შესახებ ნერვული ქსოვილის ფუნქციურ აქტივობაში
- P. A. Kometiani. On the role of cyclic AMP (3', 5'-AMP) in the functional activity of nerve tissue
- Н. А. Гзиршвили. Влияние электрической стимуляции супраоптического и хвостатого ядер мозга кошек на содержание натрия и калия в крови 115
- ნ. გზირიშვილი. კატების თავის ტვინის სუბრაობტიკური და კუდიანი ბირთვების ელექტრული გაღიზიანების გავლენა სისხლში ნატრიუმისა და კალიუმის შემცველობაზე
- N. A. Gzirishvili. Influence of electrical stimulation of the cat's brain supraoptic and caudate nuclei on sodium and potassium concentration in the blood
- Р. Н. Кордзадзе. Влияние вибрации на поведенческие и электроэнцефалографические реакции кошек, вызванные электрическим раздражением заднего гипоталамуса 125
- რ. კორძაძე. ვიბრაციის ზემოქმედება კატის უკანა ჰიპოთალამუსის გაღიზიანებით გამოწვეულ ქცევით და ელექტროენცეფალოგრაფიულ რეაქციებზე
- R. N. Kordzadze. The influence of vibration on the behavioral and electrophysiological reactions evoked by stimulation of the posterior hypothalamus
- З. А. Метревели, И. М. Дойджашвили. Влияние антидромной стимуляции на электрический разряд мышечного веретена лягушки 133
- ზ. მეტრეველი, ი. დოიჯაშვილი. ანტიდრომული სტიმულაციის გავლენა ბუფის კუნთის თითისტარას ელექტრულ განმუხტვაზე
- Z. A. Metreveli, I. M. Doijashvili. Effect of antidromic stimulation of electrical discharges of the frog muscle spindles
- А. Ш. Цицишвили. Влияние ишемии на ультраструктуру капилляров коры головного мозга 141
- ა. ციციშვილი. თავის ტვინის ქერქის კაპილარების ულტრასტრუქტურის ცვლილება იშემიის დროს
- A. Sh. Tsitsishvili. The influence of ischemia on the ultrastructure of capillaries of the cerebral cortex
- Ц. В. Гигинейшвили, И. К. Сванидзе. Изменение сухого веса глиальных и нервных клеток при аппликации стрихнина и морфина на поверхности головного мозга 149
- ც. ვიგინეიშვილი, ი. სვანიძე. გლიურ და ნერვულ უჯრედების მშრალი წონის ცვლილება თავის ტვინის ქერქზე სტრიქნინისა და მორფინის ლოკალური აპლიკაციის შემთხვევაში
- Ts. V. Gigineishvili, I. K. Svanidze. The dynamics of dry mass of glial and nerve cells during strychnine and morphine application to the cortex
- З. Ш. Табидзе. Влияние некоторых лекарственных средств на гемокоагуляцию больных бронхиальной астмой 155
- ზ. ტაბიძე. ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის მოქმედება ბრონქული ასთმით დაავადებულთა ჰემოკოაგულაციაზე
- Z. Sh. Tabidze. The action of some drugs on patients with bronchial asthma

- Н. М. Окуджава, В. И. Бахуташвили. Реакция клеток органических культур легкого крыс-гнотобионтов на микобактерии туберкулеза и туберкулин
- ბ. ოკუჯავა, ვ. ბახუტაშვილი. გნოტობიონტ-ვიროთავას ფილტვის ქსოვილის კულტურის უჯრედების რეაქცია ტუბერკულოზის მიკობაქტერიებსა და ტუბერკულინზე
- N. M. Okujava, V. I. Bakhutashvili. Reaction of tissue culture cells of the lung of gnotobionte-rats to *Mycobacteria tuberculosis* and tuberculin
- М. Г. Тохадзе, Б. М. Корсантия, В. И. Бахуташвили. Влияние иммунодепрессанта циклофосамида на течение гриппозной инфекции у белых мышей 168
- მ. თოხადე, ბ. კორსანტია, ვ. ბახუტაშვილი. გრიპის ინფექციაზე იმუნოდეპრესანტ ციკლოფოსამიდის მოქმედება თეთრ თაგვებში
- M. G. Tokhadze, B. M. Korsantiya, V. I. Bakhutashvili. The effect of cyclophosphamide on influenza virus infection in mice
- К. Ш. Надарейшвили, О. С. Бакрадзе, Р. Н. Кордзадзе. Изменения поведенческих и электрофизиологических реакций, вызванных электрической стимуляцией центрального серого вещества у кошек при совместном действии вибрации и радиации 174
- კ. ნადარეიშვილი, ო. ს. ბაკრადე, რ. ნ. კორძაძე. ცენტრალური რუხი ნივთიერების ელექტრული გაღიზიანებით გამოწვეული ქცევითი და ელექტროფიზიოლოგიური რეაქციის ცვლელადობა კატებში რადიაციისა და ვიბრაციის ერთდროული მოქმედების დროს
- K. Sh. Nadareishvili, O. S. Bakradze, R. N. Kordzadze. Changes in the behavioral and electrophysiological reactions by electrical stimulation of the central grey during simultaneous action of vibration and X-radiation in cats
- В. И. Поротиков, Т. В. Гоголадзе, А. К. Филиппов, И. А. Юрвичус, И. Л. Романика. Характеристика нормального и патологического состояний возбудимых мембран мышцы сердца по данным фиксации потенциала 182
- ვ. პოროტიკოვი, თ. გოგოლაძე, ა. ფილიპოვი, ი. იურიავიჩუსი, ი. რომანიკი. გულის კუნთის ავზნებადი მემბრანის ნორმალური და პათოლოგიური მდგომარეობის დახასიათება პოტენციალის ფიქსაციის მონაცემებით
- V. I. Porotikov, T. V. Gogoladze, A. K. Philippov, I. A. Yuryavichus, I. L. Romanica. The characteristic of normal and pathological states of excitable cardiac muscle membranes according to the potential fixation

**Хроника
ქრონიკა
Chronicle**

- Сергей Павлович Нарикашвили (к 70-летию со дня рождения) 189
- А. Ройтбак. Симпозиум «Функции нейроглии» 191
- Бериташвилиевские чтения 191

**Рецензии
რეცენზიები
Reviews**

- Г. М. Пхаладзе Рецензия на книгу А. М. Ариевича, Л. Т. Шетирули «Патология ногтей» 192
- გ. მ. პხალაძე. რეცენზია ა. არიევიჩის და ლ. შეჭირულის წიგნზე „ფრჩხილების პათოლოგია“
- G. M. Pkhaladze. Review of A. M. Arieovich and L. T. Shetsiruli's book "Pathology of Nails"

УДК 578.088 1

БИОХИМИЯ

О РОЛИ ЦИКЛИЧЕСКОЙ АМФ (3^1 , 5^1 -АМФ) В ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ НЕРВНОЙ ТКАНИ

П. А. Кометиани

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 11.10.1976

В статье дается обобщение данных исследования участия 3^1 , 5^1 -АМФ в функциональной активности нервной ткани. Исходным положением служили следующие представления о механизме этого участия. Нейропередатчики активируют циклазу, в результате чего усиливается новообразование 3^1 , 5^1 -АМФ, которая свое действие на функциональную активность может оказать двумя путями: посредством регуляции обмена кальция и активированием протеинкиназных реакций. Реальность указанной схемы проверена экспериментально.

Показано, что сдвиги в распределении биогенных аминов в головном мозгу находят отражение в функциональной активности головного мозга, с одной стороны, и в изменении содержания 3^1 , 5^1 -АМФ, с другой. Выяснено, что в активном транспорте ионов кальция участвует 3^1 , 5^1 -АМФ (это выражается в фосфорилировании Ca^{2+} — АТФазы). Нейропередатчики свое действие на генетический аппарат осуществляют посредством 3^1 , 5^1 -АМФ

Прошло двадцать лет после открытия циклической аденозинмонофосфорной кислоты (3^1 , 5^1 -АМФ) [48, 49]. Опубликовано большое количество работ, посвященных биохимической роли этого соединения [4, 17, 40]. Интерес к нему не только не остыл, но все больше и больше возрастает. В последнее время 3^1 , 5^1 -АМФ привлекла к себе внимание в связи с открытием факта участия ее в активировании генетического аппарата [28] и в синаптической передаче [21] в роли кофактора протеинкиназных реакций и регулятора кальциевого обмена.

Установлено, что 3^1 , 5^1 -АМФ является вторым внутриклеточным посредником, осуществляющим связь действия ряда гормонов, а также нейропередатчиков с функциональной активностью клетки. Механизм этой связи заключается в том, что первый посредник (т. е. гормон или нейропередатчик) стимулирует специфический фермент — аденилциклазу, в результате чего усиливается продукция второго посредника — 3^1 , 5^1 -АМФ, которая, взаимодействуя с ферментными системами клетки-мишени, направляет и регулирует в них биохимические превращения [48, 50, 40].

Участие 3^1 , 5^1 -АМФ в биохимических превращениях, инициируемых гормонами, показано большим количеством экспериментальных данных. Очень много исследований посвящено изучению участия 3^1 , 5^1 -АМФ в реакциях, связанных с действием и нейrogормонов. За последние шесть лет опубликован ряд работ по изучению роли 3^1 , 5^1 -АМФ в синаптической передаче [36, 21, 17, 33].

О роли другого циклического нуклеотида — гуанозинмонофосфорной кислоты (3^1 , 5^1 -ГМФ) имеется меньше сведений. Его содержание в



нервной ткани на один порядок меньше. Получены данные, указывающие на участие 3^1 , 5^1 -ГМФ как второго посредника в действии ацетилхолина. Этот нейротрансмиттер активирует гуанилциклазу и усиливает продукцию 3^1 , 5^1 -ГМФ. Как и в случае 3^1 , 5^1 -АМФ, 3^1 , 5^1 -ГМФ свой эффект осуществляет фосфорилированием специфических ферментов [13].

Имеющиеся в литературе сведения говорят о том, что циклические нуклеотиды в нервной ткани принимают участие в передаче информации на уровне нейронов двумя путями: 1) реализацией постсинаптического действия нейротрансмиттеров; 2) активированием генетического аппарата [32, 42, 47].

О ферментах, регулирующих уровень 3^1 , 5^1 -АМФ в нервной ткани

В нервной ткани сравнительно с другими содержится больше 3^1 , 5^1 -АМФ. Распределено это соединение в головном мозгу неравномерно (пределы колебания 1,86—0,74 нм/г свежей ткани). Оно больше представлено в мозжечке, а в наименьшем количестве в коре гемисфер. Характерным является тот факт, что после раздражения и нанесения травмы его содержание увеличивается в 5—6 раз [43, 25].

Уровень, 3^1 , 5^1 -АМФ в клетке регулируется двумя ферментными системами: аденилциклазой и фосфодиэстеразой [17].

Чрезвычайно важным является тот факт, что оба они принадлежат к группе синаптических мембранных ферментов. Наибольшую активность аденилциклазы ($K_m = 0,3—1,5$ мм) и фосфодиэстеразы ($K_m = 1—130$ мм) проявляют в нервной ткани. Характерным является то обстоятельство, что активность фосфодиэстеразы намного превышает активность аденилциклазы.

Субстратом аденилциклазы является АТФ. Для проявления активности она нуждается в двухвалентных ионах. Особое место в ее активировании занимают ионы кальция. Стимулируется аденилциклаза микроконцентрациями кальция. Высокие концентрации этих ионов, наоборот, тормозят ее. Механизм положительного действия ионов кальция неизучен.

Активируется аденилциклаза биогенными аминами. Положительное действие ацетилхолина опосредовано мобилизацией ионов кальция и последующим освобождением из везикул катехоламинов и серотонина. Представляет интерес тот факт, что аденозин также стимулирует продукцию 3^1 , 5^1 -АМФ. Выясняется, что стимуляция продукции обуславливается как положительным действием на аденилциклазу, так и использованием аденозина в синтезе 3^1 , 5^1 -АМФ. В процессе инкубации срезов в присутствии деполяризующих агентов освобождаются и ацетилхолин и аденозин; одновременно усиливается продукция 3^1 , 5^1 -АМФ [45].

Положительный эффект деполяризующих агентов (ионы калия, оубаин, вератридин) на продукцию 3^1 , 5^1 -АМФ снижается как неспецифическими (кокаин), так и специфическими «стабилизаторами мембран» (тетрадоксин и сакситоксин). Эти факты имеют важное значение для понимания механизма действия аденилциклазы как мембранного фермента [23].

Активность фосфодиэстеразы колеблется в широких пределах в зависимости от состава среды, происхождения, способа очистки фермента и т. п. Двухвалентные ионы в малых концентрациях усиливают активность фермента, а в больших положительный эффект ионов кальция обнаруживается только в присутствии ионов магния. Метилксантины (кофеин и теофиллин) усиливают активность, а имидазол ее тор-

мозит. Таким образом ингибиторы фосфодиэстеразы вызывают увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ. Фосфодиэстераза в нервной ткани представлена несколькими изозимами [17].

Действие психотропных веществ на распределение биогенных аминов в головном мозгу крыс

Как известно, психотропные вещества свой эффект на функциональную активность головного мозга осуществляют сдвигами в распределении биогенных аминов [4, 44]. Действие же аминов, со своей стороны, реализуется 3^1 , 5^1 -АМФ [35]. Поэтому должна быть корреляция между эффектами психотропных веществ, изменением содержания 3^1 , 5^1 -АМФ и сдвигами в функциональной активности головного мозга.

По литературным данным антидепрессанты (имипрамин, дезипрамин и амитриптимин) стимулируют продукцию 3^1 , 5^1 -АМФ в срезах коры головного мозга морских свинок [26]. Показано, что увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ вызывается торможением активности фосфодиэстеразы или усилением активности аденилциклазы. Транквилизаторы (хлорпромазин, фениламин, флорпромазин, прометазин и промазин) также стимулируют новообразование 3^1 , 5^1 -АМФ в срезах коры мозга [22]. При этом транквилизаторы не выступают в роли деполаризующих агентов. Их положительный эффект хотя и блокируется теофиллином, но не элиминируется «мембранными стабилизаторами» (тетрадоксин).

Исследованиями, проведенными в нашей лаборатории [7], были получены данные, иллюстрирующие взаимосвязь действия нейротропных веществ на распределение биогенных аминов и 3^1 , 5^1 -АМФ, с одной стороны, и изменение активности головного мозга, с другой.

Нейротропные вещества могут влиять на распределение биогенных аминов или непосредственным действием на активность тех ферментов, которыми регулируется их уровень, или же изменением активности генетического аппарата нервной клетки. В последнем случае эффект нейротропных веществ должен осуществляться изменением интенсивности новообразования ферментов и рецепторных белков.

В литературе имеется много указаний на влияние, которое оказывают нейротропные вещества на активность ряда ферментов, участвующих в превращениях аминов. Например, антидепрессанты тормозят моноаминоксидазу, аминазин угнетает активность декарбоксилазы 5-гидрокситриптофана, резерпин активирует тирозин-гидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу [15, 11, 38].

Биогенные амины, со своей стороны, могут непосредственно влиять на активность генетического аппарата [1а]. ДНК, предварительно обработанная катехоламинами, активирует зависимую от нее РНК-полимеразу [53]. Было также показано, что биогенные амины действуют на уровне трансляции. Например, указывается, что дофамин и серотонин вызывают дезагрегацию полисом в мозговой ткани. Но все еще мало данных о значении вышеозначенных фактов [52].

Мы ограничили свои исследования изучением эффектов двух транквилизаторов (аминазин и резерпин) и двух антидепрессантов (парнат и нардил). В основе действия аминазина (хлорпромазин) лежит его эффект на проницаемость клеточных и субклеточных мембран [19]. Увеличением мембранной проницаемости нужно объяснить отрицательное влияние аминазина на иммобилизацию 5-гидрокситриптамина и норадреналина, в результате чего в нервной клетке увеличивается их свободная форма. После введения имипрамина — ингибитора МАО, в мозгу должно увеличиться содержание моноаминов. Этот эффект ими-

прамина тормозится аминазином. Одновременно аминазин снижает способность рецепторных белков связываться с аминами. Таким образом, выясняется, что аминазин действует на уровне мембран.

Резерпин принадлежит к группе транквилизаторов с явно выраженным эффектом снижения уровня биогенных аминов. Этот эффект резерпина обусловлен его отрицательным действием на способность везикул удерживать биогенные амины. Связанная форма аминов резко снижается без увеличения содержания свободной формы, так как освободившийся из везикул амин сейчас же атакуется МАО.

Но эффект резерпина не ограничивается везикулами. Выяснено, что резерпин активизирует тирозин-гидроксилазу и дофамин-бета-гидроксилазу. В итоге продукция норадреналина должна увеличиться. В данном случае обращает на себя внимание тот факт, что увеличение активности ферментов связано с усилением новообразования норадреналина [38].

Более убедительным доказательством участия генетического аппарата в эффектах биогенных аминов нужно считать полученные в нашей лаборатории (еще неопубликованные) данные влияния резерпина на процесс транскрипции. Изучался эффект резерпина на ДНК-зависимую РНК-полимеразу. Показано, что резерпин тормозит активность фермента. Этот эффект должен быть обусловлен сдвигами в распределении биогенных аминов, которые, со своей стороны, влияют на продукцию 3¹, 5¹-АМФ.

Опыты по изучению влияния хронического подкожного введения крысам аминазина (15 мг/кг веса в продолжении 3-х дней) показали, что он усиливает продукцию дофамина в мозжечке и в гипоталамусе. В коре гемисфер содержание дофамина не изменяется. Что же касается других аминов, сдвиги в их содержании не достигают заметных величин (за исключением серотонина). Его содержание в мозжечке увеличивается на 43% [7].

Резерпин (0,8 мг/кг живого веса) обнаружил хорошо выраженный эффект снижения в мозгу всех биогенных аминов во всех исследованных участках головного мозга крыс. Особенно заметно снижение серотонина. Вместе с тем, обнаружить какие-либо закономерности изменений в распределении биогенных аминов не представляется возможным ни в опытах введения аминазина, ни резерпина [7].

Хотя в специальной литературе утвердилось мнение, что психотропные вещества вызывают определенные сдвиги в содержании и региональном распределении нейротрансмиттеров, связать эти изменения с характером ответных реакций организма, за редким исключением, не удается. Затруднения обусловлены неравнозначными ответами разных функциональных структурных образований на одно и то же раздражение.

Влияние нейротропных веществ на содержание 3¹, 5¹-АМФ и активность ферментов, регулирующих ее уровень в головном мозгу

Так как нейротропные вещества вызывают сдвиги в распределении биогенных аминов, а последние свой эффект на активность головного мозга реализуют посредством 3¹, 5¹-АМФ, нужно было ожидать, что под влиянием нейротропных веществ в головном мозгу будет изменяться содержание 3¹, 5¹-АМФ. Предпринятое в этом направлении исследование в общем подтвердило это предположение [6].

Аминазин в хронических опытах вызвал во всех участках мозга, кроме коры гемисфер, достоверное снижение (47—70%) содержания 3¹, 5¹-АМФ. В острых опытах после однократного введения аминазина

во всех участках мозга обнаруживается достоверное снижение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ (51—71%).

Хронические опыты, поставленные с целью выяснения эффекта аминазина на активность ферментов, регулирующих уровень 3^1 , 5^1 -АМФ, показали, что аминазин практически влияния не оказал ни на аденилциклазу, ни на фосфодиэстеразу ни в одном из исследованных участков головного мозга крыс. При инкубации же гомогената коры головного мозга аминазин обнаружил достоверный отрицательный эффект как на аденилциклазу (снижение на 62% по сравнению с контролем), так и на фосфодиэстеразу (снижение на 50%). Более сильным снижением активности аденилциклазы можно объяснить торможение продукции 3^1 , 5^1 -АМФ.

Более ясная картина в изменении в содержании 3^1 , 5^1 -АМФ была получена в опытах введения резерпина. Этот транквилизатор вызвал во всех участках головного мозга заметное снижение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ (на 47—50%). Исследование сдвигов в активности аденилциклазы и фосфодиэстеразы после введения резерпина показало, что они не достигают заметной величины. Корреляции между сдвигами в активности ферментов и в снижении содержания 3^1 , 5^1 -АМФ не обнаруживается. Опыты с гомогенатом также не выявили наличия корреляции. Но факт снижения содержания 3^1 , 5^1 -АМФ и связь этого явления с снижением уровня биогенных аминов в мозгу остается неоспоримым.

Антидепрессанты нардил и парнат, как известно, являются ингибиторами МАО. Поэтому после их введения содержание биогенных аминов в головном мозгу увеличивается. Большое значение в эффектах антидепрессантов имеет не увеличение аминов вообще, а региональные сдвиги в их соотношениях. Антидепрессанты, кроме основного своего действия как ингибитора МАО, могут влиять на мембранные процессы, которые, со своей стороны, существенно изменяют их эффект [24].

После хронического введения нардила (3 мг/кг живого веса в продолжении 3-х дней) имеет место достоверное увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ в коре гемисфер и в продолговатом мозгу (на 42 и 65% соответственно). В среднем и промежуточном мозгу увеличение не было достоверным (+9,3%), а в мозжечке изменений не обнаружено.

Привлекает к себе внимание тот факт, что в острых опытах после введения нардила имело место не увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ, а его снижение.

Парнат в опытах хронического введения (2 мг/кг живого веса в продолжении трех дней) обнаружил однозначный положительный эффект во всех участках головного мозга. Прирост содержания 3^1 , 5^1 -АМФ был наиболее значительным в коре гемисфер (+124%) и наименьшим в мозжечке (+26%).

В острых опытах после введения парната недостоверные сдвиги в содержании 3^1 , 5^1 -АМФ были обнаружены в продолговатом мозгу и коре гемисфер, а в мозжечке, среднем и промежуточном мозгу имело место достоверное снижение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ (на 43—38%).

Если принять во внимание тот факт, что в острых опытах сдвиги, происходящие в организме, выявляются хуже, чем в хронических, то, на основании полученных данных, можно говорить о тенденции отрицательного действия транквилизаторов и положительного влияния антидепрессантов на изменение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ в головном мозгу.

В другой серии опытов изучалось изменение в активности ферментов, регулирующих уровень 3^1 , 5^1 -АМФ после введения антидепрессантов. Полученные данные показали, что сдвиги активности были незначительными и недостоверными.

Наши данные увеличения содержания 3^1 , 5^1 -АМФ после введения антидепрессантов находят подтверждение в исследованиях других авторов [26, 22]. Имеются и такие данные, что посмертное увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ элиминируется предварительным введением транквилизаторов, т. е. имеет место торможение продукции 3^1 , 5^1 -АМФ.

Влияние нагрузки свободными аминокислотами на содержание 3^1 , 5^1 -АМФ в мозгу

Нами было обнаружено, что направленные сдвиги в распределении биогенных аминов можно вызвать нагрузкой малыми дозами свободных аминокислот (125 мг/кг живого веса) в течение продолжительного времени (1—2 мес.). С целью устранения возможного дисбаланса в распределении аминокислот животным одновременно давали кофакторы их обмена в виде витаминов (тиамин, рибофлавин, никотин-амид, пиридоксин и пантотенат кальция). Было изучено изменение регионального распределения в головном мозгу всех свободных аминокислот и биогенных аминов (норадреналина, дофамина, 5-гидрокситриптамина и адреналина) [5, 8].

В первой серии опытов было изучено влияние нагрузки смеси глутаминовой кислоты и метионина. Эти аминокислоты характеризуются большой скоростью обновления, и их превращения связаны с основными физиологическими процессами нервных клеток. Было выяснено, что нагрузка смесью глутаминовой кислоты и метионина имеет следствием прирост большинства свободных аминокислот в мозгу, кроме глицина, аспарагиновой кислоты, тирозина и, частично, триптофана. Наибольший прирост отмечается в содержании метионина, лизина и глутаминна.

Исходя из анализа полученных данных, можно заключить, что увеличивается отношение суммы глутаминовой и аспарагиновой кислот к сумме глицина и гамма-аминомасляной кислоты. Этот факт представляет интерес, потому что глутаминовая и аспарагиновая кислоты являются представителями тех нейротрансмиттеров, которые принимают участие в процессах возбуждения, а глицин и гамма-аминомасляная кислота — в процессах торможения. Превалирование факторов возбуждения над факторами торможения должно говорить об усилении функциональной активности головного мозга.

Нагрузка крыс смесью глутамата и метионина вызвала закономерные сдвиги в региональном распределении аминов. Изменение в распределении аминов, которое имело место в коре гемисфер, выразилось в значительном увеличении содержания адреналина, в двухкратном увеличении дофамина, в увеличении на 16% норадреналина и на 50% серотонина. При сопоставлении сдвигов в распределении биогенных аминов в головном мозгу крыс в результате нагрузки смесью глутаминовой кислоты и метионина выяснилось, что по сравнению с контролем снизилось соотношение норадреналина к 5-гидрокситриптину. Этот факт, как об этом будет сказано далее, находит отражение в функциональной активности головного мозга.

В следующей серии опытов было изучено влияние продолжительной нагрузки крыс малыми дозами тирозина и триптофана. Было обнаружено, что эффект тирозина на прирост содержания свободных аминокислот, по сравнению с действием смеси глутаминовой кислоты и метионина, выражен значительно слабее, триптофан в отношении содержания ряда аминокислот имел отрицательное влияние.

Важным является обнаружение того факта, что в опытах нагрузки триптофаном отношение суммы глутаминовой и аспарагиновой кислот к сумме глицина и гамма-аминомасляной кислоты не увеличи-

вається, як це було при нарузці сумішшю глутамінової кислоти і метіоніна, а значительно знижується. Зниження соотношения имеет место и в опытах нарузки крыс тирозином. Значит, нарузка триптофаном, а также тирозином, судя по изменению соотношения аминокислот, принимающих участие в процессах торможения и возбуждения, должна вызвать ухудшение функциональной активности головного мозга. Этот эффект нарузки находит отражение и в сдвигах содержания биогенных аминов в мозгу.

Нарузка крыс малыми дозами тирозина и триптофана вызывает неоднозначный прирост биогенных аминов в мозгу. В отличие от опытов нарузки сумішшю глутамінової кислоти і метіоніна, влияние триптофана, и в особенности тирозина, сказывается на дофамине. Его содержание увеличивается соответственно на 128 и 154%. Значительно в меньшем размере увеличивается содержание норадреналина и 5-гидрокситриптамина. Обращает на себя внимание тот факт, что соотношение норадреналина к 5-гидрокситриптамину не снижается, а увеличивается. Значит, ухудшение функциональной активности находит отражение в увеличении содержания в мозгу норадреналина по сравнению с 5-гидрокситриптамином.

Сдвиги в распределении аминокислот, а также биогенных аминов в головном мозгу после нарузки крыс малыми дозами аминокислот должны найти отражение в активности головного мозга. Для решения этого вопроса были поставлены опыты исследования изменений условно-рефлекторной памяти методом проб и ошибок в Т-образном лабиринте [2]. Оценкой служила выработка оборонительного условного рефлекса на электрическое раздражение в сочетании со звуком. Полученные данные говорят о том, что под влиянием триптофана условно-рефлекторная память достоверно ухудшается. Крысы становятся вялыми и малоподвижными. Сумішшю глутамінової кислоти і метіоніна оказала положительный эффект на условно-рефлекторную память. По сравнению с контролем животные после нарузки сумішшю допускали меньше ошибок в лабиринте. Они очень быстро (спустя несколько дней после начала опытов) привыкали к необычной обстановке. Значительно сокращался латентный период условного рефлекса.

Предпринятыми в последнее время исследованиями по выяснению влияния нарузки свободными аминокислотами установлено, что организм реагирует на них по-разному — в зависимости от того, какая аминокислота была использована и в каком количестве она давалась. Введение ароматических аминокислот сравнительно в большом количестве в результате конкурентного взаимодействия их при транспорте из крови в мозг нарушает гомеостаз [34]. Представляет интерес тот факт, что аминокислоты модифицируют функцию полирибосом, в результате чего изменяется процесс трансляции [39, 37]. То обстоятельство, что аминокислоты могут действовать на работу генетического аппарата, доказывается и участием их в контроле скорости обновления р-РНК [51], а также ДНК [46].

Эффекты нарузки крыс свободными аминокислотами обусловлены или их непосредственным участием в активности головного мозга или опосредованы биогенными аминами. В последнем случае в процесс активации должны включиться 3¹, 5¹-АМФ.

В литературе имеются сведения о том, что добавка в обычный рацион питания аминокислот вызывает усиление синтеза протеинов [14], а также других макромолекул [20]. Получены данные стимулирующего действия свободных аминокислот на способность обновления ДНК

[46]. Положительный эффект оказывают аминокислоты также на синтез рибосомальной РНК [51].

Все указанные выше данные влияния обогащенного свободными аминокислотами рациона на активность генетического аппарата получены в опытах с печенью. Данных в отношении головного мозга все еще мало (если не принимать во внимание наши, еще не доведенные до конца, опыты, в которых было изучено влияние смеси глутаминовой кислоты и метионина на ДНК-зависимую РНК-полимеразу). Изученные нами аминокислоты эффекта на активность фермента не оказали. Вполне возможно, что указанные аминокислоты принимают участие в процессах трансляции, а не транскрипции [27]. Данные, полученные при изучении влияния скармливания аминокислотами на продукцию 3^1 , 5^1 -АМФ и активность ферментов, регулирующих ее уровень, дают нам право утверждать, что кроме возможного непосредственного влияния аминокислот на активность генетического аппарата, действие аминокислот реализуется посредством 3^1 , 5^1 -АМФ. Решение этого вопроса стало возможным после разработки микрометода количественного определения аминокислот, аминов и 3^1 , 5^1 -АМФ [9, 3].

Так как продолжительная нагрузка крыс малыми дозами смеси глутаминовой кислоты и метионина вызывает значительное увеличение содержания биогенных аминов в головном мозгу, то, естественно, одновременно должна усиливаться активность циклазы и увеличиваться продукция 3^1 , 5^1 -АМФ. Выяснилось, что нагрузка смесью глутаминовой кислоты и метионина вызвала трехкратное увеличение в мозгу содержания 3^1 , 5^1 -АМФ. Активность аденилциклазы также усилилась значительно. Но одновременно увеличилась активность фосфодиэстеразы. В результате активирования циклазы должна усиливаться продукция 3^1 , 5^1 -АМФ, а действием фосфодиэстеразы содержание 3^1 , 5^1 -АМФ должно снижаться. В наших опытах увеличение содержания 3^1 , 5^1 -АМФ не коррелирует с изменениями активности ферментов, регулирующих уровень вышеуказанного кофактора. Объяснение противоречия нужно искать в том факте, что фосфодиэстераза пространственно удалена от того места, где образуется 3^1 , 5^1 -АМФ. Этим, кроме всего прочего, создаются условия, предохраняющие ее от распада. Факт увеличения содержания 3^1 , 5^1 -АМФ говорит об улучшении функционального состояния головного мозга [16, 17].

Возбуждающие и ингибирующие аминокислоты могут изменять уровень циклического нуклеотида. Это было показано опытами инкубации срезов. При этом было установлено, что глутаминовая кислота усиливает продукцию циклической гуанозинмонофосфорной кислоты, а гамма-аминомасляная кислота ее снижает. Исключение из этого правила составляет глицин, который оказал, вопреки ожиданию, положительный эффект [18].

При изучении влияния нагрузки крыс малыми дозами тирозина и триптофана было установлено, что эти аминокислоты снижают содержание 3^1 , 5^1 -АМФ в мозгу соответственно на 33,6 и 64%. Одновременно снижается активность как аденилциклазы, так и фосфодиэстеразы. Снижение активности колеблется в пределах 84—64%. Разница слишком мала, чтобы говорить о наличии корреляции между сдвигами в активности ферментов, регулирующих уровень 3^1 , 5^1 -АМФ, и изменениями ее содержания.

Таким образом, из полученных данных выясняется, что продолжительная нагрузка крыс малыми дозами аминокислот вызывает закономерные сдвиги в распределении в головном мозгу как аминокислот, так и биогенных аминов. Эти сдвиги находят отражение, во-первых, в

изменении содержания циклической аденозинмонофосфорной кислоты, и, во-вторых, в активности головного мозга.

Участие 3^1 , 5^1 -АМФ в активации генетического аппарата

Как известно, в синаптической связи ведущую роль играют нейροпередатчики. 3^1 , 5^1 -АМФ в этом процессе играет роль второго посредника. Этот кофактор приводит в движение машину, которой осуществляется ответная реакция клетки. В случае ацетилхолина это выражается в торможении Na^+ , K^+ -АТФазы; катехоламинов — в стимулировании мембранных протеинкиназных реакций; серотонина — в торможении кальциевого насоса плазматических мембран; ГАМК — в гиперполяризации постсинаптической мембраны; глутаминовой кислоты — в направленной регуляции обмена натрия и т. п.

Как выясняется, участие 3^1 , 5^1 -АМФ в вышеперечисленных процессах осуществляется двумя путями: регуляцией обмена внутриклеточно кальция и активированием протеинкиназных реакций. Чрезвычайно важное значение имеет тот факт, что эффекты 3^1 , 5^1 -АМФ разыгрываются на уровне мембран [40].

В 1968 году было обнаружено, что 3^1 , 5^1 -АМФ стимулирует фосфорилирование гистонов, одной из фракций ядерных белков [28]. Этот факт послужил стимулом для дальнейших исследований участия 3^1 , 5^1 -АМФ в активации генетического аппарата.

Был обнаружен и другой белковый субстрат фосфорилирования, находящийся в синаптических мембранах [30]. Показано, что фосфорилирование синаптосомальных белков является одним из важных звеньев в процессах, разыгрывающихся в постсинаптических мембранах [31].

Значение фосфорилирования гистонов в активации генетического аппарата заключается в том, что этой реакцией создаются условия для дерепрессии генома [28, 29]. Таким образом, выясняется как нейροпередатчик может действовать на генетический аппарат. Действие нейροпередатчика, как об этом говорилось выше, опосредуется 3^1 , 5^1 -АМФ. Те агенты, которые вызывают сдвиги в распределении нейροпередатчиков в нервной ткани, должны действовать на генетический аппарат посредством 3^1 , 5^1 -АМФ.

При изучении действия свободных аминокислот и психотропных веществ на распределение биогенных аминов нами получены следующие результаты [5].

В опытах нагрузки крыс малыми дозами свободных аминокислот было показано, что смесь глутамата и метионина усиливает активность головного мозга. Это выражается в улучшении условно-рефлекторной памяти. Одновременно в мозгу увеличивается содержание 3^1 , 5^1 -АМФ. Триптофан, наоборот, ухудшил функциональное состояние крыс. Они стали вялыми, значительно снизилась у них способность правильного решения лабиринтных задач. Это ухудшение сопровождалось снижением содержания 3^1 , 5^1 -АМФ в мозгу [10].

Более сложным оказалось действие введения крысам психотропных веществ. При введении транквилизаторов обнаруживалась тенденция к снижению продукции 3^1 , 5^1 -АМФ, а антидепрессантов — к ее увеличению. Но эти результаты не коррелируют с поведенческими актами [7].

Было предпринято исследование сдвигов в эмоциональной и условнорефлекторной памяти крыс после введения психотропных веществ [1]. Уже в опытах и однократного и хронического введения нардила выяснилось, что этот препарат обладает ясно выраженной спо-

способностью ухудшать память на болевое раздражение, в то время как условнорефлекторная память остается без изменений.

Парнат также обнаружил отрицательный эффект на сохранение памяти страха. Данные, полученные при использовании феномена «напоминания», позволяют сделать вывод, что амнезия связана с нарушением способности сохранения функциональной системы образов и раз воспринятого местонахождения болевого раздражения. Что же касается условнорефлекторной памяти, она также нарушается после введения парната.

Таким образом, оба антидепрессанта в условиях, когда продукция 3^1 , 5^1 -АМФ в головном мозгу усиливается, вызывают ухудшение эмоциональной памяти. Условнорефлекторная память не улучшается, а после введения парната даже ухудшается.

Транквилизатор — резерпин, под влиянием которого уровень 3^1 , 5^1 -АМФ снижается, вызывает облегчение формирования условного рефлекса. Вместе с тем это соединение угнетает закрепление уже выработанного условнооборонительного поведения.

Таким образом, полученные данные не дают возможности установить связь между изменением психонервной деятельности, вызванной психотропными веществами, со сдвигами в содержании 3^1 , 5^1 -АМФ. Причина заключается в малом количестве достоверных данных о сдвигах, вызываемых психотропными веществами в региональном распределении и соотношении биогенных аминов.

Участие 3^1 , 5^1 -АМФ в синаптической передаче

Как выясняется, в действие нейроредатчиков на постсинаптическую мембрану вовлекаются циклические нуклеотиды. Дофамин, норадреналин, серотонин усиливают продукции 3^1 , 5^1 -АМФ непосредственным воздействием на аденилциклазу. Связь ацетилхолина с системой 3^1 , 5^1 -АМФ находит выражение в освобождении иммобилизованного норадреналина. Имеется также непосредственная связь ацетилхолина с усилением продукции другого циклического нуклеотида — 3^1 , 5^1 -ГМФ [17, 33].

Таким образом, имеется основание утверждать, что действие нейроредатчиков на основные процессы нейронов реализуются посредством циклических нуклеотидов. Этими кофакторами приводятся в движение механизмы, лежащие в основе ответной реакции нейрона на действие нейроредатчика. 3^1 , 5^1 -АМФ и 3^1 , 5^1 -ГМФ используются как кофакторы протеинкиназных реакций. В возбудимых мембранах синапсом обнаружены два белка — акцепторы терминального фосфата АТФ. Один из них, как выясняется, является специфичным для синаптических мембран нервной клетки. Другой представлен в растворимой фракции белков и других тканей [21].

Фосфорилирование мембранных белков коррелирует с мембранной проницаемостью ионов. Как известно, 3^1 , 5^1 -АМФ вызывает гиперполяризацию нейронов в некоторых региональных участках головного мозга (мозжечок, хвостатое ядро, гиппокамп) и синаптическом ганглие. Микроэлектродной техникой было показано, что в основе гиперполяризации лежит увеличение трансмембранного сопротивления. Увеличение сопротивления, со своей стороны, обусловлено усилением входа ионов калия и снижением выхода ионов натрия и кальция. Таким образом, доказывается, что функциональное состояние мембран находится в зависимости от фосфорилирования их белков [12].

Выясняется также, что активирование мембранных белков посредством 3^1 , 5^1 -АМФ является необходимым звеном в транспортных про-

пессах. Ставится вопрос, какие белки фосфорилируются в процессе транспорта. Предпринятые в нашей лаборатории исследования (еще неопубликованные) показали, что одним из таких белков должен быть белок-модулятор в системе кальций-АТФазы.

Было установлено, что фракция микросомальных белков в присутствии экзогенной протеинкиназы и $3^1, 5^1$ -АМФ интенсивно фосфорилируется за счет терминального фосфата АТФ.

Привлекает к себе внимание тот факт, что по еще незаконченным исследованиям, которые проводятся в Институте физиологии АН СССР (З. Кометиани и Д. Микеладзе), $3^1, 5^1$ -АМФ должна иметь отношение и к системе АТФазы, активируемой ионами натрия и калия. Однако связь эта не является непосредственной. $3^1, 5^1$ -АМФ прямо не активирует Na^+, K^+ -АТФазу. Но катехоламины и серотонин в условиях, когда они стимулируют продукцию $3^1, 5^1$ -АМФ, оказывают положительный эффект. С другой стороны, в присутствии экзогенной протеинкиназы усиливается активность Na^+, K^+ -АТФазы. По-видимому, происходит фосфорилирование неизвестного белка, имеющего связь с Na^+, K^+ -АТФазой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазашвили И. М., Иорданишвили Г. С., Чикваидзе В. Н. ДАН СССР, 212, 6, 1479—1481, 1973.
- 1а. Бару А. М., Краева В. С., Божко Г. Х., Беат Ю. П., Сорокина В. А., Валоев В. А. Тез. III Всес. съезда биохимиков, Рига, 1974, 183.
2. Детьер В., Стеллар Г. Поведение животных, «Наука», Л., 1967.
3. Джалишвили Т. А., Чикваидзе В. Н. Вопр. мед. химии, 21, 4, 429—432, 1975.
4. Кометиани П. А. О механизмах действия циклической аденозинмонофосфорной кислоты, «Мециереба», Тбилиси, 1974.
5. Кометиани П. А., Чилингаров А. О., Ибрагимов И. И. Вопр. биохим. мозга, Ереван, 8, 257—268, 1973.
6. Чикваидзе В. Н., Джалишвили Т. А. Тез. докл. Всес. конфер., посвященной памяти Х. С. Каштоянца, М., 1976, 136—139.
7. Чикваидзе В. Н., Джалишвили Т. А., Иорданишвили Г. С. В сб.: Вопр. биохимии нервн. и мышечной систем, Тбилиси, 1977.
8. Чилингаров А. О., Ибрагимов И. И., Кометиани П. А. Укр. биохим. ж., 44, 6, 699—706, 1972.
9. Чилингаров А. О., Кометиани П. А. Вопр. мед. химии, 20, 1, 31—37, 1974.
10. Чилингаров А. О., Мелитаури Н. Н., Чикваидзе В. Н. Изв. АН СССР, сер. биол., 1, 2, 160—165, 1975.
11. Bartlet A. Brit. J. Pharmacology, 24, 497—509, 1965.
12. Beam K., Greengard P. Cold Spring Harbor Quant. Biology, 40, 1976.
13. Casnelli J. E., Greengard P. Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 71, 1891—1895, 1974.
14. Clements N. Y. Proc. Nutrit. Soc., 31, 273—279, 1972.
15. Costa E., Sandler M. (Ed-s). Monoamino oxidases. N. Y. Biochem. Psychopharm., 5, 1972.
16. Daly J. W. Biochem. Psychopharmacol., 24, 155—164, 1974.
17. Drummond G. J., Ma Y. Prog. Neurobiology, 2, 121—176, 1973.
18. Forrendelli J. A., Chang M. M., Klinschert D. A. J. Neurochem., 22, 535—540, 1974.
19. Gabay S. Handbook of Neurochemistry, (Ed. A. Lajtha), N. Y., 1971, 325—347.
20. Garlick P., Willward D. Y. (Ed-s). Proc. Nutrit. Soc., 31, 249—255, 1972.
21. Greengard P. Nature, 260, 101—106, 1976.

22. Huang M., Daly J. W. *J. Med. Chem.*, **15**, 458—462, 1972.
23. Huang M., Shimizu N., Daly J. W. *J. Med. Chem.*, **15**, 462—466, 1972.
24. Iversen L. L. *Biochem. Soc. Spec. Public.*, **1**, 81—96, 1973.
25. Kakiuchi Sh., Rall T. W. *Mol. Pharmac.*, **4**, 379—388, 1968.
26. Kodama T., Matsukado Y., Suzuki T., Tanaka S., Shimizu H. *Biochim. Biophys. Acta*, **252**, 165—170, 1971.
27. Kram R., Hershko A., Tomkins J. *Cell*, **1**, 91—94, 1974.
28. Langan T. A. *Science*, **162**, 579—580, 1968.
29. Machlas A., Enting D., Wilson E., Glassman E. *Behav. Biol.*, **10**, 63—73, 1974.
30. Maeno M., Johnson E. M., Greengard P. *J. Biol. Chem.*, **246**, 134—142, 1971.
31. McAfee D. A., Schoerdtderet M. A., Greengard P. *Science*, **171**, 1156—1158, 1971.
32. Morgenroth V. H., Boadle-Biber M., Roth R. H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 4283—4288, 1974.
33. Nathanson J. A., Greengard P. *Physiol. Rev.*, **56**, 1976.
34. Oja S. S., Landesmaki P., Robison G. A. *Aromatic Acids in Brain. Ciba Foundation Symp.*, **8**, 283—298, 1974.
35. Palmer G. C., Sulser F., Robison G. A. *Neuropharmac.*, **12**, 327—337, 1973.
36. Rall T., Gilman A. C. *Neurosc. Res. Progr. Bull.*, **8**, 221—223, 1970.
37. Rall L. E., Schwartz S. A., Weiss B. F., Munro H. N., Wortman R. J. *J. Neurochem.*, **23**, 233—239, 1974.
38. Reiss D. J., Job T. H., Ross R. S. J. *Pharmacol. Exp. Therap.*, **193**, 775—784, 1975.
39. Roberts S. *Aromatic Amino Acids in Brain. Ciba Foundation Symp.*, **8**, 299—324, 1974.
40. Robison G. A., Butcher R. W., Sutherland E. W. *Cyclic AMP*. New York, 1971.
41. Roch Ph., Kalix O. *Neuropharmac.*, **14**, 21—29, 1975.
42. Romero J. A., Zatz M., Axelrod J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 2107—2111, 1975.
43. Schultz J. J. *Neurochem.*, **24**, 495—502, 1975.
44. Schultz J., Daly J. W. *J. Biol. Chem.*, **240**, 860—866, 1973.
45. Shimizu H., Daly J. W. *Biochim. Biophys. Acta*, **222**, 465—473, 1970.
46. Short J., Armstrong H. B., Kolitsky M. A., Mitchell R. A., Zemel R., Lieberman J. *Contri. Proliferat. Anim. Cells. Cold Spring Harbor Conf. Cell Proliferat.*, **1**, 37—48, 1974.
47. Sloboda R. D., Rudolf S. A., Rosenbaum J. L., Greengard P. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **72**, 177—181, 1975.
48. Sutherland E. W., Oye J., Butcher R. W. *Recent Prog. Horm. Res.*, **21**, 623—646, 1965.
49. Sutherland E. W., Rall T. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 3608—3619, 1951.
50. Sutherland E. W., Robison G. A., Butcher R. W. *Circulation*, **37**, 279—306, 1969.
51. Wannemacher R. M. *Proc. Nutrit. Soc.*, **31** 281—290, 1972.
52. Weiss B. F., Liebschutz J., Wortman R. J., Munro H. N. *J. Neurochem.*, **24**, 1191—1195, 1975.
53. Yamafuii K., Jijama A., Mirani H. *Enzymologia*, **43**, 439—450, 1972.

ციკლიური ადენილის მჟავას (3',5'-ამფ) როლის შესახებ
ნერვული ქსოვილის ფუნქციურ აქტივობაში

პ. კომეთიანი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

სტატიაში შეჯამებულია მასალა, რომელიც ეხება 3',5'-ამფ-ის მონაწილეობას ნერვული ქსოვილის აქტივობაში. საწყის დებულებად აღებულია ის ფაქტი, რომ 3',5'-ამფ ასრულებს მეორე შუამავლის როლს ნეიროგადამცემების მოქმედებაში. ციკლაზის გააქტივების შემწეობით ნეიროგადამცემები აქტიურები 3',5'-ამფ-ის პროდუქციას, რის შედეგად მოძრაობაში მოდის მანქანა, რომელიც თავის მხრივ დაკავშირებულია საპასუხო რეაქციასთან. 3',5'-ამფ ორი გზით მონაწილეობს დებულობს ბიოქიმიურ გარდაქმნებში, რომელიც საფუძვლად უდევს უჯრედის ფუნქციურ აქტივობას: კალციუმის ცვლის რეგულაციით და პროტეინკინაზური რეაქციების გააქტივებით. ზემოხსენებული სქემების რეალობის ჩვენებისათვის წარმოებული იყო კავშირის დადგენის გამოკვლევები, ერთი მხრივ, ნეიროგადამცემების განაწილების ცვლილებებსა და 3',5'-ამფ-ის რაოდენობას შორის, და მეორე მხრივ, 3',5'-ამფ-ის ცვლილებებსა და ნერვული აქტივობას შორის. ზემოხსენებულის გარდა დაყენებული იყო ცდები იმ ცილების იდენტიფიკაციისათვის, რომელთა ფოსფორილირება თან სდევს ტრანსპორტის მოვლენებს.

59557

ჩატარებული მუშაობის საყურადღებო შედეგებს წარმოადგენენ:

1. ბიოგენური ამინების განაწილების ცვლილებები გამოხატულებას პოლოზონ თავის ტვინის ფუნქციურ აქტივობაში, ერთი მხრივ, და 3', 5'-ამფ-ის რაოდენობის ცვლილებაში, მეორე მხრივ.
2. ნაჩვენებია, რომ კალციუმის იონების აქტიურ ტრანსპორტში მონაწილეობს 3',5'-ამფ, რაც დაკავშირებულია კალციუმის ატფაზის ფოსფორილირებასთან.
3. ნეიროგადამცემები თავის ეფექტს გენეტიკურ აპარატზე ანხორციელებენ 3',5'-ამფ-ის საშუალებით.

ON THE ROLE OF CYCLIC AMP (3',5'-AMP) IN THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF NERVE TISSUE

P. A. KOMETIANI

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

Summary

The findings on the participation of 3',5'-AMP in the activity of nerve tissue are considered. We have proceeded from the fact that 3', 5'-AMP serves as a second messenger in the action of neurotransmitters. These latter activate cyclase resulting in the enhancement of 3', 5'-AMP newformation that subsequently brings into action the machinery concerned with the responsive reaction.

3', 5'-AMP is involved in the biochemical conversions underlying the functional activity of the cell in two ways: regulation of calcium metabolism and activation of proteinkinase reactions. In order to reveal how real the

კ. მარქსის სახ. საქ. სსრ
სახელმწიფო რესპუბლიკა
ბიზლიოთეკა

above described schemes were we have studied, on the one hand, the relationship between the changes in the distribution of neurotransmitters and 3',5'-AMP content variation, and on the other hand, between 3',5'-AMP content variation and the changes in the brain activity. Moreover, experiments have been carried out with a view to identifying the proteins phosphorylation of which is associated with transport phenomena.

The most important results obtained are as follows:

- I. Changes in the distribution of biogenic amines in the brain are reflected in the brain functional activity on the one hand and in 3',5'-AMP content variation, on the other.
2. It has been demonstrated that 3',5'-AMP is involved in calcium active transport. This being expressed in the phosphorylation of Ca^{2+} -ATPase.
3. The effect of neurotransmitters on the genetic apparatus is mediated through 3',5'-AMP.

2002

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՆԱԽԱՐԱՐԱԿԱՆ
ՊԱՆԹՈՆ

УДК 612.11/14

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИИ СУПРАОПТИЧЕСКОГО И ХВОСТАТОГО ЯДЕР МОЗГА КОШЕК НА СОДЕРЖАНИЕ НАТРИЯ И КАЛИЯ В КРОВИ

Н. А. Гзиршвили

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 25.6.1976

В условиях острого опыта на кошках изучались изменения концентрации натрия и калия в плазме крови до и через 5 мин, 30 мин и 1 ч после прямой электрической стимуляции супраоптического и хвостатого ядер. На основании анализа полученных данных методом вариационной статистики установлено: а) линейная зависимость концентрации натрия и калия после стимуляции этих структур от исходных величин; б) слабая корреляционная связь между концентрациями натрия и калия в плазме крови, до стимуляции; в) факт уменьшения концентрации натрия в плазме крови в продолжение одного часа после стимуляции, тогда как концентрация калия при этом не меняется. Стимуляция супраоптического ядра вызывает более быстрое и сильное уменьшение концентрации натрия в плазме крови, чем стимуляция хвостатого ядра. Это должно быть связано с более интенсивным и быстрым выделением вазопрессина из нейросекреторных клеток супраоптического ядра при его прямой электрической стимуляции.

В многочисленных исследованиях подчеркивается важная роль гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в поддержании водно-электролитного гомеостаза, осмотичности и объема крови [2, 18, 21, 12]. Классическими опытами Вернея [19] было доказано, что при увеличении концентрации натрия в крови, из супраоптических ядер гипоталамуса выделяется вазопрессин, антидиуретическое влияние которого происходит благодаря воздействию на дистальные канальцы почек путем реабсорбции воды и экскреции натрия. С тех пор многое было сделано для выяснения механизма действия вазопрессина. На сегодня известно, что влияние вазопрессина на разные структуры, осуществляется путем перераспределения натрия и воды, с участием циклической аденозинмонофосфорной (АМФ) кислоты [5, 6]. Однако механизм гипоталамической регуляции электролитного состава крови все еще недостаточно хорошо изучен. Имеются клинические наблюдения об изменении электролитного состава крови — увеличение концентрации натрия в ней при патологических процессах, связанных с нарушениями функционального состояния гипоталамуса, гипофиза, а также каудальных отделов ствола мозга [8], но причина этих изменений не выяснена.

Экспериментальные работы, посвященные данному вопросу, единичны. В условиях острого опыта на кошках наблюдалось [3] увеличение количества сахара, уменьшение концентрации натрия и калия в лимфе и крови в течение трех часов после стимуляции передней и боко-

той областей, а также маммилярных тел гипоталамуса. Раздражение задней части серого бугра вызывало увеличение концентраций этих электролитов в крови. После выключения надпочечных желез, путем пережатия их вен, вышеуказанные сдвиги в электролитном составе крови при раздражении гипоталамуса не выявлялись. На основании этих фактов изменение электролитного состава крови при стимуляции гипоталамуса автор связывает с надпочечными железами, не придавая существенного значения гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системе. В других источниках [9, 17] указывается на усиление секреции вазопрессина из нейросекреторных клеток супраоптического ядра при надпочечной недостаточности.

Целью настоящей работы было изучение характера изменения концентрации натрия и калия в крови при стимуляции супраоптического и хвостатого ядер.

МЕТОДИКА

Исследования были проведены на 20-ти кошках весом 3—5 кг под хлоралозным (70 мг на 1 кг веса животного в физиологическом растворе внутривенно) или же нембуталовым наркозом (40 мг/кг внутривенно).

В отпрепарированную наружную яремную и бедренную вену вводили полихлорвиниловые катетеры, через которые вводили гепарин в количестве 0,1 мл (5000 МЕ). Константановые монополярные электроды диаметром 0,1 мм с помощью стереотаксического прибора вводили билатерально в супраоптические и другие ядра гипоталамуса, а также в базальные ганглии.

Электрическую стимуляцию производили прямоугольными импульсами при условиях: амплитуда — 5—7 В, частота — 80 Гц в секунду, длительность импульсов 2 мс, продолжительность стимуляции — 30 с. Для определения натрия и калия брали пробы крови в количестве 4 мл из наружной яремной вены как до (контроль), так и через 5 мин, 20 мин и 1 ч после раздражения. По данным литературы [12] уменьшение объема циркулирующей крови путем кровопускания, вызывает выделение эндогенного вазопрессина. Для предотвращения вышеуказанного, в бедренную вену вводили полиглоукин соответственно количеству взятой крови. После окончания эксперимента для точной локализации стимулируемых участков производили их локальное разрушение путем пропускания постоянного тока 3 мА в течение 30 с. Мозг доставали из черепа, клали в 10%-ный формалин и через неделю визуально определяли локализацию электродов.

Натрий и калий определяли на пламенном фотометре Цейс-3 по методу Бюхнера в модификации Бриккера [1]. Применяли метод внутреннего стандарта с помощью фильтра лития. Для определения натрия плазма разводилась 1:100, а для калия — 1:20. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики [7] с учетом следующих показателей: $\bar{x} \pm m_x$ — средняя арифметическая с ошибкой; $\sigma \pm m_\sigma$ — среднее квадратическое отклонение с ошибкой; $s \pm m_s$ — коэффициент вариации с ошибкой; $\bar{x} \pm 2\sigma$ — субнормальная статистическая граница; t — критерии достоверности различия; R — коэффициент регрессии; r — коэффициент корреляции; \bar{x}_s — суммарная средняя арифметическая, p — доверительная вероятность или уровень значимости.

Таблица 1

Изменение концентрации натрия и калия в крови при раздражении супраоптического ядра гипоталамуса

№ п/п	Na мэкв/л				K мэкв/л			
	Исх	5 мин	30 мин	1 ч	Исх	5 мин	30 мин	ч
1	140	97,95	93,17	95,86	3,0	3,35	3,1	3,1
2	142	58,7	53,13	56,52	2,64	2,79	3,2	3,3
3	150,08	137,1	145,2	147,2	3,97	4,51	4,66	5,29
4	142,6	133,04	139,56	140,86	3,38	3,51	3,26	3,26
5	130,86	76,52	76,52	77,82	2,07	3,1	2,76	2,69
6	136,52	136,52	136,53	136,5	3,89	3,39	3,69	3,69
7	156,95	156,9	156,96	156,96	3,17	3,17	2,84	2,84
$\bar{x} \pm m_x$	142,82±3,0	113,82±12,72	115±13,7	116±13,6	3,16±0,235	3,4±0,19	8,36±0,134	3,45±0,3
$\sigma \pm m_\sigma$	7,95±2,74	33,7±9,05	36,55±9,8	36,04±9,7	0,625±0,168	0,502±0,135	0,356±0,09	0,81±0,22
$c \pm m_c$	5,56±1,5%	29,6±8,58%	31,7±8,61%	31,06±8,4%	19,77±5,52%	14,76±3,98%	10,6±2,85%	22,88±6,15%
$\bar{x} \pm 2\sigma$	126,9÷158,72	46,42÷181,22	41,9÷188,1	43,92÷159,92	1,91÷4,47	2,36÷4,44	2,65÷4,07	1,83÷5,07
Исх —5'	2,42, 0,1 > p > 0,05 (p=0,94)				1,47, p > 0,1 (p=0,78)			
t, p								
Исх —30'	2,11 0,1 > p > 0,05 (p=0,91)				1,2 p > 0,1 (p=0,716)			
t, p								
Исх —1г	2,1 0,1 > p > 0,05 (p=0,91)				1,3 p > 0,1 (p=0,75)			
t, p								
Исх —5'	0,62±0,352 r > 0,5				0,715±0,32 r > 0,7			
r±m _r , t, p	1,77, p > 0,1 (p=0,868)				2,29 p > 0,05 (p=0,93)			
Исх —30'	0,63±3,357 r > 0,5				0,791±0,275 r > 0,7			
r±m _r , t, p	1,7 p > 0,1 (p=0,85)				2,89 p < 0,05 (p=0,966)			
Исх —1г	0,612±0,354 r > 0,5				0,714±0,32 r > 0,7			
r±m _r , t, p	1,73 p > 0,1 (p=0,85)				1,892 p > 0,1 (p=0,884)			
Na _{исх} —K _{исх}	0,452±0,4 r < 0,5 2,531				p < 0,05 (p=0,946)			
r±m _r , t, p								
Na ^{5'} — K ^{5'}	0,534±0,37 r > 0,5 1,407				p > 0,1 (p=0,78)			
r±m _r , t, p								
Na _{30'} — K _{30'}	0,305 0,425 r < 0,5 0,72				p > 0,1 (p=0,486)			
r±m _r , t, p								
Na _{1г} — K _{1г}	0,381 0,414 r < 0,5 0,922				p > 0,1 (p=0,593)			
r±m _r , t, p								

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из таблицы I, электрическая стимуляция супраоптического ядра гипоталамуса вызывает закономерное уменьшение концентрации натрия в плазме крови через 5 мин, 30 мин и 1 ч, соответственно с доверительными интервалами 0,945, 0,014 и 0,91. Это указывает на существенность наблюдаемого изменения (p > 0,05).

Характер изменения концентрации натрия после стимуляции хорошо выявляется при регрессионном анализе полученных данных. Су-

существует линейная зависимость показателей концентрации натрия через 5 мин, 30 мин и 1 ч после стимуляции по отношению к исходным значениям. При этом линии регрессии крутого характера и указывают на большую скорость изменения концентрации натрия через 5 мин, 30 мин и 1 ч после стимуляции.

Коэффициенты регрессии мало отличаются друг от друга ($R'_1 = 2,63$, $R'_2 = 2,78$, $R'_3 = 2,78$), следовательно направленность изменения концентрации натрия, в данном случае уменьшение ее, через 5 мин, 30 мин и 1 ч — одинаковая. Об этом можно судить по рис. 1, где y'_1 , y'_2 , y'_3 — расчетные линии регрессии изменения натрия через 5 мин $y'_1 = 2,63x - 261,8$, через 30 мин $y'_2 = 2,78x - 281,9$ и через 1 ч $y'_3 = 2,78x - 280,9$. Следовательно, уравнения регрессии достоверны $p < 0,01$ во всех трех промежутках времени. С другой стороны выявляется слабая корреляционная связь концентрации натрия через 5 мин, 30 мин и 1 ч после стимуляции с исходным — $r < 0,51$ (табл. 1).

После стимуляции супраоптического ядра концентрация калия в плазме крови имеет тенденцию к увеличению как через 5 мин, так и 30 мин и 1 ч. Однако эти колебания концентрации калия по сравнению с исходным при статистической обработке оказались не существенными ($p > 0,1$) во всех трех промежутках времени. При определении калия, в отличие от натрия, выявляется сильная корреляционная связь с исходными показателями. Как видно из таблицы I, коэффициент корреляции во всех трех промежутках времени $r > 0,7$ с вероятностью: через 5 мин — $r = 0,9786$, через 30 мин — $r = 0,99$ и через 1 ч — $r = 0,94$ ($p < 0,05$).

Зависимость концентрации калия от исходных величин по регрессионному анализу — линейная. Но линии регрессии не отличаются столь высокой крутизной, как это характерно для изменения концентрации натрия. Это хорошо видно при сравнении рис. 1 с рис. 2, где y'_1 , y'_2 , y'_3 — расчетные линии регрессии концентрации калия соответственно через 5 мин $y'_1 = 0,575x + 1,58$, 30 мин $y'_2 = 0,435x + 1,99$, и 1 ч $y'_3 = 0,95x + 0,45$; уравнения регрессии не достоверны $p > 0,1$ во всех трех промежутках времени.

Как видно из табл. I, корреляционная связь между показателями калия и натрия в одних и тех же промежутках времени слабая.

Вышеприведенные данные указывают на то, что колебания концентрации натрия и калия в крови происходят независимо друг от друга. Стимуляция супраоптического ядра не одинаково изменяет концентрацию этих ионов в крови: концентрация натрия уменьшается, а калия практически не изменяется.

При электрической стимуляции хвостатого ядра мозга кошек выявляется уменьшение концентрации натрия в плазме крови через 5 мин, 30 мин и 1 ч после раздражения. Но при статистической обработке этих данных, существенное уменьшение выявляется только через 30 мин и 1 ч после стимуляции. В обоих случаях $p > 0,02$, тогда как через 5 мин $p > 0,1$ (табл. 2), а также уравнения регрессии $R_{y/x}$ достоверны только через 30 мин $p < 0,02$, 1 ч после стимуляции $p < 0,05$, тогда как через

5 мин $p > 0,1$. После стимуляции хвостатого ядра, как и при стимуляции супраоптического ядра, зависимость изменений концентрации натрия от исходных величин линейная. Но по линиям регрессии видно ($y'_1 = 0,34x + 98,45$, через 5 мин $y''_2 = 1,04x - 39,5$ и $y''_3 = 1,26x - 72,8$), что через 1 ч, при стимуляции хвостатого ядра уменьшение концентрации натрия происходит не так быстро и резко, как при стимуляции супраоп-

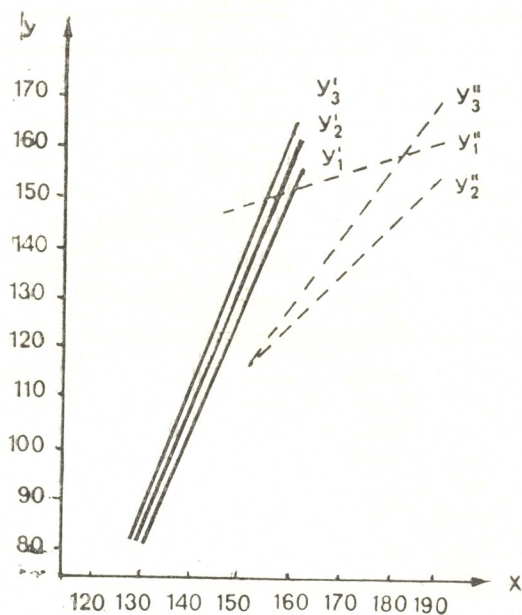


Рис. 1. Линии регрессии концентрации натрия

тического (рис. 1). Вышесказанное подтверждается и при сравнении данных уменьшения натрия при стимуляции хвостатого и супраоптического ядер в одних и тех же промежутках времени. Выясняется, что при стимуляции супраоптического ядра уменьшение концентрации натрия происходит в большей степени, чем при стимуляции хвостатого. Разница после статистической обработки достоверна ($p < 0,001$) на всех этапах постстимуляционного наблюдения.

Концентрация натрия в плазме крови после раздражения хвостатого ядра, так же как и при стимуляции супраоптического ядра, существенно не изменяется. Во всех трех промежутках времени $p > 0,1$.

Не выявляется также существенная корреляционная связь между показателями натрия и калия как до, так и после стимуляции (табл. 2).

Таким образом, стимуляция как супраоптического, так и хвостатого ядра вызывает в плазме крови уменьшение концентрации натрия, но при стимуляции супраоптического ядра уменьшение концентрации натрия происходит более резко, чем при стимуляции хвостатого ядра. Кроме того, тут разница и во времени выявления эффекта: уже через 5 мин после стимуляции супраоптического ядра происходит существенное уменьшение натрия, тогда как при стимуляции хвостатого ядра уменьшение выявляется только через 30 мин.

Концентрация калия как при стимуляции супраоптического, так и хвостатого ядра существенно не изменяется.

Следует особо подчеркнуть, что исходные величины концентрации натрия и калия в плазме крови зависят от вида наркоза. В таблице 3

сгруппированны данные всех опытов. Показатели натрия и калия сгруппированы в зависимости от вида наркоза и стимулируемой структуры мозга. Отдельно выведены средние данные опытов до стиму-

Таблица 2
Изменение концентрации натрия и калия в крови при раздражении хвостатого ядра

	Na мэкв/л				K мэкв/л			
	Исх	5 мин	30 мин	1 ч	Исх	5 мин	30 мин	1 ч
1	152,1	144,2	125,43	130,43	3,23	3,64	3,79	3,88
2	175,63	183,04	171,73	163,9	3,1	2,48	4,2	3,71
3	167,82	151,69	103,82	113,04	1,82	1,97	0,93	0,95
4	187,6	147,56	147,8	170,6	2,66	2,23	2,43	2,89
5	177,7	158,7	148,9	143,2	2,66	1,79	1,79	2,94
$\bar{x} \pm m_x$	172,2± 5,29	157± 6,2	139,5± 10,3	144,1± 9,4	2,69± 0,22	2,42± 0,3	2,63± 0,54	2,87± 0,46
$\sigma \pm m_\sigma$	11,85± 3,76	13,9± 4,4	23,1± 7,34	21,05± 6,68	0,495± 0,16	0,65± 0,2	1,22± 0,38	1,04± 0,33
$c \pm m_s$	6,88± 2,28%	8,85± 2,83%	16,5± 5,43%	14,6± 4,74%	18,4± 5,84%	26,8± 8,7%	46,3± 14,8%	36,2± 12,8%
$\bar{x} \pm 2\sigma$	148,5÷ 195,9	129,2÷ 184,8	93,8÷ 185,7	102÷ 186,2	1,7÷ 3,68	1,12÷ 3,72	0,19÷ 5,97	0,79÷ 4,95
Исх —5 мин t, p	1,94 p>0,1 (p=0,848)				1,125 p>0,1 (p=0,649)			
Исх —30 мин t, p	3,36 0,05>p>0,02 (p=0,95)				0,162 p>0,1 (p=0,147)			
Исх —12 t, p	3,72 0,05>p>0,02 (p=0,967)				0,654 p>0,1 (p=0,468)			
Исх —5 мин r±m _r , t, p	0,288±0,55 r<0,5 0,5213 p>0,1 (p=0,348)				0,672±0,428 r>0,05 1,572 p>0,1 (p=0,772)			
Исх —30 мин r±m _r , t, p	0,533±0,49 r>0,5 1,268 p>0,1 (p=0,716)				0,922±0,225 r>0,7 4,121 p<0,02 (p=0,974)			
Исх —1r r±m _r , t, p	0,708±0,408 r>0,7 1,46 p>0,1 (p=0,747)				0,996±0,051 r>0,7 19,32 p<0,01 (p=0,9999)			
Na _{исх} —K _{исх} r±m _r , t, p	0,53±0,49		r>0,5		1,728		p>0,1 (p=0,815)	
Na _{5'} —K _{5'} r±m _r , t, p	-2,246±0,56		r<0,5		0,443		p>0,1 (p=0,287)	
Na _{30'} —N _{30'} r±m _r , t, p	0,605±0,46		r>0,5		1,307		p>0,1 (p=0,717)	
Na _{1r} —K _{1r} r±m _r , t, p	0,584±0,47		r>0,5		1,38		p>0,1 (p=0,742)	

ляции как при хлоралозном (M₁), так и при нембуталовом наркозе (M₂) с соответствующими статистическими параметрами. Приведены также суммарные средние (X_s) для натрия и калия.

Как видно из таблицы 3, исходные величины концентрации натрия и калия в плазме крови зависят от вида наркоза. При хлоралозном наркозе концентрация натрия составляет в среднем 142,62 *мэкв/л*, а концентрация калия — 3,3 *мэкв/л*. При нембуталовом наркозе же концентрация натрия составляет в среднем 178,31 *мэкв/л*, а калия — 2,02 *мэкв/л*. Как видно из этих данных, концентрация натрия при нембуталовом наркозе выше, чем при хлоралозном, тогда как в отношении калия наблюдается обратная картина. Различия между этими данными достоверны с уровнем значимости вероятности $p < 0,001$ — по натрию и $p < 0,05$ — по калию.

Таблица 3

Изменение концентрации натрия и калия в крови при раздражении разных участков гипоталамуса и базальных ганглиев мозга

№	Вид наркоза	Na <i>мэкв/л</i>				K <i>мэкв/л</i>				Область раздражения
		Исх	5 мин	30 мин	1 ч	Исх	5 мин	30 мин	1 ч	
1	хлоралоза	140,0	97,95	93,17	95,86	3,0	3,35	3,1	3,1	супраопт.
2	"	142,0	58,7	53,13	56,52	2,64	2,79	3,2	3,3	"
3	"	150,8	137,1	145,2	147,2	3,97	4,51	4,66	5,29	"
4	"	142,6	133,04	139,56	140,86	3,38	3,51	3,26	3,26	"
5	"	130,86	76,52	76,52	77,82	2,07	3,1	2,76	2,69	"
6	"	136,52	136,52	136,52	136,52	3,89	3,39	3,69	3,69	"
7	"	156,95	156,95	156,96	156,96	3,17	3,17	2,84	2,84	"
8	"	141,0	103,04	—	—	3,76	4,2	—	—	латер. ядро
9	"	152,1	137,3	131,69	134,78	3,1	2,71	3,17	3,56	"
10	"	139,5	136,7	—	—	4,46	3,72	—	—	заднее ядро
11	"	130,4	124,8	132,5	135,17	2,51	2,51	2,64	2,79	миндалевидн.
12	"	139,34	119,1	130,86	136,52	3,79	3,66	3,28	3,41	чечеvidн.
13	"	156,95	144,02	125,43	130,43	3,23	3,64	3,79	3,88	хвостат.
14	нембутал	175,63	183,04	171,73	163,9	3,1	2,48	4,2	3,71	"
15	"	167,82	151,69	103,82	113,04	1,82	1,97	0,93	0,95	"
16	"	170,0	156,39	157,43	161,56	3,1	2,71	2,92	3,1	супрахиазм.
17	"	186,6	147,56	147,8	170,6	2,66	2,23	2,43	2,89	хвостат.
18	"	177,7	158,7	148,9	143,2	2,66	1,79	1,79	2,15	"
19	"	175,34	172,34	166,73	175,08	1,94	3,43	2,84	2,94	супрахиазм.
20	"	194,08	187,9	194,43	181,82	3,2	3,2	3,74	3,94	заднее ядро
$\bar{x}_{1-13} \pm m_x (M_1)$		142,63 ± 2,2				3,3 ± 0,17				
$\sigma_{1-13} \pm m\sigma$		7,9 ± 1,54				0,64 ± 0,125				
$c_{1-13} \pm m_c$		5,54 ± 1,08%				19,4 ± 3,8%				
$\bar{x}_{1-13} \pm 2\sigma$		126,83 ÷ 158,43				2,02 ÷ 4,58				
$\bar{x}_{14-20} \pm m_x (M_2)$		178,31 ± 3,3				2,64 0,196				
$\sigma_{14-20} \pm m\sigma$		8,7 ± 2,33				0,52 0,14				
$c_{14-20} \pm m_c$		4,88 ± 1,31%				19,6 5,2%				
$\bar{x}_{14-20} \pm 2\sigma$		160,91 ÷ 195,7				1,6 3,68				
нембуталхлоралоза (M)		t=9,01 p<0,001				t=2,54 0,05>p>0,01				
x_s		152,36				3,06				

Полученные нами суммарные средние X_s для натрия — 152,36 *мэкв/л*, для калия — 3,06 *мэкв/л*. Эти данные несколько ниже по сравнению с литературными данными для ненаркотизированных кошек [19]. Каж-

дый из этих методических приемов имеет свои достоинства и недостатки. Сравнительный анализ результатов, полученных на ненаркотизированных животных, в условиях хронического эксперимента и при об-

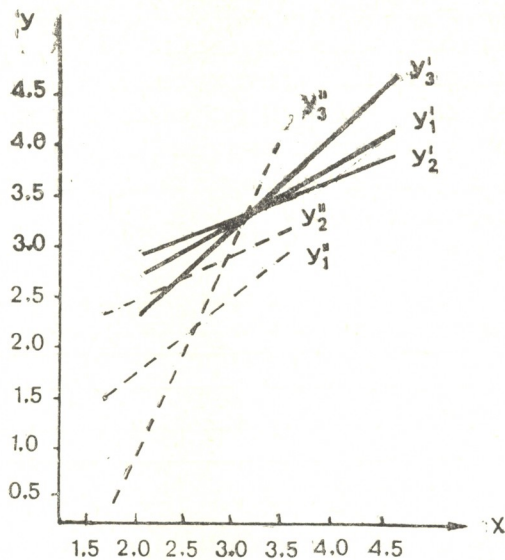


Рис. 2. Линии регрессии концентрации калия

щем обезболивании должен помочь выявить физиологический механизм изменений электролитного состава крови при стимуляции нейросекреторных структур мозга.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как показали наши опыты, влияние электрической стимуляции супраоптического ядра на концентрацию натрия и калия в плазме крови разное: происходит быстрое и продолжительное уменьшение концентрации натрия, тогда как концентрация калия при этом существенно не изменяется.

В литературе есть указания на то, что в условиях хлоралозного наркоза, при стимуляции супраоптического и паравентрикулярного ядер [11] в крови, взятой из яремной вены, нарастает концентрация вазопрессина в течение 30 мин. Выделение вазопрессина отмечается не только при электрической стимуляции супраоптического ядра, нейросекреторные клетки которого сами продуцируют и выделяют вазопрессин, но и при раздражении вентромедиальных, супрахиазматических, латеральных ядер гипоталамуса [13], преоптической области гипоталамуса, обоятельной луковицы, моста, миндалинного ядра [10] и пириформной коры [15], а также при раздражении передней поясной и заднеорбитальных областей переднего мозга [20]. Как известно, перечисленные выше нервные субстраты коры и лимбической системы являются высшими регуляторными субстратами, которые принимают участие в выделении вазопрессина. По мнению авторов, влияние этих субстратов происходит с помощью нервных и нервно-гуморальных связей между супраоптико-гипофизарной нейросекреторной системой, подкоркой и гипоталамусом.

Исходя из вышесказанного, выявленное нами уменьшение концентрации натрия в течение одного постстимуляционного часа, можно объяснить влиянием вазопрессина, выделение которого при стимуляции супраоптического и хвостатого ядер, как уже отмечалось, доказано экспериментально [10, 13, 15, 20]. Нужно учесть и тот факт, что по данным литературы [14, 16] как эндогенный, так и экзогенно введенный вазопрессин вызывает увеличение экскреции натрия, что должно сопровождаться уменьшением его концентрации в крови. Более детальный анализ полученных нами данных будет сделан в последующих публикациях после описания результатов одновременного определения концентрации натрия и вазопрессина в крови в условиях хронического и острого опытов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бриккер В. Н. Нарушение электролитного обмена при сердечно-сосудистых заболеваниях, «Медицина», Л., 1965, 52—72.
2. Гинецинский А. Г. Физиологические механизмы водно-солевого равновесия, «Наука», М.—Л., 1964, 200—309.
3. Глаголев В. П. В кн.: Проблемы физиологии гипоталамуса, «Киевский университет», Киев, 1969, 58—67.
4. Емельянов Н. А. Эволюционная биохимия и физиология, 2, 520—524, 1966.
5. Клегг Р., Клегг А. Гормоны, клетки, организм, «Мир», М., 1971, 131—133.
6. Кометиани П. А. О механизмах действия циклической аденозин-монофосфорной кислоты, «Мецниереба», Тбилиси, 1974, 10—15.
7. Лакин Г. Ф. Биометрия, «Высшая школа», М., 1968.
8. Нисикава М., Яката М., Такемото Е., Аида М. В кн.: Центральная регуляция функции эндокринных желез, «Медицина», М., 1971, 33—36.
9. Ahmed A. B. J., George B. C., Gonzalez—Auvvert C., Dingman J. F. J. Clin. Invest., 46, 1, 111—123, 1967.
10. Aulsebrook L. H., Holland R. C. Amer. J. Physiol., 216, 4, 818—829, 1969.
11. Bisset G. W., Clark B. G., Errington M. L. J. Physiol., 217, 111—131, 1971.
12. Claubaugh G. R., Share L. Amer. J. Physiol., 224, 3, 519—523, 1973.
13. Fang H. S., Liu H. M., Wang S. C. Amer. J. Physiol., 202, 2, 212—216, 1962.
14. Gauer O. H., Tata P. S. Pflüg. Arch. Ges. Physiol., 230, 4, 236—293, 1966.
15. Hayward J. N., Smith W. K. Arch. Neurol., 9, 2, 171—177, 1963.
16. Laycock J. F., Williams P. G. J. Endocrinol., 59, 1, 111—120, 1973.
17. Share L., Travis R. H. Endocrinology, 86, 2, 196—201, 1970.
18. Share L. Amer. J. Med., 42, 701—712, 1967.
19. Verney E. B. Proc. Roy. Soc. Biol., 135, 25, 105—110, 1947.
20. Yoshida S., Ibayashi H., Murakawa S., Nakao K. Endocrinology, 77, 4, 597—601, 1965.
21. Young T. K., Phillips R. A. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 125, 4, 1174—1176, 1967.

კატების თავის ტვინის სუპრაოპტიკური და კუდიანი ბირთვების ელექტრული გაღიზიანების გავლენა სისხლში ნატრიუმისა და კალიუმის შემცველობაზე

ნ. გზირიშვილი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილ იქნა კატის სისხლში ნატრიუმისა და კალიუმის კონცენტრაციის ცვლილება თავის ტვინის სუპრაოპტიკური და კუდიანი ბირთვების პირდაპირი ელექტრული გაღიზიანებიდან 5 წუთის, 30 წუთისა და 1 საათის შემდეგ. მიღებული მონაცემების სტატისტიკურად დამუშავების შედეგად გამოვლინდა: ა) ნატრიუმისა და კალიუმის კონცენტრაციის ხაზობრივი დამოკიდებულება მათ საწყის მდგომარეობასთან, ბ) ნატრიუმისა და კალიუმის მაჩვენებლებს შორის სუსტი კორელაციური კავშირი გაღიზიანებამდე, გ) ნატრიუმის კონცენტრაციის შემცირება აღნიშნული სტრუქტურების გაღიზიანების შემდეგ 1 საათის განმავლობაში, მაშინ როცა კალიუმის კონცენტრაცია უცვლელია. სუპრაოპტიკური ბირთვის გაღიზიანება ნატრიუმის კონცენტრაციის უფრო ძლიერ და სწრაფ შემცირებას იწვევს სისხლში, ვიდრე კუდიანი ბირთვისა და სხვა ბირთვების გაღიზიანება. ეს ეფექტი ალბათ იმის შედეგად აღმოცენდება, რომ სუპრაოპტიკური ბირთვის ნეიროსეკრეციული უჯრედების პირდაპირი გაღიზიანების საპასუხოდ სწრაფად და ჭარბი რაოდენობით უნდა ხდებოდეს ვაზოპრესინის გამოყოფა.

INFLUENCE OF ELECTRICAL STIMULATION OF THE CAT'S BRAIN SUPRAOPTIC AND CAUDATE NUCLEI ON SODIUM AND POTASSIUM CONCENTRATION IN THE BLOOD

N. A. GZIRISHVILI

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

Summary

The changes in the sodium and potassium concentration in blood plasma 5, 30 and 60 *min* after direct electrical stimulation of the supraoptic and caudate nuclei were studied in cats in acute experiments. Statistical analysis of the data obtained has shown: a) a linear relation of sodium and potassium concentration in blood plasma to its original value, b) a faint correlation of sodium and potassium indices before the stimulation, c) a fall in the concentration of sodium during an hour after stimulation of the above structures, whereas that of potassium remains unaltered. Stimulation of the supraoptic nucleus results in a fall of blood sodium concentration more intensive and rapid than the stimulation of the caudate nucleus or any other nucleus does. This must be accounted for by more intensive and rapid secretion of vasopressin from the neurosecretive cells of supraoptic nucleus during its direct electrical stimulation.

УДК 612.821; 612.014.45

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ВЛИЯНИЕ ВИБРАЦИИ НА ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ И ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КОШЕК, ВЫЗВАННЫЕ ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ РАЗДРАЖЕНИЕМ ЗАДНЕГО ГИПОТАЛАМУСА

Р. Н. Кордзадзе

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 19.5.1976

В условиях хронического опыта на кошках исследованы изменения характера поведенческих эффектов, а также корковой и гиппокампальной ритмики при эмоциональных реакциях, вызванных электрическим раздражением заднего гипоталамуса (ЗГ), до и после вибрации (50 Гц, 1,2 мм, 60 мин.).

Показано, что в поведенческих эффектах, вызванных электрическим раздражением ЗГ до и на разных этапах после общей вибрации, не наблюдается значительных сдвигов, в то время как частотный спектр суммарной электрической активности соматосенсорной коры (ССК) и дорсального гиппокампа (ДГ) претерпевают значительные изменения. Сделано заключение, что по критериям изменения фоновой суммарной биоэлектрической активности и его частотного спектра, реактивности в отношении эмоционального проявления, вызванного раздражением ЗГ, и характеру восстановительного процесса функциональная организация ССК более подвержена изменению под действием вибрации, чем функциональная организация ДГ.

Для современной биологии и медицины несомненный интерес представляет изучение механизма и последствия динамических факторов на функции центральной нервной системы (ЦНС). Несмотря на то, что ЦНС не является критическим органом для действия этих факторов, работоспособность человека определяется функциональным состоянием ЦНС. Действие вибрации на функции ЦНС подробно исследовалось клиницистами и экспериментаторами. Большой литературный материал обобщен рядом авторов [1, 17, 3, 5, 10]. Однако закономерности и механизмы действия вибрации на ЦНС изучены недостаточно. По данным литературы известно, что в реакциях ЦНС на вибрационное воздействие большое значение имеет усиленная периферическая импульсация [9]. Действие вибрации на организм долгое время оценивалось с точки зрения профессиональной патологии. Однако и в таких клинических работах отмечается целый ряд симптомов, связанных с нарушениями вестибулярных функций [14, 4, 8, 15, 7]. В настоящее время можно считать установленным, что вибрационное воздействие вызывает преимущественное поражение ЦНС со сложным комплексом нейродинамических и микроочаговых нарушений. В этом случае поражаются различные отделы головного мозга и избирательно стволово-диэнцефальная область. В основе многообразных сдвигов при вибрации лежат функциональное ослабление коры головного мозга и возникновение стойких очагов возбуждения на периферии и в центрах

[2, 6, 10]. Подводя итоги данных некоторых примеров о действии вибрации на функциональное состояние ЦНС, мы задались целью изучить действие вышеупомянутого фактора на поведенческие эффекты и биоэлектрическую активность головного мозга при эмоциональных реакциях, вызванных стимуляцией заднего гипоталамуса, считая, что эмоциональное состояние организма в большей степени влияет на работоспособность и полезную деятельность в целом.

МЕТОДИКА

Опыты проводились в хронических условиях на половозрелых кошках обоего пола, весом от 2,5 до 4,5 кг. Предварительно животным вживлялись биполярно в подкорковые структуры константановые электроды диаметром 150—200 мк с фабричной изоляцией и униполярно-серебряные шариковые электроды для отведения корковых потенциалов. Выводы электродов соединялись с многоконтактными разъемами, фиксированными на черепе норакрилом-65. Электроды вводили стереотаксически по атласу Джаспера и Аймонэ-Марсана [16]. Животных забивали и проводили гистологический контроль. Манипуляции с животными проводились не раньше четвертого дня после операции. За 2—3 дня до вибрации регистрировали фоновую и вызванную биоэлектрическую активности по программе будущего эксперимента. Эти данные, наряду с записями, произведенными непосредственно перед вибрацией, служили контролем для сравнения с изменениями, наступающими после действия вибрации. Регистрация физиологических процессов производилась на 8-канальном электроэнцефалографе с интегратором и анализатором фирмы «Орион». Кроме электрофизиологических тестов, для изучения изменений в эмоциональной сфере применяли кинодокументирование ответных реакций на электрическую стимуляцию ЗГ.

Интенсивность электрической стимуляции ЗГ подбирали индивидуально по уровню пороговой реакции [11]. Вибрационное действие осуществлялось при помощи портативной виброустановки, изготовленной в нашей лаборатории и имеющей следующие характеристики: частота колебания от 1 до 50 Гц, амплитуда от 0,1 до 10 мм. Однако в данном опыте вибрационное воздействие производилось при условиях: 50 Гц, 1,2 мм и 60 мин. Статистической обработке и количественному анализу на ЭВМ подвергались значения интенсивности дельта-, тета- и альфа-составляющих (мкВ/с) суммарной биоэлектрической активности ССК и ДГ, а также удельные значения этих же ритмов (%). Обработка данных проводилась на ЭВМ-М-220 при помощи программ, описанных ранее [12, 13].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что однократное вибрационное воздействие в течение 60 мин при амплитуде 1,2 мм и частоте 50 Гц не вызывает каких-либо заметных изменений в поведенческих эффектах, вызванных электрической стимуляцией ЗГ. Детальный анализ кинодокументального материала опытов показал, что в течение длительного времени реакция испытуемых животных на электрическую стимуляцию ЗГ в поведенческом проявлении остается постоянной и ярко выраженной. Часть животных данной серии опытов была подвергнута вибрационному воздействию 4—5 раз и во всех случаях эффект был одинаков. Более того, эффекта куммуляции в этих опытах не наблюдалось.

Тем не менее, параллельное исследование корковой и гиппокампальной ритмики выявило характерные изменения электрической активности указанных структур.

Известно, что «эмоциональная окраска» поведенческих реакций на электрическую стимуляцию эмоциогенных структур (в данном слу-

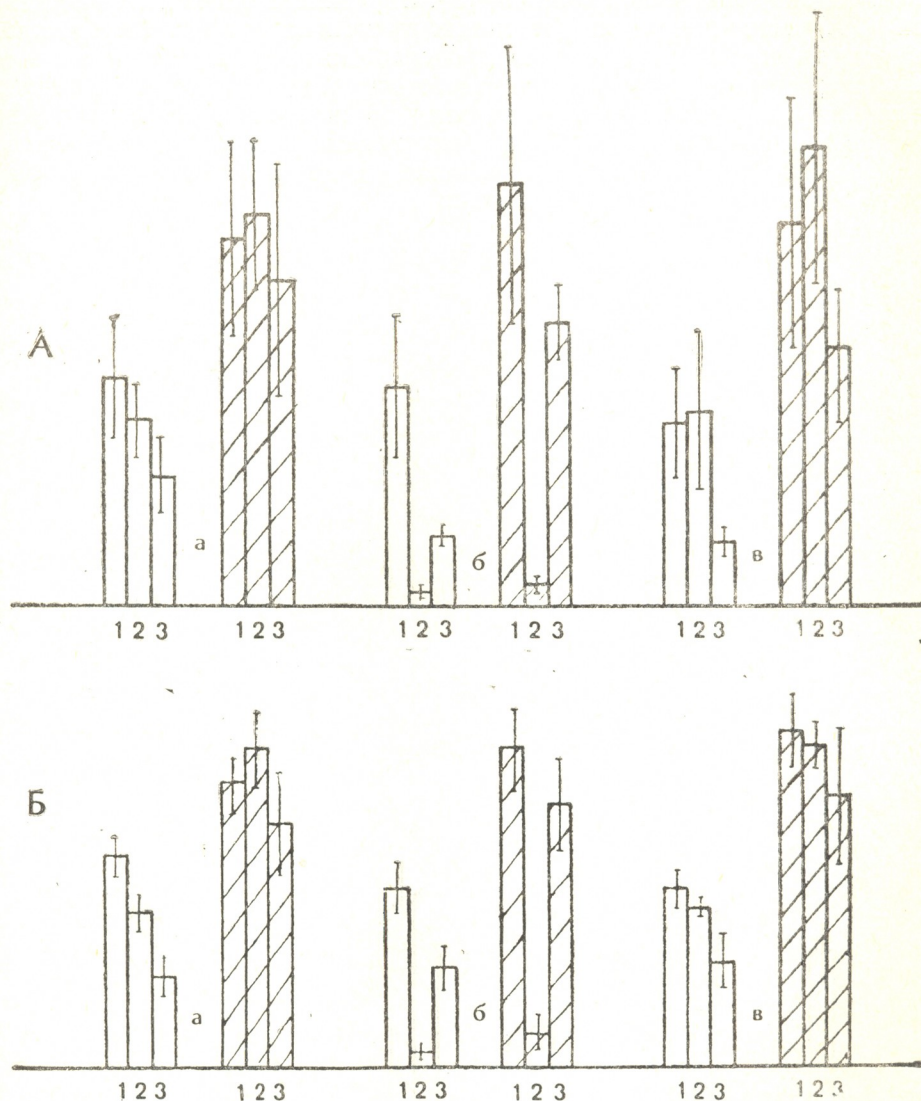


Рис. 1. Изменения СА (светлые столбцы) и УА (заштрихованные столбцы) дельта-ритма электрокортикограммы (А) и электрогиппокампограммы (Б) в средней по группе опытов до вибрации (1), сразу после вибрации (2) и на 5-й день после вибрации (3), включая фоновые показатели (а—до раздражения ЗГ) и результаты, полученные в течение 1-й (б) и 5-й (в) мин после раздражения ЗГ

чае ЗГ) трудно поддается количественному описанию. Поэтому в качестве критерия количественной оценки изменений взята биоэлектрическая активность ритмики ССК и ДГ на пороговое поведенческое проявление эмоциональной реакции, вызванной раздражением ЗГ. Обработка результатов частотного анализа и интегрирования электричес-

кой активности ССК (ЭКоА) и ДГ (ЭГкА) дала большой фактический материал в виде таблиц и кореллограмм. Для наглядности эти данные представлены здесь в виде графиков выборочных данных дельта-, тета- и альфа-составляющих ЭКоА и ЭГкА на трех основных этапах поствибрационного наблюдения: до вибрации (1), сразу после вибрации (2) и на 3-й день после вибрации (3). Значения средней (СА) и удельной (УА) активностей для различных ритмов на графиках представлены в виде нормированных относительных значений в едином масштабе. Доверительные интервалы соответствуют 95%-ному уровню вероятности. На рисунках 1—3 представлены данные о динамике изменений СА (светлые столбцы) и УА (заштрихованные столбцы) дельта-, тета- и альфа-активностей в коре и в гиппокампе до (а), через 1 мин (б) и через 5 мин (в) после раздражения ЗГ.

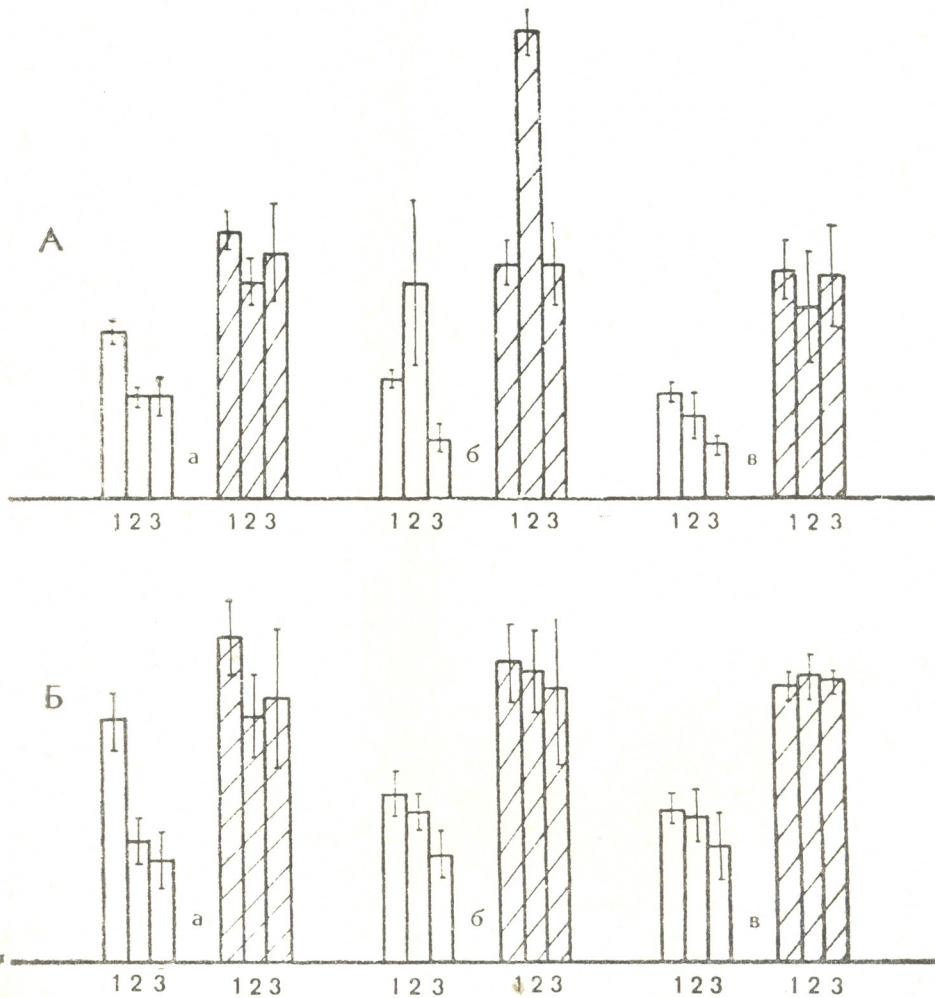


Рис. 2. Описания те же, что и на рис. 1, только для тета-ритма.

Как видно из рис. 1, Аа СДА коры прогрессивно уменьшается и на 3-й день достоверно меньше ($p < 0,05$), чем в контроле. По УДА достоверных изменений не происходит ($p < 0,1$)*. Почти такая же картина

* СДА и УДА — средняя и удельная дельта-активности.

наблюдается для СДА и УДА гиппокампа, с той лишь разницей, что СДА гиппокампа угнетается значительно сильнее.

Надпороговая стимуляция ЗГ (рис. 1, АБ) у интактных кошек вызывает значительное ($p < 0,01$) снижение СДА в течение 1-й мин после раздражения и одновременное незначительное увеличение УДА ($p < 0,1$). Сразу после воздействия вибрации и в течение всего первого дня поствибрационного наблюдения электрическая стимуляция ЗГ в тех же условиях вызывает резкое, почти полное угнетение СДА и УДА в коре в течение первой минуты ($p < 0,01$). Даже на 3-й день после вибрации, когда частично сглаживаются эффекты однократного воздействия динамического фактора, подобная повышенная реактивность коркового дельта-ритма на электрическую стимуляцию ЗГ все еще сохранена ($p < 0,05$).

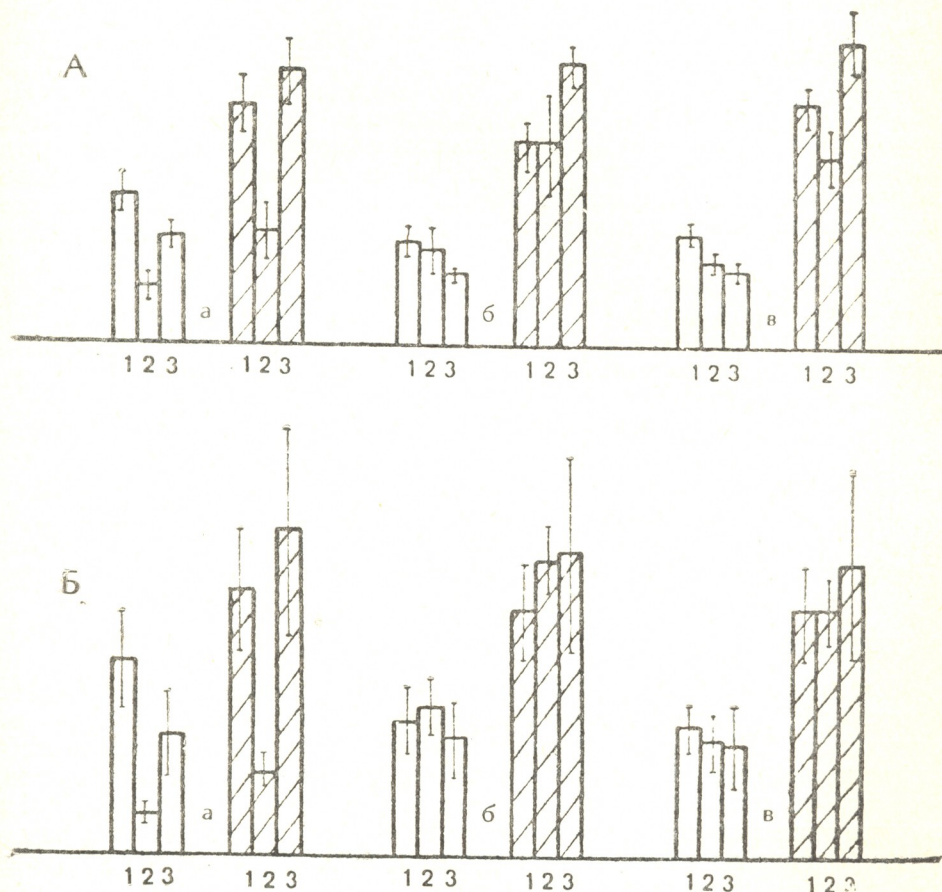


Рис. 3. Описание те же, что и на рис. 1, только для альфа-ритма

Изменения, происходящие на 5-й мин как в коре, так и в гиппокампе, хотя и не имеют одинаковой направленности, но в конечном итоге в обеих структурах к 3-му дню после вибрации происходит резкое ($p < 0,05$) угнетение СДА, что лучше выражено в соматосенсорной коре. Незначительно уменьшается и УДА.

На рис. 2 показаны изменения тета-ритма в коре и гиппокампе до и после вибрации. Достаточно сказать, что на 1-й и 3-й день после вибрации достоверно снижены СТА* ($p < 0,05$), как в коре, так и в

* СТА — средняя тета-активность.

гиппокампе, тогда как по удельной активности достоверное уменьшение тета-составляющей в обеих структурах отмечается лишь в день воздействия вибрации ($p < 0,05$). Особого внимания заслуживает тот факт, что в отличие от дельта-ритма электрическая стимуляция вызывает резкие увеличения СТА и УТА* в коре ($p < 0,01$). Подобная повышенная реактивность сохраняется в течение всего первого поствибрационного дня, а к третьему дню по УТА восстанавливается фоновая картина (рис. 2А, сравните б1—б3), тогда как по СТА электрическая стимуляция ЗГ вызывает более значительную депрессию ($p < 0,05$) тета-ритма, чем это было у интактных невибрированных животных. Что же касается изменений на 5-й минуте после стимуляции ЗГ (рис. 2), то восстановительного процесса по СТА коры не наблюдается, поскольку вслед за незначительным уменьшением ($p < 0,1$) СТА на 1-й минуте, к 5-й минуте происходит его снижение до уровня меньшего ($p < 0,01$), чем в фоновой активности, тогда как по УТА каких-нибудь заметных изменений не происходит. Изменения средней тета-активности ($p < 0,01$) гиппокампа выражены лишь в фоновой активности (рис. 2А, а). Изменения УТА, а также характера реакции тета-ритма на электрическую стимуляцию ЗГ практически не происходит. Этот факт особо обращает на себя внимание, поскольку, как мы упомянули выше, в коре изменения реактивности тета-ритма в этих же условиях очень резко выражены. Фоновая альфа-активность особенно заметно изменяется после вибрационного воздействия (рис. 3). САА и УАА** коры в день вибрационного воздействия уменьшаются более, чем в 2 раза (в гиппокампе — более, чем в 3 раза) ($p < 0,01$), а к 3-му дню САА коры все еще достоверно меньше ($p < 0,01$), чем до вибрирования (в гиппокампе к 3-му дню происходит частичное восстановление, большее, чем в коре). Несмотря на такие резкие сдвиги в фоновой САА и УАА коры и гиппокампа, электрическая стимуляция ЗГ не вызывает значительных изменений альфа-составляющей ЭЭГ. Обнаруженные изменения в большинстве случаев не являются статистически достоверными ($p < 0,1$). На 3-й день перед полным сглаживанием корковых и гиппокампальных следов вибрационного воздействия несколько уменьшается эффект депрессии САА и происходит увеличение УАА в коре после электрической стимуляции ЗГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Детальные количественный и качественный анализы поведенческих и электрографических изменений характера реакции на электрическую стимуляцию ЗГ у подвергнутых вибрационному воздействию животных показали, что эти реакции, особенно в поведенческом отношении, очень стойки и практически не изменяются, даже в случае 4-кратного вибрирования в течение часа при частоте 50 Гц и амплитуде колебания 1,2 мм. Однако по электрографическим данным в течение первых трех дней после однократного вибрирования выявляются характерные сдвиги корковой и гиппокампальной ритмики в ответ на электрическую стимуляцию ЗГ. Эти изменения переходящи, особенно в гиппокампе. Надо также отметить, что при пятикратном вибрировании эффекта куммуляции не наблюдается. Следует также подчеркнуть то, что при вибрационном воздействии сдвиги выявляются преимущественно в новой коре. Это вполне согласуется с наиболее принятой в настоящее время точкой зрения, согласно которой при воздействии вибрации пусковым звеном патогенетического процесса являются периферические рецептор-

* УТА — удельная тета-активность.

** САА и УАА — средняя и удельная альфа-активности.

ные системы [9]. Возможно, что именно поэтому более сильно выраженные и несколько более стойкие сдвиги выявляются в ритмике ССК как в случае изучения ее фоновой активности, так и при исследовании характера ее изменений в ответ на электрическую стимуляцию ЗГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева-Галанина Е. Ц. Вибрация и ее значение в гигиене труда, Медгиз, Л., 1956, 5—23.
2. Андреева-Галанина Е. Ц. Тр. Ленинград. сан.-гиг. мед. ин-та, **81**, 7—15, 1960.
3. Андреева-Галанина Е. Ц., Дрогичина Е. А., Артамонова В. Г. Вибрационная болезнь, Медгиз, Л., 1961, 14—28.
4. Андреева-Галанина Е. Ц., Лебедева А. Ф. Врач. дело, **10**, 973—978, 1955.
5. Борщевский И. Я., Емельянов М. Д., Корешков А. А., Маркарян С. С., Петров Ю. П., Герентьев В. Г. Общая вибрация и ее влияние на организм человека, Медгиз, М., 1963, 106—113.
6. Кузнецова М. А. В кн.: Влияние ионизирующих излучений и динамических факторов на функции ЦНС, «Наука», М., 1964, 113—121.
7. Лабадзе П. Ф., Хавтаси А. А. Гиг. тр. и проф. заб., **2**, 51—52, 1963.
8. Лебедева А. Ф., Цюнь Ч жун-Сян. Тр. Ленинград. сан.-гиг. мед. ин-та, **61**, 175—182, 1960.
9. Лившиц Н. Н., Апанасенко З. И., Климовицкий В. Я., Королевский А. П., Кузнецова М. А., Лукьянова Л. Д., Мейзеров Е. С. Успехи совр. биол., **67**, 2, 256—272, 1969.
10. Лукьянова Л. Д. В кн.: Влияние ионизирующих излучений и динамических факторов на функции ЦНС, «Наука», М., 1964, 60—75.
11. Надарейшвили К. Ш., Бакрадзе О. С., Кордзадзе Р. Н. Известия АН ГССР, сер. биол., **2**, 4, 359—367, 1976.
12. Надарейшвили К. Ш., Киквадзе Н. Н. В сб.: Вопросы биологической и медицинской техники, «Мецниереба», Тбилиси, **1**, 1972, 101—110.
13. Надарейшвили К. Ш., Киквадзе Н. Н., Васадзе Г. Ш., Кутателадзе М. Г., Кахиани Э. Д., Сандодзе В. Я. В сб.: Вопросы биологической и медицинской техники, «Мецниереба», Тбилиси, **1**, 1972, 173—204.
14. Салтыковский В. И. Врач. дело, **7**, 521—526, 1927.
15. Catterson A. D., Hoover J. W., Ashe W. F. Aerospace Med., **33**, 5, 598—602, 1962.
16. Jasper H. H., Ajmone-Marsan C. A Stereotaxic Atlas of the Diercephalon of the Cat. Ottawa. Nat. Res. Council of Canada, 1954.
17. Larsson B., Leckell L., Rexed B., Sourander P. Acta Radiol., **51**, 52—55, 1959.

ვიბრაციის ზემოქმედება კატის უკანა ჰიპოთალამუსის გალიზიანებით გამოწვეულ ქცევით და ელექტროენცეფალოგრაფიულ რეაქციებზე

რ. კორძაძე

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

ქრონიკული ცდის პირობებში შესწავლილ იქნა უკანა ჰიპოთალამუსის ელექტრული გალიზიანების შედეგად გამოწვეული ქცევითი ეფექტები და აგ-

რეთვე თავის ტვინის ქერქისა და დორსალური ჰიპოკამპის ელექტრული ვოლტაჟის ემოციური რეაქციების დროს, ვიბრაციის ერთჯერად მოქმედებამდე და მოქმედების შემდეგ.

აღმოჩნდა, რომ ვიბრაციის ზემოქმედების შედეგად ელექტრული ეფექტების ცვლილებები სომატოსენსორულ ქერქში უფრო მკვეთრად არის გამოხატული და უფრო სტაბილურია, ვიდრე დორსალურ ჰიპოკამპში.

ფონური ბიოელექტრული აქტივობის სიხშირული სპექტრის ცვალებადობის მიხედვით და აგრეთვე უკანა ჰიპოთალამუსის გაღიზიანებით გამოწვეული ემოციური რეაქციებისა და აღდგენითი პროცესების მსვლელობის გათვალისწინებით უნდა დავასკვნათ, რომ ვიბრაციისადმი სომატოსენსორული ქერქი უფრო მგრძნობიარეა, ვიდრე დორსალური ჰიპოკამპი.

THE INFLUENCE OF VIBRATION ON THE BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL REACTIONS EVOKED BY STIMULATION OF THE POSTERIOR HYPOTHALAMUS

R. N. KORDZADZE

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

In chronic experiments on cats the behavioral effects of electrical stimulation of the posterior hypothalamus and the electrical activity in the cortex and dorsal hippocampus during emotional reactions were studied before and after a single application of vibration.

Vibration-produced electrical effects were shown to be more pronounced and more stable in the somatosensory cortex than in the dorsal hippocampus.

On the basis of frequency analysis of the background bioelectrical activity, and also the emotional reactions produced by stimulation of the posterior hypothalamus and the course of recovery processes it may be concluded that the somatosensory cortex is more susceptible to vibration than the dorsal hippocampus is.

УДК 612.812

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ВЛИЯНИЕ АНТИДРОМНОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ЭЛЕКТРИЧЕСКИЙ РАЗРЯД МЫШЕЧНОГО ВЕРЕТЕНА ЛЯГУШКИ

З. А. Метревели, И. М. Дойджашвили

Тбилисский государственный университет

Поступила в редакцию 20.5.1976

Изучались депрессия и восстановление разряда мышечного веретена лягушки в зависимости от частоты и числа антидромных импульсов.

Обнаружено, что закономерности угнетения и восстановления разряда рецептора после антидромной стимуляции в значительной степени зависят от величины растяжения. По характеру закономерностей угнетения и восстановления весь диапазон допустимых растяжений можно разделить на две области. Независимо от величин растяжений восстановление разряда рецептора после антидромной депрессии протекает в двух фазах: быстрой и медленной.

Существование антидромной депрессии было обнаружено и исследовано на рецепторах растяжения рака [6], на тельцах Паччини [4, 17], на рецепторах кожи [3] и на терморецепторах [5]. В первых исследованиях на мышечном веретене было показано, что антидромная стимуляция вместо угнетения вызывает увеличение афферентного разряда мышечного веретена лягушки [12] и незначительную депрессию мышечного веретена кошки [13]. Однако в последующих работах было убедительно показано, что активность мышечного веретена угнетается как от одиночного антидромного спайка, так и от тетанического разряда [11, 15, 16, 7, 8].

Несмотря на достаточное количество перечисленных нами исследований, в настоящее время остается еще много противоречивых и неясных вопросов, вследствие чего нет четкого представления о конкретном механизме происхождения постантидромной депрессии. Так, например, результатам [3, 7], согласно которым порог механического стимула увеличивается с уменьшением интервала времени между антидромным спайком и механическим стимулом, противоречат данные [13, 16] о том, что антидромная стимуляция или не уменьшает чувствительность, или же уменьшает ее при высоких частотах стимуляции. Общепринятому мнению о том, что антидромная депрессия рецепторов обусловлена тетанической гиперполяризацией [15, 16, 14, 5], противоречат результаты [8], из которых следует, что с увеличением частоты антидромных импульсов постантидромная гиперполяризация исчезает.

Для внесения некоторой ясности в эти вопросы, нами были исследованы закономерности постантидромной депрессии мышечного веретена для широкого диапазона значений растяжений мышцы и частот антидромного разряда.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на мышечном веретене *m. extensor longus digiti IV* лягушки *Rana ridibunda*. Препарат помещался в термостатированную камеру в раствор Рингера: NaCl — 115 ммоль, KCl — 2 ммоль, CaCl₂ — 2,5 ммоль. Для предотвращения сокращения интрафузальных волокон при стимуляции нервного волокна, в раствор Рингера добавлялся тубокурарин различной концентрации. В зависимости от концентрации менялось лишь время, в течение которого происходило блокирование нервно-мышечной передачи. Электроды для антидромной стимуляции помещались на ответвления *n. peroneus*, дистальнее отводящего электрода. Для антидромной стимуляции использовался электростимулятор типа ЭСЛ-2. Более подробное описание методики эксперимента приводится в работе [1].

Во всех опытах величина депрессии определялась как отношение числа импульсов n_2 , возникающих на растяжение за 2 с после антидромной стимуляции, к числу импульсов n_2^0 на то же растяжение без антидромной стимуляции (в процентах).

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ

Имея в виду временной ход изменения порога механического стимула после воздействия антидромного стимула [7], мы применяли следующие частоты антидромного разряда: 10, 20, 50 и 100 Гц; соответствующие им интервалы времени между антидромными спайками

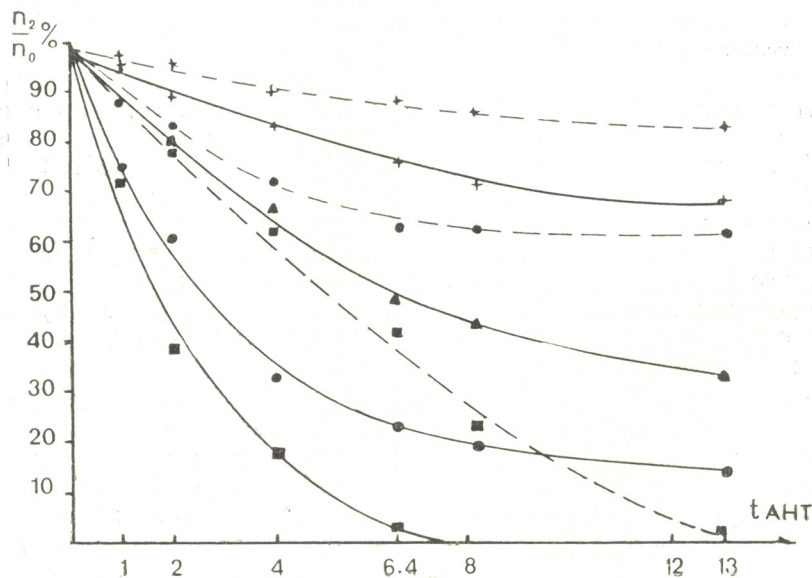


Рис. 1. Зависимость депрессии от длительности и частоты антидромного разряда. На оси абсцисс — длительность антидромного разряда. На оси ординат — величина депрессии n_2/n_2^0 %. ■ — частота антидромных импульсов в 100 Гц, ● — 50 Гц, ▲ — 20 Гц, + — 10 Гц. Прерывистая линия для величин растяжения $\Delta L=700$ мк. Сплошная линия для $\Delta L=500$ мк, $t_{\text{ант}}$ — длительность антидромной стимуляции

100, 50, 20 и 10 мс, в основном, охватывали весь диапазон изменения порога возбуждения во времени. Опыты, в которых исследовалось угнетение разряда в зависимости от длительности антидромной стиму-

лянии, показали, что величина депрессии и закономерность ее изменения зависят как от частоты антидромной стимуляции, так и от величины растяжения (рис. 1). Как видно из представленных кривых, чем меньше растяжение мышцы, тем меньше частота антидромного разряда, способного вызвать депрессию. Однако при малых частотах антидромного разряда наблюдается явление насыщения, т. е. при достижении некоторой величины, депрессия остается постоянной, несмотря на увеличение длительности антидромной стимуляции. Лишь при увеличении частоты антидромного разряда можно достичь полного угнетения. Полное угнетение активности рецептора для малых растяжений происходит уже при частоте антидромного разряда 50 Гц. Для больших растяжений антидромный разряд частотой 10—20 Гц не вызывает заметной депрессии. Для таких величин стимулов депрессия прогрессивно увеличивается лишь при частоте 100 Гц. Исходя из данных опытов, создавалось впечатление, что для каждой величины растяжения существует некоторая определенная частота антидромного разряда, способная вызвать депрессию активности рецептора. Для уточнения этого факта мы расширили диапазон применяемых нами частот антидромной стимуляции. Было получено, что при частоте меньше 5 Гц, независимо от величины механического стимула, разряд рецептора не угнетается; что касается увеличения частоты антидромной стимуляции, то оказалось, что частоты выше 100 Гц не увеличивают депрессию. Последний результат легко объяснить, если принять во внимание то обстоятельство, что рефракторность ответвления афферентного волокна больше рефракторности самого волокна. Поэтому в даль-

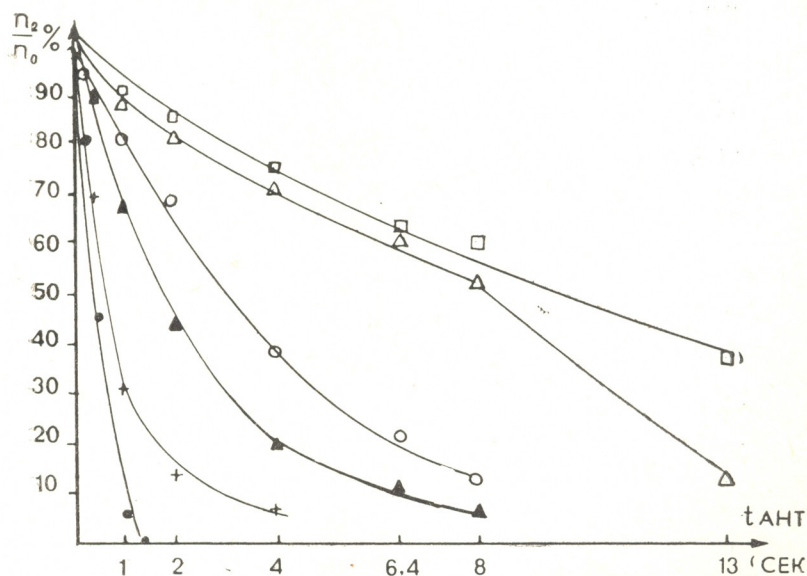


Рис. 2. Зависимость депрессии от длительности антидромного разряда для различных растяжений мышцы. На оси абсцисс—длительность антидромного разряда, на оси ординат—величина депрессии. $f_{\text{АНТ}}=100$ Гц, ●— $\Delta L=600$ мк, +— $\Delta L=650$ мк, ▲— $\Delta L=750$ мк, ○— $\Delta L=820$ мк, △— $\Delta L=1200$ мк, □— $\Delta L=1400$ мк

нейшем мы применяли частоту антидромного разряда не выше 100 Гц. Так как при частоте 100 Гц можно получить максимальное угнетение, была проведена серия опытов, в которых исследовалась постантидромная депрессия активности рецептора для различных величин механи-

ческого стимула при частоте антидромного разряда 100 Гц (рис. 2). Полученные результаты показывают, что закономерности зависимости депрессии от длительности антидромной стимуляции разделены на две основные группы: для малых величин растяжения депрессия увеличивается по гиперболическому закону, а больших — по линейному закону.

В вышеописанных опытах депрессия увеличивалась, в основном, с увеличением числа антидромных импульсов, в последующих экспериментах нами была исследована зависимость депрессии от частоты разряда при постоянном числе антидромных импульсов. Из этих данных видно, что одно и то же число антидромных импульсов вызывает тем большую депрессию, чем больше частота антидромных импульсов и чем меньше механический стимул. Кроме того, и в этом случае обнаруживается, что закономерность увеличения депрессии четко различается для малых и больших растяжений мышцы. Из всех полученных нами результатов можно сделать заключение, что диапазон изменения механических стимулов можно разбить на две области — области малых и больших растяжений.

Для выяснения при каких значениях растяжения происходит резкое уменьшение постантидромной депрессии, были проведены следующие опыты. Число антидромных импульсов $N=320$ было выбрано с таким расчетом, что они могли вызвать заметную депрессию даже при частоте 10—20 Гц; влияние антидромных импульсов исследовалось частотой 20 и 100 Гц по всему диапазону растяжений мышцы. Таким образом, были получены кривые, выражающие зависимость числа им-

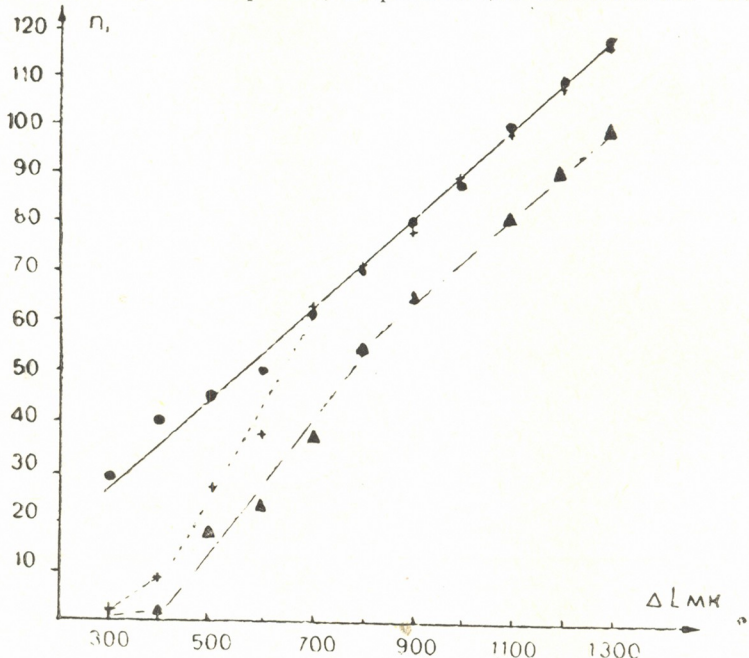


Рис. 3. Зависимость депрессии от величины растяжения. На оси абсцисс — величины растяжения, на оси ординат — величина депрессии p_2/p_2^0 . + — зависимость ответа рецептора p_2 от величины растяжения с предварительной антидромной стимуляцией частотой 20 Гц; ● — зависимость числа импульсов p_0 за 2 с от величины растяжения без предварительной антидромной стимуляции; Δ — зависимость числа импульсов p_2 от величины растяжения с предварительной антидромной стимуляцией частотой 100 Гц

пульсов и от величины растяжения мышцы без кондиционирующего антидромного разряда и зависимость числа импульсов, возникающих после антидромной стимуляции частотой 20 и 100 Гц, от величины растяжения (рис. 3). Эти данные показывают, что депрессия мышечного веретена, обусловленная действием определенного числа импульсов частотой 20 Гц, полностью исчезает для некоторых величин механического стимула. Абсолютное удлинение мышцы, при котором депрессия исчезает, варьирует в зависимости от препарата и от начального натяжения мышцы.

Интересно отметить, что величины растяжения, при которых исчезает эффект антидромной депрессии, совпадают с теми значениями, которые делят весь диапазон растяжений на две группы, отличающиеся различными закономерностями угнетения. Поэтому в дальнейшем эти величины стимула мы будем обозначать $\Delta L_{гр}$ (граничные значения растяжения). Таким образом, можно сделать вывод, что закономерности угнетения активности мышечного веретена при бомбардировке антидромными импульсами для величин стимулов меньше граничных значительно отличаются от закономерностей, полученных для величин стимулов больше граничных. Во всех вышеописанных опытах интервал времени между моментом прекращения антидромной стимуляции и началом растяжения мышцы оставался постоянным, равным 0,1 с.

В отдельной серии опытов мы исследовали закономерности процессов восстановления активности мышечного веретена после угнетения его антидромной стимуляцией. Как и в случае угнетения активности, закономерности восстановления зависят от величины растяжения

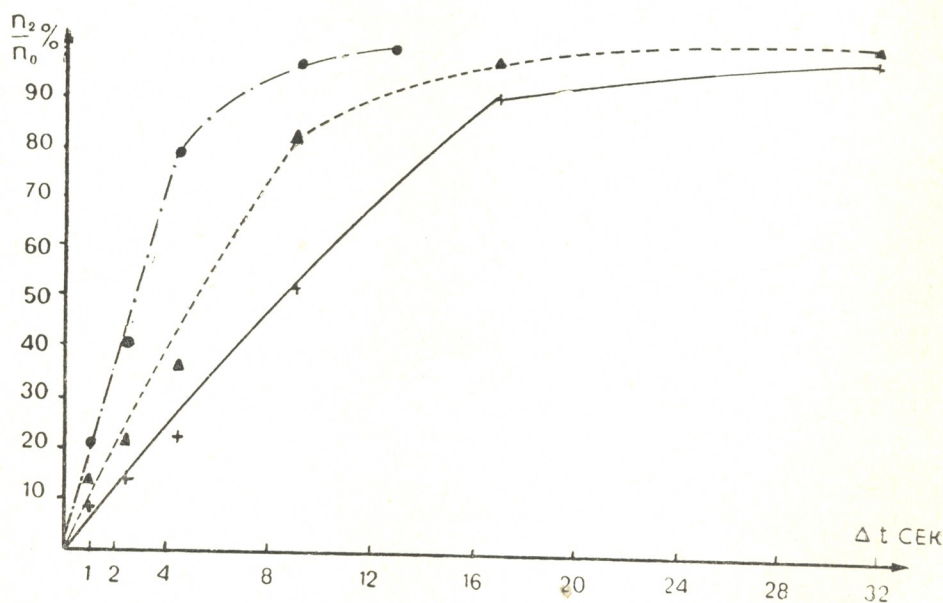


Рис. 4. Восстановление активности рецептора после антидромной депрессии для величин растяжений $\Delta L < \Delta L_{гр}$. Δt — длительность паузы между прекращением антидромной стимуляции и началом тестирующего растяжения. ● — $t_{ант} = 100$, ▲ — $t_{ант} = 320$, + — $t_{ант} = 640$, $t_{ант} = 100$ Гц, $\Delta L = 400$ мк

мышцы. Для величин растяжения меньше граничных, если антидромная стимуляция вызывала полное угнетение разряда на растяжение, происходило резкое уменьшение скорости восстановления. С увеличе-

нием числа антидромных импульсов, скорость восстановления уменьшалась. Мы наблюдали две фазы процесса восстановления: быструю и медленную. Длительность быстрой фазы, в зависимости от числа антидромных импульсов, менялась в пределах от 2 до 20 с (рис. 4). Для величин растяжения больше граничных, с увеличением величины пост-антидромной депрессии резко увеличивалась скорость восстановления активности рецептора. Длительность быстрой фазы менялась в пределах 1—2 с в зависимости от числа антидромных импульсов (рис. 5).

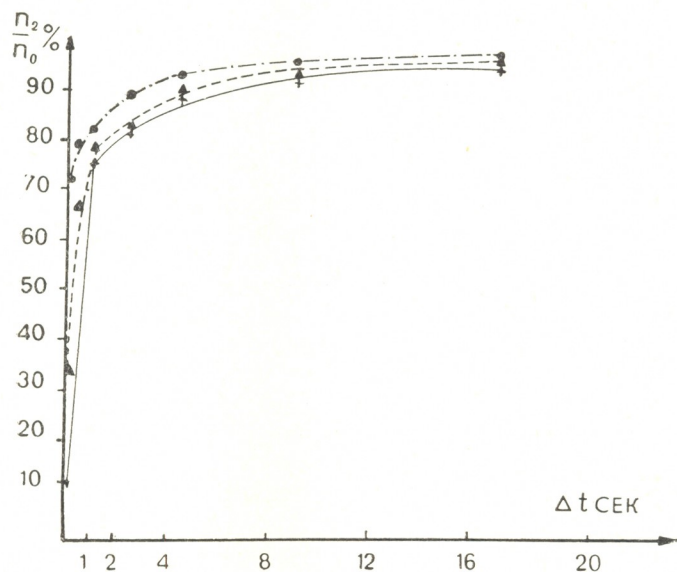


Рис. 5. Восстановление разряда рецептора после антидромной депрессии для величин растяжений $\Delta L > \Delta L_{\text{гр}}$. Δt —длительность паузы между прекращением антидромной стимуляции и началом тестирующего растяжения, ● — $n_{\text{ант}}=320$, ▲ — $n_{\text{ант}}=640$, + — $n_{\text{ант}}=800$, $t_{\text{ант}}=100$ Гц, $\Delta L=1200$ мк

Все вышеперечисленные опыты были проведены на кураризованных препаратах. Опыты на некураризованных препаратах показали, что антидромная стимуляция в некоторых случаях вызывала увеличение спонтанного разряда и разряда импульсов на растяжение, аналогично результатам, полученным Меттьюзом [12]. В большинстве случаев антидромная стимуляция вызывала полное угнетение спонтанного разряда; спонтанный импульс возникал лишь через некоторое время после прекращения антидромной стимуляции, при этом угнетался и разряд на растяжение. Закономерности угнетения и восстановления активности мышечного веретена в этих случаях были такими же, как вышеописанные.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из результатов, величина депрессии мышечного веретена, в основном, зависит от величины механического стимула. Этот факт объясняет противоречивость ранее полученных результатов [12, 13, 16, 3]. Действительно, если длительность и частота антидромного разряда малы, то они могут вызывать лишь незначительную депрессию активности мышечного веретена для больших величин стимулов. Результа-

ты исследований, проведенных на различных механорецепторах [4, 3, 7, 9, 10], показывают, что закономерности изменения порога возбудимости, вызванного пороговым механическим стимулом и антидромным спайком, одинаковы. Это несомненно указывает на то, что механизм депрессии в обоих случаях должен быть одинаковой природы. Против мнения о том, что постантидромная депрессия и понижение чувствительности рецептора после прекращения механического стимула обусловлены возникновением гиперполяризационных потенциалов, наряду с результатами [8], свидетельствуют и наши данные. В самом деле, если депрессия была вызвана гиперполяризацией, то был бы неясным тот факт, что гиперполяризация, обусловленная некоторым числом антидромных импульсов ($N=320$ и частота 20 Гц), вызывает значительную депрессию для величин стимулов $\Delta L < \Delta L_{гр}$ и не дает эффекта для стимулов $\Delta L > \Delta L_{гр}$. Кроме того, невозможно было бы объяснить факт различия закономерностей восстановления чувствительности рецептора для $\Delta L < \Delta L_{гр}$ и $\Delta L > \Delta L_{гр}$ тогда, когда угнетение было вызвано одинаковым числом антидромных импульсов (рис. 4 и 5).

Мы считаем, что если гиперполяризация возникает, то она является, по всей вероятности, побочным явлением тех процессов, которые играют существенную роль в происхождении посттетанической депрессии. Четко отличающиеся закономерности угнетения и восстановления разряда мышечного веретена для величин растяжений $\Delta L < \Delta L_{гр}$ и $\Delta L > \Delta L_{гр}$ указывают на то, что в происхождении депрессии должны участвовать более тонкие механизмы ионной природы на уровне механо-чувствительных мембран.

Угнетение разряда мышечного веретена антидромными импульсами и зависимость степени угнетения от величины растяжения мышцы, дают основание предположить, что афферентные импульсы, распространяясь антидромно в сторону чувствительных окончаний, должны вызывать некоторое угнетение, что, по-видимому, должно играть определенную роль в происхождении адаптации. Отсюда следует, что закономерности развития адаптации рецепторного потенциала должны несколько отличаться от адаптации разряда импульсов. Обратным влиянием ортодромных импульсов можно объяснить и флуктуацию межспайковых интервалов в разряде импульсов, возникающих на растяжение [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Метревели З. А. Труды ТГУ, А 9(157), 181—190, 1975.
2. Buller A. J., Nicholls J. C., Strom G. J. *J. Physiol.*, **122**, 409—418, 1953.
3. Catton W. T. *J. Physiol.*, **158**, 333—365, 1961.
4. Diamond J., Gray J. A. B., Inman D. B. *J. Physiol.*, **141**, 117—131, 1958.
5. Dodt E., Walther J. R. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, **265**, 355—364, 1957.
6. Eyzaguirre C., Kuffler S. W. *J. Gen. Physiol.*, **39**, 121—151, 1955.
7. Ito F. *Jap. J. Physiol.*, **18**, 731—745, 1968.
8. Ito F., Kuroda H. *Jap. J. Physiol.*, **22**, 441—452, 1972.
9. Jahn S. A. *Acta physiol. Scand.*, **73**, 418—426, 1968.
10. Jahn S. A. *Acta physiol. Scand.*, **73**, 176—185, 1968.
11. Katz B. *J. Physiol.*, **111**, 261—282, 1950.
12. Matthews B. H. C. *J. Physiol.*, **72**, 153—174, 1931.
13. Matthews B. H. C. *J. Physiol.*, **78**, 1—53, 1933.
14. Nakajama S., Takahashy K. *J. Physiol.*, **187**, 105—127, 1966.
15. Paintal A. S. *J. Physiol.*, **148**, 240—251, 1959.
16. Paintal A. S. *J. Physiol.*, **148**, 252—266, 1959.
17. Sato M., Ozeki M. *Jap. J. Physiol.*, **13**, 564—582, 1963.

ანტიდრომული სტიმულაციის გავლენა ბაყაყის კუნთის თითისტარას ელექტრულ განმუხტვაზე

ზ. მეტრეველი, ი. დოიჯაშვილი

თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რ ე ზ ი უ მ ე

ნაშრომში განხილულია, თუ რამდენად არის დამოკიდებული ანტიდრომული იმპულსების რაოდენობასა და სიხშირეზე კუნთის თითისტარას გაჭიმვით აღმოცენებულ ელექტრულ განმუხტვათა დეპრესია და ამ განმუხტვათა ხელახალი აღდგენა.

აღმოჩნდა, რომ დეპრესიის სიდიდე მით მეტია, რაც უფრო ხშირია ანტიდრომული იმპულსები და იმპულსთა საერთო რაოდენობა და რაც ნაკლები ძალით ხდება თითისტარას გაჭიმვა. გაჭიმვის დროს ანტიდრომული იმპულსების რაოდენობის გაზრდით თითისტარას განმუხტვათა დეპრესია იზრდება ჰიპერბოლური კანონზომიერებით, ვიდრე დეპრესიის დონე ერთ გარკვეულ ოდენობას არ მიაღწევს. ეს ზღვრული ოდენობა დამოკიდებულია იმაზე, თუ როგორია ანტიდრომულ იმპულსთა სიხშირე. როგორც კი ეს იმპულსაცია შეწყდება, მაშინვე იწყება რეცეპტორის ელექტრული აქტივობის აღდგენა. აქტივობის აღდგენაში აღინიშნება სწრაფი და ნელი ფაზები. სწრაფი ფაზის ხანგრძლივობა არ არის დამოკიდებული დეპრესიის ოდენობაზე, ნელი ფაზის ხანგრძლივობა კი მით მეტია, რაც მეტი იყო დეპრესია.

კუნთის თითისტარას ანტიდრომული იმპულსებით გამოწვეული აქტივობის დეპრესიისა და აღდგენის კანონზომიერებანი მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული იმაზე, თუ რა ძალით ხდება თითისტარას გაჭიმვა.

EFFECT OF ANTIDROMIC STIMULATION OF ELECTRICAL DISCHARGES OF THE FRCG MUSCLE SPINDLES

Z. A. METREVELI, I. M. DOJASHVILI

State University, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

The present work was carried out in order to study how much the depression and restoration of the frog muscle spindle discharges are dependent upon the frequency and number of antidromic impulses.

It has been demonstrated that the greater the frequency of antidromic impulses and their total number and the less the strength of spindle stretching, the more is the value of depression. During stretching, by increasing the number of antidromic impulses depression of spindle discharges is enhancing in a hyperbolic way until it attains a certain value. This threshold level depends on the frequency of antidromic impulses. As soon as the impulses cease, the receptor electrical activity starts to recover. This restoration takes two phases—fast and slow. Duration of a fast phase depend upon the depression value.

The consistency of depression and restoration of the receptor discharges following antidromic stimulation was shown to depend, to a considerable degree, on the value of stretching.

УДК 591.481.11—611.018.82

ГИСТОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ИШЕМИИ НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ КАПИЛЛЯРОВ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А. Ш. Цицишвили

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси


Поступила в редакцию 26.5.1976

Изучена ультраструктура капилляров коры головного мозга взрослых кроликов при 3-, 7- и 15-минутной ишемии. Результаты исследования показали, что через 3 мин после начала ишемии в цитоплазме эндотелиальных клеток уменьшается число пиноцитозных пузырьков и рибосом. Расширяются цистерны эндоплазматической сети и комплекса Гольджи. Наряду с большим числом митохондрий с почти полностью разрушенными кристами и просветленным матриксом, отмечаются почти неизменные митохондрии. Ядра эндотелиальных клеток приобретают неправильную форму, хроматин агрегируется у внутренней мембраны ядерной оболочки. Через 7 и 15 мин после начала ишемии изменения в эндотелиальных клетках нарастают. Базальная мембрана капилляров при 3- и 7-минутной ишемии оставалась неизменной, а при 15-минутной ишемии расслаивалась и утолщалась, причем такие изменения характерны не для всех капилляров. В цитоплазме перицитов при всех сроках ишемии увеличивается число свободных рибосом и пиноцитозных пузырьков. Заметно увеличивается количество митохондрий. Особенно характерным для перицитов является увеличение количества и размеров лизосом. Перечисленные изменения в компонентах капиллярной стенки при ишемии указывают на изменение их проницаемости.

Электронная микроскопия в значительной мере расширила и углубила наши знания о структурной организации и функциональном значении компонентов капиллярной стенки. Однако эти вопросы изучены далеко недостаточно, в первую очередь это относится к проблеме проницаемости кровеносных капилляров, играющей важную роль в регуляции обмена веществ [3, 10, 12, 4, 22, 19].

При транспорте веществ через стенку кровеносных капилляров эндотелиальные клетки ведут себя весьма активно, что в значительной мере связано со способностью их поверхности к движению. Главным морфологическим проявлением подвижности клеточной поверхности эндотелиальных клеток является ее микропиноцитозная активность. Хотя роль микропиноцитозных везикул в настоящее время полностью не выяснена, непосредственное отношение микропиноцитоза к процессам проницаемости у большинства исследователей не вызывает сомнения [21, 3, 8, 4, 22]. Определенную роль в проницаемости капилляров играют также базальная мембрана и перициты [1, 15, 8, 22].

Для оценки роли эндотелиальных клеток, базальной мембраны и перицитов в механизме транskapиллярного обмена необходимо исследовать их ультраструктуру в норме и при разных экспериментальных воздействиях.



В настоящей работе изучены ультраструктурные изменения в пиллярах коры головного мозга взрослых кроликов, возникающие при глубокой ишемии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты проводились на 12 ненаркотизированных кроликах. Ишемия в коре головного мозга вызывалась путем выключения обеих сонных артерий и понижения уровня общего артериального давления примерно до 25—30 мм ртутного столба, когда коллатеральный приток крови в полушарии мозга через позвоночные артерии был резко ослаблен*.

Такой метод вызова ишемии, контролируемой в отношении глубины и длительности, был разработан и подробно описан ранее [18]. Через 3, 7 и 15 мин после начала ишемии проводилась перфузионная фиксация головного мозга через сонную артерию с помощью компенсатора артериального давления [5]. Для контроля использовались кролики, находившиеся в таких же условиях, как подопытные (операция, фиксация). Объекты для изучения брались из лобной, затылочной и теменной областей коры.

Кусочки мозга фиксировались в 2%-ном растворе четырехокиси осмия с последующим обезвоживанием и заливкой в аралдит. Тонкие срезы мозга исследовались в электронном микроскопе JEM 100с.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ультраструктура капилляров коры головного мозга кроликов в принципе не отличается от таковой других млекопитающих [1, 24, 16, 8]. Характерно наличие плотного эндотелия, хорошо выраженной базальной мембраны, отсутствие перикапиллярной соединительной ткани и полное окутывание поверхности отростками глиальных клеток, которые расположены между капиллярами и нервными клетками [7].

Эндотелий образован из уплощенных, тесно лежащих клеток, связанных между собой с помощью десмосом. Поверхность эндотелиальной клетки, обращенная к просвету капилляра, обычно имеет неровные контуры и образует цитоплазматические выросты различных размеров. А поверхность, обращенная к базальной мембране, бывает почти всегда гладкой. В цитоплазме эндотелиальных клеток наблюдаются комплекс Гольджи, агранулярный и гранулярный эндоплазматический ретикулум, единичные митохондрии, везикулы различного калибра и большая часть свободных рибосом. Каждая эндотелиальная клетка имеет овальное или округлое ядро. Хроматин ядра представлен зернами умеренно электронно-плотного материала, распределенного по всей нуклеоплазме. У внутренней ядерной мембраны хроматин располагается более компактно.

Эндотелиальные клетки кровеносных капилляров головного мозга всегда ограничены снаружи четкой непрерывной базальной мембраной, имеющей трехслойное строение: средний осмиофильный и два примыкающих к нему осмиофобных слоев. Снаружи от эндотелиальных клеток встречаются перициты. Они хорошо выражены и всегда окаймлены разветвлениями базальной мембраны. Ультраструктура перицита сходна с таковой эндотелиальной клетки.

Изучение экспериментального материала показало, что даже кратковременная ишемия вызывает ряд ультраструктурных изменений. При

* Опыты проводила М. Мачавариани в лаборатории физиологии и патологии мозгового кровообращения Института физиологии АН ГССР.

ишемии длительностью 3 мин эндотелиальные клетки утолщены, и в просвете капилляра наблюдаются образованные этими клетками единичные тонкие микроворсинки. На отдельных участках внутренняя плазмалемма выпячивается и отделяется в просвет капилляра (рис. 1). Подобное явление микроклатоза при ишемии органов наблюдал В. А. Шахламов [8]. В цитоплазме эндотелиальных клеток отмечается уменьшение числа пиноцитозных пузырьков со светлым содержимым, как связанных, так и свободных. Особенно резкому изменению подвергаются митохондрии. Во многих митохондриях кристы почти полностью разрушены, матриксе просветлен (рис. 1). Наряду с этим, в тех

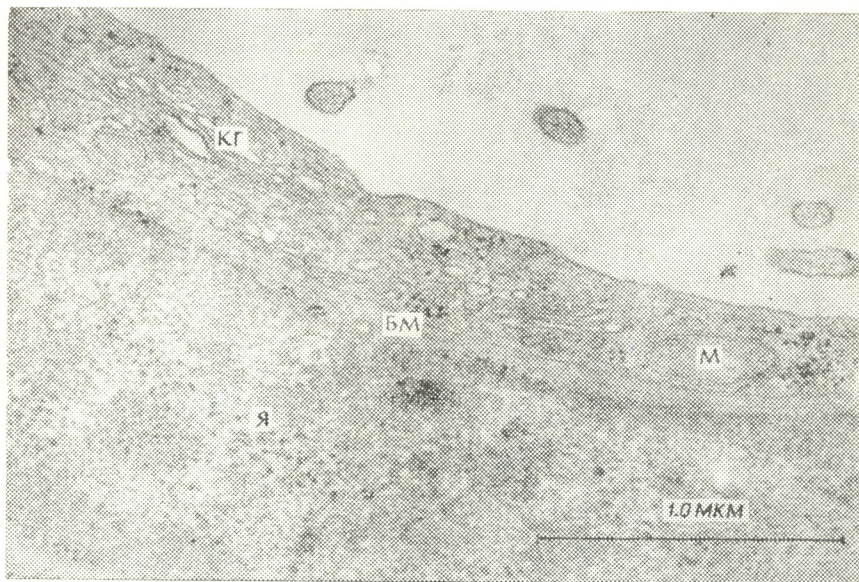


Рис. 1. Стенка капилляра. Ишемия длительностью 3 мин. Я—ядро перицита, КГ—комплекс Гольджи, М—митохондрия, БМ—базальная мембрана. Ув. 60000

же клетках встречаются почти неизменные митохондрии. Компоненты эндоплазматической сети расширяются. Комплекс Гольджи в основном представлен вакуолями и везикулами. Что касается ядер эндотелиальных клеток, то здесь отмечается более или менее умеренная агрегация хроматина у внутренней мембраны. Ядра эндотелиальных клеток приобретают неправильную форму. Около ядра наблюдается скопление свободных рибосом. Все перечисленные выше изменения в эндотелиальных клетках носили различный по степени выраженности характер. Базальная мембрана капилляров при ишемии длительностью 3 мин оставалась интактной (рис. 1).

В цитоплазме пероцитов появляется большое количество свободных рибосом, отмечается увеличение числа пиноцитозных пузырьков со светлым содержимым, заметно увеличивается количество митохондрий, некоторые из них подвержены вышеописанным изменениям. Цистерны эндоплазматической сети значительно расширены. Отмечается также расширение цистерн и вакуолей комплекса Гольджи. Ядра пероцитов, как и эндотелиальных клеток, приобретают неровные контуры. Особенно характерным для пероцитов является значительное увеличение количества и размеров лизосом. Они локализованы одиночно или в виде небольших скоплений в различных участках цитоплазмы.

При ишемии длительностью 7 мин ультраструктурные изменения в капиллярах коры головного мозга еще более выражены. В цитоплазме эндотелиальных клеток появляются крупные вакуоли (рис. 2). В части эндотелиальных клеток обнаруживается массовое изменение митохондрий. Они отличались более выраженной деструкцией и увеличением своего объема в результате резкого набухания. Наряду с этим, встречаются митохондрии, структура которых ничем не отличается от нормальных. Через 7 мин после начала ишемии, как и в более ранние сроки, наблюдается расширение цистерн и канальцев эндоплазматической сети. Компоненты комплекса Гольджи расширяются, в них образуются

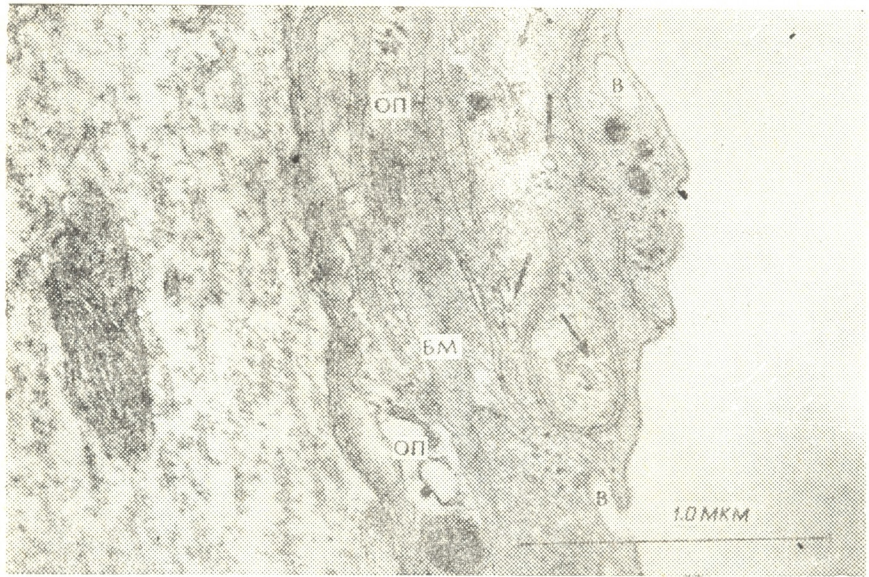


Рис. 2. Стенка капилляра. Ишемия длительностью 7 мин. В—вакуоли, Л—лизосомы, ОП—отросток перицита; стрелками обозначены пиноцитозные пузырьки. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1. Ув. 60000

крупные вакуоли со светлым содержимым. В цитоплазме эндотелиальных клеток почти вдвое уменьшается количество пиноцитозных пузырьков, чаще локализованных у базальной поверхности эндотелиальной клетки (рис. 2). Наряду с измененными клетками, наблюдаются и такие эндотелиальные клетки, в которых изменения не обнаруживались или были незначительными. Благодаря инвагинациям, ядра эндотелиальных клеток приобретают неровные контуры.

Базальная мембрана местами утолщается и выглядит набухшей, не совсем четко просматривается ее трехслойное строение. В некоторых же случаях базальная мембрана уплотняется и истончается (рис. 2).

В перицитах наблюдаются такие же изменения, как и после 3-минутной ишемии. Ядра перицитов, как и ядра эндотелиальных клеток, приобретают неправильную форму. Отмечается инвагинация ядерной оболочки. В цитоплазме также нарастает число рибосом, увеличивается и плотность матрикса.

При ишемии длительностью 15 мин ультраструктурные изменения в эндотелиальных клетках продолжали прогрессировать. Они проявлялись в деструкции эндотелиальных клеток и сопровождалась образованием в них вакуолей, достигавших иногда гигантских размеров, что

сопровождалось значительным уменьшением в этих клетках числа пиноцитозных пузырьков и потерей способности к образованию цитоплазматических отростков в просвете капилляров. В некоторых случаях цистерны эндоплазматического ретикулума подвергались резкому расширению, причем степень изменений эндоплазматического ретикулума варьировала. В некоторых эндотелиальных клетках с более выраженными процессами общее количество рибосом резко уменьшается, хотя до-прежнему преобладает количество свободных рибосом над связанными. Выраженным изменениям подвергались и митохондрии. Примером резких деструктивных изменений митохондрий могут служить миелоноподобные комплексы, которые иногда наблюдаются после ишемии в цитоплазме эндотелиальных клеток. В таких митохондриях кристы практически отсутствуют. Миелоноподобные структуры в матриксе митохондрий описаны и другими авторами в центральной нервной системе и в эндотелиальных клетках [2, 8], однако происхождение их не совсем ясно, скорее всего они характеризуют терминальные состояния митохондрий. Следует отметить, что наблюдаемые нами при 15-минутной ишемии ультраструктурные изменения в эндотелиальных клетках, носили более полиморфный характер, чем при других сроках. Ядра эндотелиальных клеток приобретали неправильную форму, хроматин агрегировался у внутренней мембраны ядерной оболочки (рис. 3).

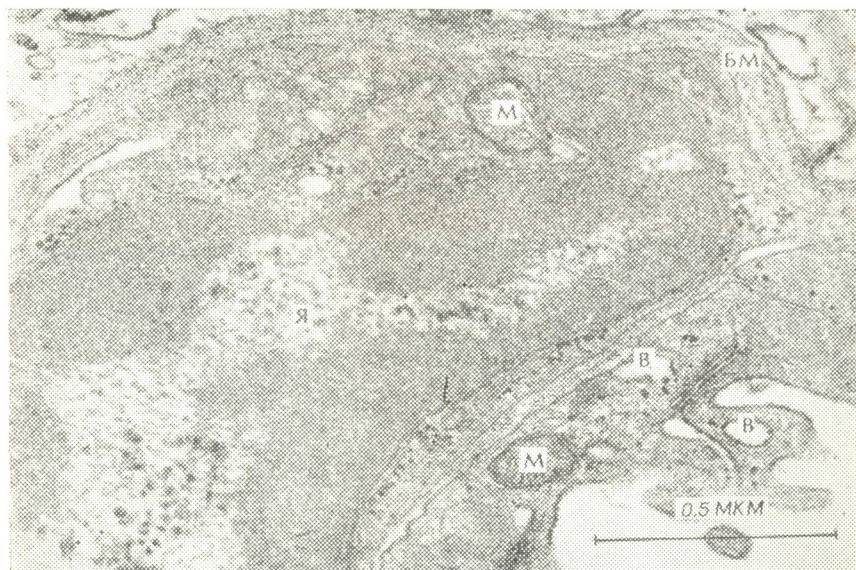


Рис. 3. Стенка капилляра. Ишемия длительностью 15 мин. Обозначения те же, что и на рис. 1, 2. Ув. 75000

Изменения базальной мембраны также носили полиморфный характер. Местами она расслаивалась, утолщалась и выглядела набухшей, в других случаях мало изменялась (рис. 3, 4, 5). Утолщение базальной мембраны капилляров коры головного мозга при ишемии не является специфическим, так как наблюдается при различных заболеваниях головного мозга [23, 11, 22, 6]. Изменения толщины и структуры базальной мембраны капилляров коры головного мозга являются лишь косвенным доказательством изменения ее проницаемости, так как

последняя зависит от многих факторов, в том числе, возможно, и от изменения эндотелия капилляров.

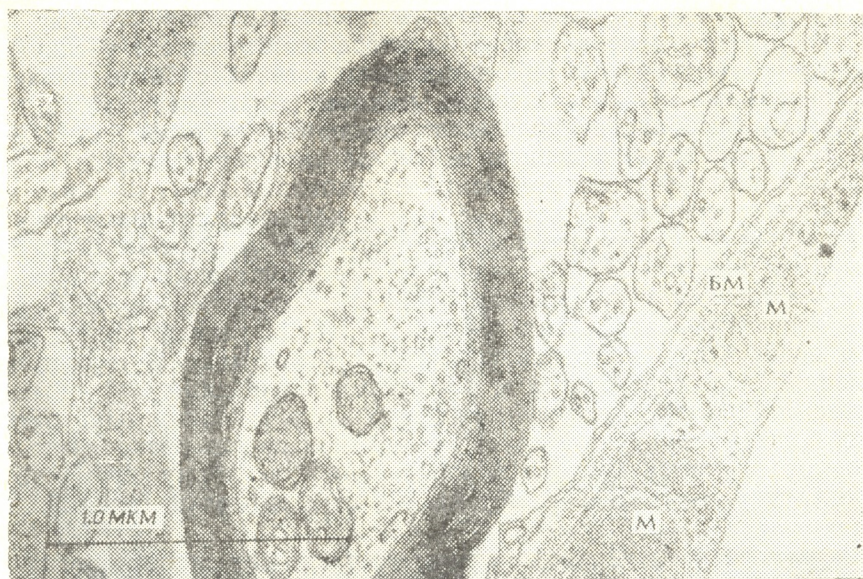


Рис. 4. Стенка капилляра. Ишемия длительностью 15 мин. Обозначения те же, что и на рис. 1, 2. Ув. 60000

При ишемии длительностью 15 мин в перицитах наблюдаются такие изменения, как и после 3- и 7-минутной ишемии (рис. 5).

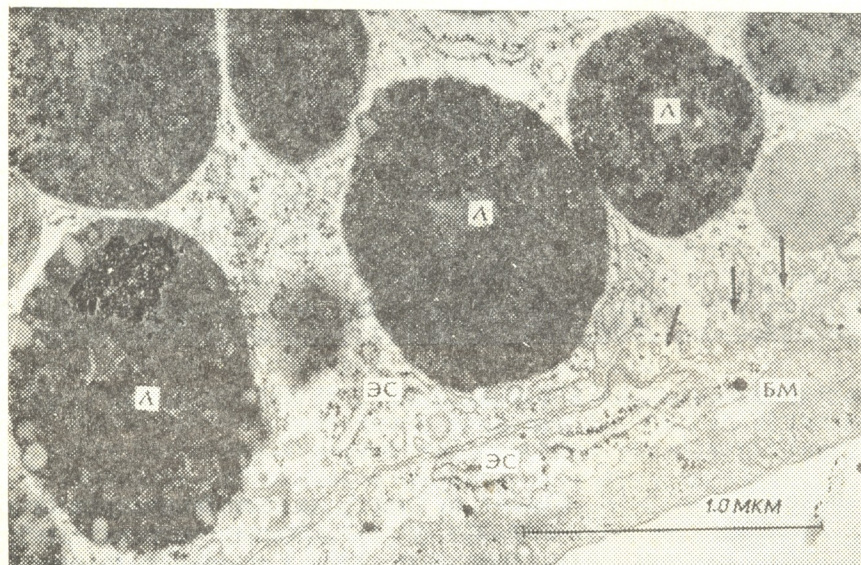


Рис. 5. Стенка капилляра. Ишемия длительностью 15 мин. ЭС—цистерны эндоплазматической сети. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1. Ув. 60000

Результаты исследования показали, что в одних и тех же экспериментальных условиях перициты и эндотелиальные клетки реагируют

различно. Видимо, по сравнению с эндотелиальными клетками перициты имеют иные метаболические особенности. Увеличение количества лизосом указывает на то, что в определенных условиях перициты могут стать фагоцитами. На их фагоцитарную активность указывали и другие авторы [13, 16, 20].

Таким образом, уменьшение числа пиноцитозных пузырьков и рибосом, значительная деструкция митохондрии, расширение цистерн эндоплазматической сети и компонентов комплекса Гольджи в цитоплазме эндотелиальных клеток, а также расслаивание и утолщение базальной мембраны указывают на снижение уровня метаболической активности и нарушение проницаемости капиллярной стенки при ишемии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепов Н. Н. Ж. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 66, 12, 1797—1802, 1966.
2. Боголепов Н. Н. Неврология и психиатрия, 71, 5, 694—703, 1971.
3. Войткевич А. А., Дедов И. И. ДАН СССР, 186, 3, 697—700, 1969.
4. Войткевич А. А., Дедов И. И. Успехи современной биологии, 74, 3, 439—460, 1972.
5. Мchedlishvili G. И. Бюлл. exper. биол. и медицины, 5, 10—15, 1960.
6. Петров В. С. Архив анат. гист. и эмбриол., 3, 13—17, 1975.
7. Цицишвили А. Ш., Микеладзе А. Л. Сообщения АН ГССР, 72, 2, 481—483, 1973.
8. Шахламов В. А. Капилляры, «Медицина», М., 1971, 60—103.
9. Bolletti A., Feoni P. Boll. Soc. ital. biol. sperum., 42, 21, 1562—1563, 1966.
10. Casley-Smith J. R. Experientia, 25, 8, 845—847, 1969.
11. Donahue Sheila, Zeman Wolfgang, Watanabe Itaru. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 26, 3, 397—411, 1967.
12. Foroglou-Kerameos Chryssi. Arch. anat., histol. et embryol., 52, 5, 391—480, 1969.
13. Hager H. Acta neuropathol., 10, 4, 86—97, 1968.
14. Jahnke Klaus, Gorgas Karin. Anat. and Embryol., 146, 1, 21—31, 1974.
15. Karnovsky M. J. J. Cell Biol., 95, 213—228, 1967.
16. Lierse W. Acta neuropathol., 10, 4, 40—52, 1968.
17. Maxwell D. S., Kruger L. Exp. Neurol., 12, 33—34, 1965.
18. Mchedlishvili G. J. Neuropath. Pol., 204, 795, 762, 1973.
19. Mohamed A. H. Microvasc. Res., 9, 3, 287—303, 1975.
20. Mori S., Leblond C. P. J. Comp. Neurol., 135, 1, 57—65, 1969.
21. Palade G. E., Bruns R. E. J. Cell Biol., 37, 3, 633—649, 1968.
22. Shea Stephen M., Bossert William H. Microvasc. Res., 6, 3, 305—315, 1973.
23. Struck G., Wimbach W. Virchows Arch. pathol. Anat. und physiol., 337, 317—327, 1964.
24. Wittkowski W. Z. Z. Zellforsch., 81, 3, 344—360, 1967.

თავის ტვინის ქერქის კაპილარების ულტრასტრუქტურის ცვლილება იშემიის დროს

ა. ციციშვილი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილია ზრდადასრულებული ბოცვერების თავის ტვინის ქერქის კაპილარების ულტრასტრუქტურა 3-, 7- და 15 წუთიანი იშემიის დროს. გამო-

კვლევების შედეგებმა გვიჩვენეს, რომ იშემიის დაწყებიდან 3 წუთის ენდოთელური უჯრედების ციტოპლაზმაში შემცირებულია პინოციტური ბუშტუკებისა და რიბოსომების რაოდენობა. ენდოპლაზმური ბადისა და გოლჯის კომპლექსის ცისტერნები გაფართოებულია. ბაც და კრისტებდარღვეულ მიტოქონდრიებთან ერთად აღინიშნება თითქმის შეუცვლელი მიტოქონდრიები. ენდოთელური უჯრედების ბირთვი უსწორმასწორო ფორმისაა, ქრომატინი აგროვირებულია ბირთვის შიდა მემბრანასთან. იშემიის დაწყებიდან 7 და 15 წუთის შემდეგ ენდოთელურ უჯრედებში ცვლილებები მატულობს. კაპილარების ბაზალური მემბრანა 3- და 7-წუთიანი იშემიის დროს უცვლელია, ხოლო 15-წუთიანი იშემიისას ადგილი აქვს მის განშტოებასა და გასქელებას, ამასთანავე ყველა კაპილარისათვის არ არის დამახასიათებელი ასეთი ცვლილებები. იშემიის ყველა ვადაში პერიციტებში მომატებულია თავისუფალი რიბოსომების, პინოციტური ბუშტუკებისა და მიტოქონდრიების რაოდენობა. განსაკუთრებით აღსანიშნავია პერიციტებში ლიზოსომების რიცხვისა და ზომების მომატება. იშემიის შედეგად გამოწვეული კაპილარის კედლის კომპონენტების ულტრა-სტრუქტურული ძვრები მიუთითებენ მათი განვლადობის ცვლილებაზე.

THE INFLUENCE OF ISCHEMIA ON THE ULTRASTRUCTURE OF CAPILLARIES OF THE CEREBRAL CORTEX

A. Sh. TSITSISHVILI

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

Summary

The ultrastructure of capillaries of the cerebral cortex of adult rabbits was studied in 3-, 7- and 15-minute ischemia. The results of investigations showed that 3 minutes after the onset of ischemia the number of pinocytotic vesicles and ribosomes decreased in the cytoplasm of endothelial cells. Cisterns of endoplasmatic reticulum and the Golgi complex enlarged.

Apart from the mitochondria with low electron density and distructed cristae, some remained almost unchanged.

The nuclei of endothelial cells acquired uneven shape, chromatin aggregated in the inner membrane of the nuclear envelope. 7- and 15-minutes after the onset of ischemia the changes in the endothelial cells increased. The basal membrane of capillaries in 3- and 7-minute ischemia remained unaffected, but in 15-minute ischemia it thickened and divided into lamella. These changes, however, were not typical for all the capillaries.

The number of free ribosomes and pinocytotic vesicles increased in the cytoplasm of pericytes during all the periods of ischemia. The number of mitochondria increased noticeably. Especially noteworthy is the increase of the number and size of lysosomes. The ultrastructural shift in the components of the capillary wall are suggestive of their permeability changes.

УДК 576.3.577.95

ЦИТОЛОГИЯ

ИЗМЕНЕНИЕ СУХОГО ВЕСА ГЛИАЛЬНЫХ И НЕРВНЫХ КЛЕТОК ПРИ АППЛИКАЦИИ СТРИХНИНА И МОРФИНА НА ПОВЕРХНОСТИ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ц. В. Гигинеишвили, И. К. Сванидзе

Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 2.7.1976

Производили локальную аппликацию стрихнина и морфина на зрительную кору кошек. На пластических отпечатках ткани мозга изучали динамику сухого веса глиальных и нервных клеток. Показано, что при аппликации стрихнина и морфина на кору зрительной области происходит уменьшение площади и сухого веса как свободных глиальных клеток, так и перинейрональных сателлитов. Уменьшение сухого веса и площади глиальных клеток совпадает с увеличением тех же параметров нервных клеток. Аналогичные сдвиги наблюдаются на интактной стороне коры головного мозга.

Согласно данным литературы, аппликация стрихнина на поверхность головного мозга вызывает судорожную активность коры, что проявляется в резком увеличении первичных ответов, особенно их негативной фазы. Амплитуда первичных ответов нарастает с увеличением концентрации стрихнина и морфина [17].

Подкожное введение морфина животным приводит к понижению тканевого дыхания в таламусе, продолговатом мозгу, сенсомоторной области новой коры, причем в зрительном бугре угнетение дыхания выражено более сильно [9]. На основе данных литературы можно прийти к выводу, что морфин обладает способностью вмешиваться в энергетический обмен тканей за счет угнетения ресинтеза макроэргических соединений [4].

Единичные работы по локальной аппликации морфина на кору больших полушарий свидетельствуют о его стрихниноподобном действии: у кошек инъекция морфина в кору вызывает судорожную активность [20, 16].

Судорожные разряды являются результатом чрезмерной активности нервной клетки [11]. Состояние активации сопровождается усилением метаболизма, что, в частности, приводит к накоплению цитоплазматических белков и, соответственно, к увеличению сухого веса нервных клеток [12, 18]. Однако имеются работы, которые указывают на снижение содержания РНК, общего белка и белковых групп в нервных и глиальных клетках при действии коразола во время пика клонических судорог [19] и на зависимость белкового метаболизма от интенсивности судорожной активности [15].

Целью настоящей работы являлось изучение влияния морфина и стрихнина на изменение сухого веса клеток в системе нейрон—сателлит, а также глиальных и нервных клеток, которые не находятся в непосредственном контакте и которые условно могут быть отнесены к

16935700
910-11101000

так называемым свободным нервным и глиальным клеткам. С целью определения влияния морфина и стрихнина на электрическую активность нейронов коры производилась регистрация электрокортикограммы.

Локальную аппликацию морфина и стрихнина на кору больших полушарий производили у взрослых кошек под нембуталовым наркозом (40 мг/кг) в условиях острого опыта. Животные фиксировались в стереотаксическом приборе. Отводящими электродами служили хлорированные серебряные электроды, установленные на обнаженной поверхности коры зрительной области. Локальную аппликацию 1%-ного стрихнина и 1%-ного морфина производили с помощью фильтровальной бумаги, размер которой соответствовал площади зрительной коры.

Электрическую активность зрительной области мозга регистрировали на 13-канальном чернилопишущем электроэнцефалографе фирмы «Sanéi». При помощи двухканального анализатора производились частотный анализ и интегрирование отдельных ритмов электрокортикограммы.

Для изучения влияния стрихнина и морфина на изменения сухого веса нервных и глиальных клеток, помимо апплицируемой стороны, брали и интактную сторону. В качестве контроля использовали материал наркотизированных животных. Материал для цитохимического исследования брали во время пика эпилептической активности. Кусочки мозга фиксировали в жидкости Карнуа.

Изучение сухого веса ядер и цитоплазмы глиальных и нервных клеток, а также сателлитов и соответствующих нейронов производили на пластических отпечатках ткани мозга [23]. Для определения площади ядер и цитоплазмы клетки зарисовывались с помощью рисовального аппарата. Сухой вес определяли методом гомогенного поля на интерференционном микроскопе МПИ-5. Оптическую разность хода вычисляли по формуле $\Phi = (P_1 - P_2) \frac{\lambda}{h}$, где $P_1 - P_2$ — сдвиг фазы; λ —

длина волны, равная 0,54 мкм, h — расстояние между интерференционными полосами. Сухой вес высчитывали по формуле: $m = \frac{\Phi S}{100\alpha}$, где Φ —

оптическая разность хода; S — площадь изучаемого объекта; α — коэффициент удельного приращения показателя преломления. Сухой вес выражали в процентах, за 100% принимали сухой вес контрольного животного. Результаты измерений обрабатывали статистически; достоверность наблюдаемых изменений проверялась критерием Стьюдента-Фишера [10]. Полученные данные представлены в виде столбиков на рис. 1 и 2.

В наших опытах локальная аппликация морфина и стрихнина вызывала судорожную активность. Во время судорожной активности клетка находится в состоянии чрезмерной возбудимости. Стрихнин и морфин, вызывая эту чрезмерную активацию нейронов, в наших опытах приводили к увеличению сухого веса как свободных нервных клеток, так и нейронов системы нейрон—сателлит. Большинство исследователей было обнаружено увеличение сухого веса нервных клеток при их активации [3, 6, 7]. Однако имеются работы, указывающие на снижение процессов синтеза белка при истощении нервных клеток, а также на снижение сухого веса нервных клеток как при возбуждении, так и при торможении [8, 13, 14]. В условиях истощения нервных клеток, которое обуславливается длительно протекающими судорогами, вызванными стрихнином, также увеличивается распад мозговых белков [5]. В

наших опытах при аппликации стрихнина и морфина уменьшение сухого веса в сателлитах системы нейрон—сателлит происходит одновременно с увеличением сухого веса нервной клетки. Соответственные изменения претерпевали и площади этих клеток, что согласуется с мнением о взаимозависимости между количеством белков и размерами клеток [22].

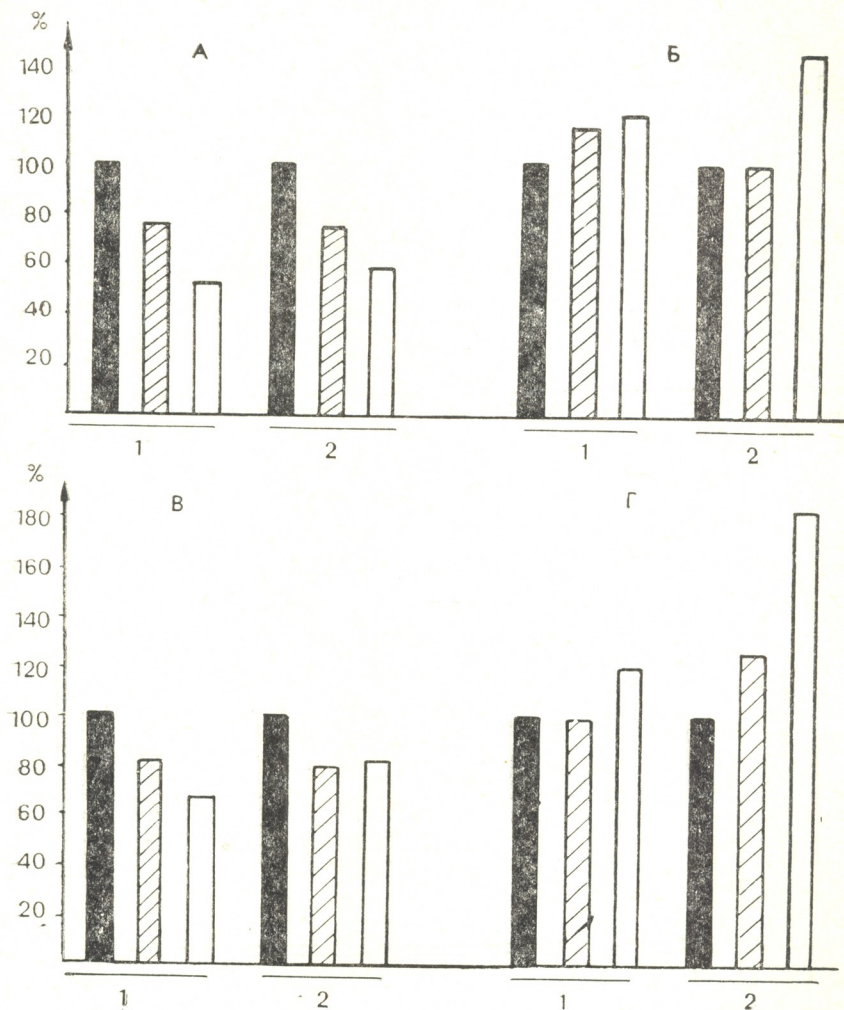


Рис. 1. Изменение сухого веса и площади свободных глиальных (А) и нервных (Б) клеток, а также сателлитов (В) и соответствующих нейронов (Г) при локальной аппликации стрихнина (1) и морфина (2). Черный столб обозначает контроль, который принимается за 100%. Заштрихованные столбики обозначают площадь исследуемых клеток, белые — сухой вес тех же клеток

Согласно современным представлениям, глиальные клетки играют значительную роль в осуществлении нейрональной активности. При этом известно, что перинеуральная глия составляет с нейроном метаболическую и функциональную единицы [21, 2, 1]. Стрихнин и морфин вызывают судорожную активность, которая со временем приводит нервную клетку к истощению. Изучение изменения сухого веса нейронов при судорожной активности во время максимальной ак-

тивации нейронов подтвердило известные данные о том, что при повышении функциональной активности в нейронах возрастает количество веществ, участвующих в энергетическом метаболизме (РНК, белки, окислительные ферменты), тогда как в клетках перинеурональной глии наблюдается обратный сдвиг [21].

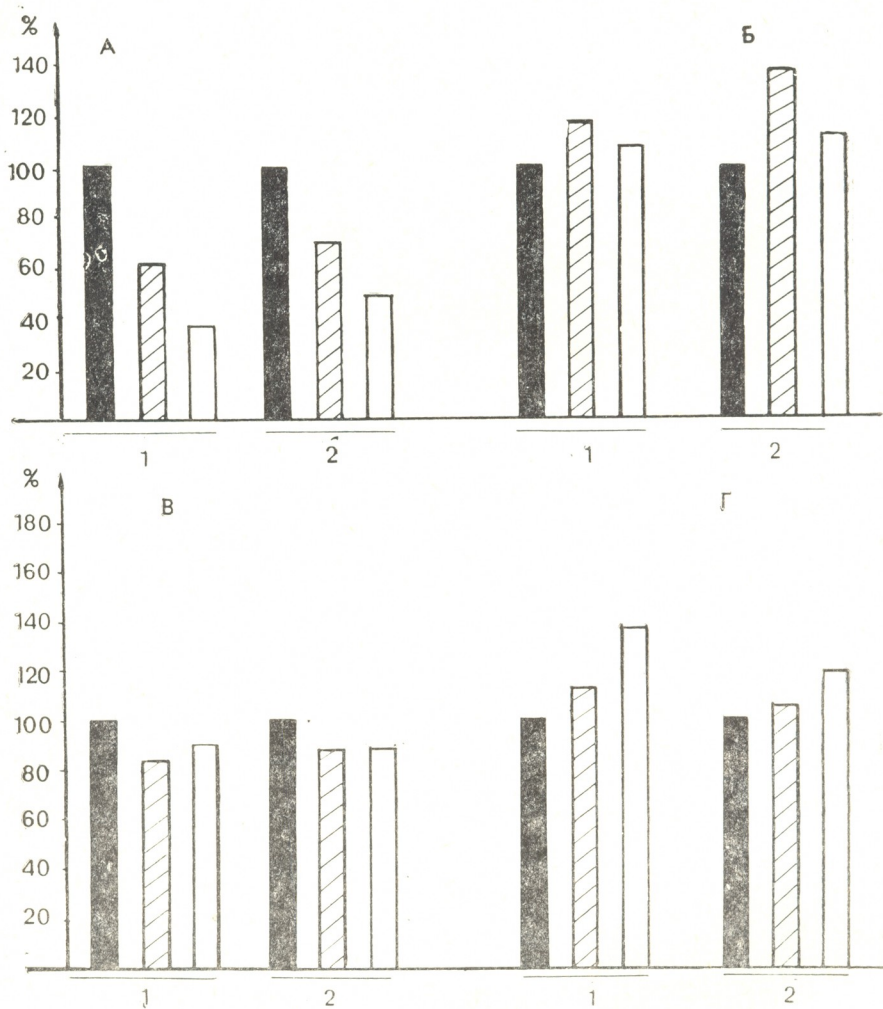


Рис. 2. Изменение сухого веса и площади свободных глиальных и нервных клеток, а также сателлитов и соответствующих нейронов при локальной аппликации стрихнина и морфина (интактная сторона). Обозначения те же, что на рис. 1

На основании физиологических опытов предполагается, что постоянные отрицательные потенциалы, возникающие в коре в ответ на раздражение, обусловлены деятельностью глиальных элементов, находящихся в непосредственном контакте с нервными клетками. Устранение отрицательных потенциалов воздействием высоких концентраций стрихнина и морфина может быть связано с парализующим действием этих агентов на глиальные клетки-сателлиты [16]. Исходя из вышесказанного, можно предполагать, что уменьшение сухого веса перинеурональной глии на фоне повышения функциональной актив-

ности нейрона, помимо компенсаторной функции сателлитов, связано с непосредственным парализующим воздействием стрихнина и морфина на нейроглию. В пользу этого говорит уменьшение сухого веса и в свободных глиальных клетках.

Обнаруженные изменения не ограничиваются только апплицируемой стороной, а распространяются на симметричную область интактного полушария; возможно, в этом процессе принимает участие гуморальный путь. Об этом свидетельствуют данные, согласно которым во время функционирования ЦНС происходит перемещение свободных глиальных клеток в направлении нейронов и капилляров [5].

ЛИТЕРАТУРА

1. Александровская М. М., Бразовская Ф. А., Гейнисман Ю. Я., Казикова П. Б., Ларина В. И., Мац В. Н. ДАН СССР, 180, 3, 719—723, 1968.
2. Александровская М. М., Гейнисман Ю. Я., Мац В. Н. Ж. невропат. и психиатрии им. Корсикова, 65, 2, 161—167, 1965.
3. Арефьева А. М. Биофизика, 13, 1, 151—152, 1968.
4. Арушанян Э. Б. Бюлл. эксп. биол. и мед., 51, 1, 63—69, 1961.
5. Бразовская Ф. А. ДАН СССР, 178, 4, 968—970, 1968.
6. Бродский В. Я., Неверова М. Е. ДАН СССР, 181, 1, 217—220, 1968.
7. Бродский В. Я., Кузнецова А. Ф. Цитология, 3, 1, 89—91, 1968.
8. Гейнисман Ю. Я., Персина И. С. Цитология, 14, 8, 868—874, 1972.
9. Зленко Е. Г. Фармакология и токсикология (Киев), 4, 9—11, 1968.
10. Лакин Г. Ф. Биометрия, «Наука», М., 1973. 104—117.
11. Окуджава В. М. Основные физиологические механизмы эпилептической активности, «Ганатлеба», Тбилиси, 1969, 3—5.
12. Певзнер Л. З., Коваль В. А., Кучин А. А. Цитология, 6, 2, 216—219, 1964.
13. Погодаев К. П., Гурова Н. Ф., Ховах И. М. Вопросы клинической психиатрии, 533—541, 1964.
14. Погодаев К. И. Биохимия эпилептического приступа, «Медицина», М., 1964, 133—145.
15. Промыслов Я. Ш. Биохимия нервной системы, «Медицина», Киев, 1957.
16. Ройтбак А. И. Современные проблемы деятельности и строения ЦНС, «Мецниереба», Тбилиси, 1965, 67—85.
17. Ройтбак А. И., Линенко В. И., Гонзалес Мартин. Современные проблемы деятельности и строения ЦНС, «Мецниереба», Тбилиси, 1972, 76—82.
18. Санкова Е. И. Белковый метаболизм ганглиозных нейронов сетчатки мышцы в онтогенезе и в различных функциональных состояниях, Автореф. канд. дисс., М., 1972.
19. Саударгене Д. С., Певзнер Л. З. Цитология, 11, 10, 1275—1286, 1969.
20. Смирнов А. И., Шпуга Г. М. Казанский мед. ж., 4, 303—308, 1932.
21. Хиден Х. В. кн.: Структура и функция клетки, «Мир», М., 1964, 116—132.
22. Hyden H. J. Cell., 5, 213—323, 1960.
23. Sandrutter W., Pilny J., Novakova V., Fieter G. Histochemia, 7, 1—7, 1966.

გლიურ და ნერვულ უჯრედების მშრალი წონის ცვლილება
თავის ტვინის ქერქზე სტრიქნინისა და მორფინის ლოკალური
აპლიკაციის შემთხვევაში

ც. გიგინეიშვილი, ი. სვანიძე

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის
ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

კატეზზე მწვავე ცდაში მხედველობის ქერქზე ლოკალურად ვმოქმედებ-
დით სტრიქნინითა და მორფინით. ტვინის ქსოვილის პლასტიკურ ანაბეჭდებზე
შევისწავლიდით მშრალი წონის ცვლილებას გლიურ და ნერვულ უჯრედებში.
აღმოჩნდა, რომ სტრიქნინისა და მორფინის მხედველობით ქერქზე აპლიკაცია
იწვევს როგორც თავისუფალი, ისე პერინეირონალური გლიის უჯრედების
მშრალი წონისა და ფართობის შემცირებას. გლიური უჯრედების ეს ცვლილე-
ბები შეესაბამება იმავე პარამეტრების გაზრდას ნერვულ უჯრედებში. ანალო-
გიური ცვლილებები აღინიშნა თავის ტვინის ქერქის კონტრალატერალურ
მხარეზე.

THE DYNAMICS OF DRY MASS OF GLIAL AND NERVE CELLS
DURING STRYCHNINE AND MORPHINE APPLICATION TO THE
CORTEX

Ts. V. GIGINEISHVILI, I. K. SVANIDZE

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

In acute experiments strychnine and morphine were locally applied to the visual cortex. The dynamics of dry mass of glial and nerve cells was studied in plastic smears of the brain tissue. It has been shown that the application of these drugs to the visual cortex results in a decrease of the area and dry mass of both the free glial cells and the perineuronal satellites. These changes in the glial cells are paralleled by an increase of the same parameters in the nerve cells. Similar changes have been demonstrated on the contralateral side of the cortex.

УДК 577.1.86

БИОХИМИЯ

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ГЕМОКОАГУЛЯЦИЮ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

З. Ш. Табидзе

Тбилисский институт усовершенствования врачей МЗ СССР

Поступила в редакцию 27.12.1976

Изучалось влияние некоторых лекарственных средств на гемокоагуляцию и клинику больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой. Отмечается положительный клинический и коагулологический эффект от интратрахеального применения гидрокортизона. Применение же эпсилон-аминокапроновой кислоты приводило к возникновению добавочных жалоб и тяжелых нарушений гемокоагуляции. Гепаринотерапия сопровождалась улучшением клинического и коагулологического состояния этих больных.

Известно, что нормальная легочная ткань богата гепарином и обладает как фибринолитическими, так и тромбопластическими свойствами [4]. Поэтому изучение состояния гемокоагуляции при легочных патологиях имеет большое значение для оценки общего состояния и правильного лечения этих больных.

Наблюдения над гемокоагулирующими и фибринолитическими свойствами экстрактов ткани легких умерших от хронической пневмонии, показали, что тромбопластическая активность легочной паренхимы увеличивалась в 2 раза; отмечалась высокая антигепариновая активность легких и ее усиление в воспаленных участках, а также снижение фибринолитической активности вытяжек больных легких по сравнению со здоровыми [4]. Это делает понятным частоту обнаружения гиперкоагулемических состояний и картины III стадии тромбогеморрагического синдрома (ТГС) — рассеянного внутрисосудистого свертывания (РВС) при острых и хронических пневмониях, а также при инфекционно-аллергической бронхиальной астме [2, 7].

Некоторые исследователи [9], не отрицая присутствия аллергического начала, ведущей признают инфекционную (воспалительную) природу инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, обнаруживая при этом заболевании различные воспалительные участки в бронхолегочной системе. Однако существуют указания о гипокоагуляционных состояниях при инфекционно-аллергической бронхиальной астме [1, 11]. Правильное решение этого вопроса особенно важно для проведения обоснованного лечения. Доказано [15], что при экспериментальном РВС смертельные исходы наблюдались у большинства кроликов, получавших преднизолон в течение 5 дней до развития РВС, тогда как среди кроликов, не получавших преднизолон или получавших его однократно, случаев смерти не наблюдалось. Клиническое изучение влияния гормонов на гемокоагуляцию больных бронхиальной астмой показывает противоречивые результаты [3, 8, 10].

Применение антифибринолитиков (эпсилон-аминокапроновая кислота — ЭАКК и др.) при гиперкоагуляции и РВС считается опасным, приводящим к тромботическим осложнениям [12, 18, 19]. Отмечают [16], что ЭАКК сама по себе может вызвать РВС, однако имеются указания и о купирующем эффекте при приступе инфекционно-аллергической бронхиальной астмы [13, 14, 17], а также о положительном клиническом влиянии курсового применения ЭАКК на течение заболевания и гемокоагуляции этих больных [5, 6].

Мы поставили целью у больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой изучить состояние гемокоагуляции и ее изменения под влиянием вышеуказанных средств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Для оценки состояния системы гемостаза исследовали: время свертывания крови (*c*) — по Ли и Уайту; время рекальцификации плазмы (*c*) — по Бергерхофу и Рокку, толерантность плазмы к гепарину (*c*) — по Сиггу, протромбиновый индекс (%) — по Квику; концентрацию фибриногена (*мг%*) — по Р. А. Рутбергу; В-фибриноген — по Коммайну и Лайонсу; степень тромботеста — по Ита в модификации М. Котовщиковой; ретракцию сгустка (%) — по Макфарлайну, потребление протромбина (*c*) — по М. С. Мачабели; тромбиновое время (*c*) и свободный гепарин (*c*) — по Э. Сирмаи; фибринолитическую активность (%) — по М. А. Котовщиковой и Б. И. Кузнику, активность фибриназы (*c*) — по В. П. Балуда. Для контроля изучена гемокоагуляция 28 здоровых лиц.

Совместно с введением антибиотиков (внутримышечно), бронхолитиков (внутривенно) и десенсибилизирующих средств (перорально) 22 больным проводилось интратрахеальное лечение гидрокортизоном в дозе 50 мг в течение периода нахождения в стационаре. Гемокоагуляция у этих больных исследовалась перед выпиской. 11 больным проводилось курсовое лечение ЭАКК. ЭАКК назначалась внутривенно — 20 мл 5%-ного раствора (медленно, на протяжении 5 мин) в течение 10 дней; гемокоагуляция исследовалась на второй день после прекращения ЭАКК-терапии. 12 больным назначали гепарин внутримышечно в дозе 7—8 тыс. ед. 4 раза в сутки в течение 7—10 дней. Гемокоагуляция у них исследовалась перед выпиской. Все больные принадлежали к легкой или средней по тяжести заболевания группам. У всех больных, предварительно до лечения изучалась коагулограмма как вне, так и во время приступа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

До проведения интратрахеального лечения гидрокортизоном во время приступа картина РВС (III стадии ТГС) отмечалась у 13 (59,1%) и вне приступа у 8 (36,4%) из 22-х больных. У остальных также имел место повышение свертывающего потенциала крови, однако это выражалось в I-й или во II-й стадиях ТГС. Различие между состоянием гемокоагуляции в этих двух фазах бронхиальной астмы выражалось также и в высокой активности фибринолитической системы и в повышении времени свободного гепарина при приступе.

После проведенного лечения у большинства больных этой группы (19 больных) клинически отмечалось улучшение, что выражалось в уменьшении или полном исчезновении кашля, одышки, полном прекращении или в значительном уменьшении приступов. У остальных 3-х больных улучшения не отмечалось или же оно было незначительным

(эти больные не относились к числу больных с картиной РВС, которое не отмечалось и после лечения).

После лечения различные типы нарушения гемокоагуляции в виде II или III стадии ТГС уже не обнаруживались; у всех 22-х больных имело место некоторое снижение гиперкоагулемических признаков, однако полная нормализация коагулограммы все же не происходила.

Повышенными оставались (по сравнению со здоровыми): степень тромботеста $5,1 \pm 0,1$ ($p < 0,001$), протромбиновый индекс $89,5 \pm 2,2$ ($p < 0,5$), потребление протромбина $49,4 \pm 1,8$ ($p < 0,001$), толерантность плазмы к гепарину $371,0 \pm 35,4$ ($p < 0,05$), активность фибриназы $76,1 \pm 3,3$ ($p < 0,02$). Были понижены: время свободного гепарина $6,3 \pm 0,3$ ($p < 0,05$) и фибринолитическая активность крови $8,9 \pm 0,9$ ($p < 0,001$). В-фибриноген, который до лечения вне приступа был положительным (+ или ++) у 10 больных (45,5%), резко положительным (+++ или ++++) у 11 (50,0%), а при приступе соответственно у 12 (54,5%) и 9 (40,9%) больных, после проведенного лечения отмечался у 14 (63,6%) и 3 (13,6%) больных. Остальные компоненты коагулограммы, в том числе и концентрация фибриногена, не отличались от норм.

Исчезновение картины РВС после гормонотерапии этих больных, по-видимому, объясняется не прямым воздействием кортикостероидов на гемокоагуляцию, а их клиническим эффектом, вследствие чего прекращается или уменьшается поступление прокоагулянтов в кровоток.

В этом нас убеждает и то, что у больных, получавших антибиотики, бронхолитики и десенсибилизирующие средства, тенденция к нормализации коагулограммы отмечалась только в случае клинического улучшения. При отсутствии клинического эффекта саногенетические сдвиги системы гемокоагуляции тоже не встречались, и только после проведения гормонотерапии у этих больных вместе с улучшением течения болезни улучшалась и коагулограмма (эти лица вошли в число вышеназванных 22-х больных).

Несмотря на выраженные саногенетические сдвиги в системе гемостаза после интратрахеальной гормонотерапии, не исключено, что в дальнейшем, при следующем обострении болезни, у этих больных еще более нарастают гиперкоагуляционные тенденции, что нередко проявляется в РВС. Нам кажется, что мы вправе делать такое заключение, ибо до клинического улучшения картина РВС чаще обнаруживалась у тех больных, которые раньше, или сразу перед поступлением в стационар, получали кортикостероиды.

При введении ЭАКК во время приступа у 5 из 8 больных состояние на несколько часов улучшалось (происходило купирование приступа), но улучшение было нестойким, в дальнейшем — нередко через несколько часов, приступы возобновлялись вновь. После 3-й, 4-й инъекции (при курсовом лечении) отмечались головные боли (7 больных), колющие боли в области сердца (2), частые парестезии (9), у 5 больных еще более участились одышка и хрипы, у 2 больных особых изменений не отмечалось.

После десятидневного курса лечения в коагулограмме у 2-х больных отмечалась картина коагулопатии потребления — III стадия ТГС. Следует подчеркнуть, что в эту группу специально были подобраны больные с сравнительно маловыраженными нарушениями в системе гемостаза. Так что развитие III стадии ТГС — рассеянного внутрисосудистого свертывания, видимо, было полностью обусловлено ингибирующим влиянием ЭАКК на фибринолиз. У остальных 9 больных отмечались еще более выраженные сдвиги в сторону гиперкоагуляции, чем до лечения. Имело место укорочение времени свертывания крови

330,6 ± 25,3 ($p < 0,02$) и ретракции кровяного сгустка 47,6 ± 1,5 ($p < 0,001$), повышенными были степень тромботеста 5,4 ± 0,2 ($p < 0,001$), концентрация фибриногена 516,7 ± 41,9 ($p < 0,001$), толерантность плазмы к гепарину 348,9 ± 15,7 ($p < 0,01$) и активность фибриназы 102,4 ± 7,8 ($p < 0,01$) при резко пониженной фибринолитической активности 6,2 ± 0,8 ($p < 0,001$). В-фибриноген до лечения вне приступа отмечался положительным у 8 (72,7%), резко положительным у 2 (18,2%), а при приступе положительным у 3 (2,7%). После проведенного лечения В-фибриноген положительным был у 5 (45,5%) и резко положительным у 6 (54,5%) больных, т. е. встречался у всех 11 больных, которым назначалась ЭАКК.

Двум больным, у которых после применения ЭАКК развилась картина РВС, а также семи из остальных девяти больных был назначен гепарин в дозе 10000 ед. 4 раза в сутки в течение 5—6 дней; введение гепарина прекращали постепенно уменьшая дозу до 6000 ед. 2 раза в сутки. Вместе с улучшением состояния гемостаза, постепенно исчезали и явления парестезии, головные и сердечные боли.

То, что длительное интравенозное применение ЭАКК создает опасность тяжелых осложнений в виде тромбообразований, а также приводит к добавочным жалобам и клиническому ухудшению состояния больных, еще раз доказывает, что при инфекционно-аллергической бронхиальной астме повышение фибринолитической активности является вторичным, компенсаторным явлением, а нарушение гемостаза происходит по типу ТГС. Так как при инфекционно-аллергической бронхиальной астме отмечаются разные стадии ТГС, а повышение фибринолиза всегда является вторичным, то применение ингибиторов фибринолиза является патогенетически неправильным, ошибочным методом лечения.

Патогенетически обоснованным методом лечения при ТГС является гепаринотерапия. После курсового лечения 12 больных гепарином в комплексе с антибиотиками, бронхолитиками и десенсибилизирующими средствами (4 больных получали и кортикостероиды) у всех отмечалось клиническое улучшение, выражающееся в резком уменьшении или полном исчезновении одышки, кашля, хрипов при аускультации. Имело место исчезновение или уменьшение и слабо выраженное проявление астматических приступов.

Гемокоагуляция после гепаринотерапии значительно улучшилась, что было гораздо больше выражено в этой группе, чем в группе лечившихся кортикостероидами, однако полной нормализации коагулограммы все же не отмечалось. Было укороченным время свертывания крови 359,2 ± 13,5 ($p < 0,02$). Повышенными оставались степень тромботеста 4,6 ± 0,2 ($p < 0,001$), толерантность плазмы к гепарину 373,7 ± 10,3 ($p < 0,01$). По-видимому, влиянием гепаринотерапии объясняется и высокое время свободного гепарина 11,5 ± 0,5 ($p < 0,001$) после лечения, а также повышение фибринолитической активности 15,9 ± 0,6 ($p < 0,001$). В фибриноген, отмечавшийся вне приступа положительным у 4 (33,3%), резко положительным у 7 (58,3%) больных, а при приступе соответственно у 2 (16,6%) и 9 (75,0%) больных, после лечения отмечался лишь у одного (8,3%) больного. Таким образом, гиперкоагулемическое состояние все еще имело место, но оно было выражено незначительно по сравнению с внеприступным периодом, к тому же отмечалось повышение времени свободного гепарина и активация фибринолиза при нормальной активности фибриназы. Отсюда видно, что гепаринотерапия приводит к нормализации коагулограммы, а в комплексе с другими лекарственными средствами положительно влияет на клиническое течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Деркач Л. А. Автореф. канд. дисс., Киев, 1970.
2. Курашвили Л. С. В сб.: Коагулограмма: клинический анализ, Куйбышев, 1975, 51—58.
3. Лапшина С. А. Автореф. канд. дисс., Караганда, 1968.
4. Манькова М. Д., Русейкин Н. С., Скипетров В. П., Акимов Н. А. Казанский мед. ж., 4, 63—68, 1975.
5. Микунис Р. И., Сигал Е. Я., Ширкова Т. А., Пастощук С. Ф. Врач. дело, 6, 17—19, 1974.
6. Немчинов Н. Н. Врач. дело, 8, 103—105, 1974.
7. Табидзе З. Ш. Сабчота медицина, 3, 48—51, 1976.
8. Ткачук А. А. Автореф. канд. дисс., Черновцы, 1972.
9. Углов Ф. Г. Вестник хирургии, 1, 102—113, 1976.
10. Урбанюк К. Г., Коблицкая Л. И., Стусь Л. Н. В сб.: Актуальные вопросы гинекологии, Киев, 1, 209—214, 1969.
11. Урбанюк К. Г., Шелег В. А. Терап. архив, 12, 116—117, 1974.
12. Bergin J. J. Med. Clin. North. Am., 50, 1969—1978, 1966.
13. Böhnel J., Stacher A. Wochenschr., 116, 8, 157—161, 1966.
14. Burgi H., Regli J., Budelmann H. Schweiz. Med. Wochenschr., 96, 42, 1416—1417, 1966.
15. Gerrits W. B. J., Prakke E. M., Vander Meer J., Feltkamp-Vroom T. M., Vreeken J. Scand. J. Haemat., 13, 1, 5—10, 1974.
16. McKay D. G. Disseminated intravascular coagulation. London, 1965.
17. Stacher A. Wochenschr., 74, 45, 771—774, 1962.
18. Sweeney W. M. Am. J. Med. Sci., 249/5, 576—589, 1965.
19. Van Itterbeck H., Vermynen J., Verstraete M. Acta Haematol., 39, 237—242, 1968.

ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის მოქმედება ზრონქული ასთმით დაავადებულთა ჰემოკოაგულაციაზე

ზ. ტაბიძე

საკავშირო ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს თბილისის ექიმთა დახელოვნების ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილია ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის მოქმედება ინფექციურ-ალერგიული ზრონქული ასთმით დაავადებულთა ჰემოკოაგულაციასა და დაავადების კლინიკურ მიმდინარეობაზე.

ჰიდროკორტიზონით ინტრატრატაქეული გზით ნამკურნალებ პირებში კლინიკურ გაუმჯობესებასთან ერთად აღინიშნებოდა ჰემოკოაგულაციური სისტემის სანოგენეზური ძვრებიც.

ესპილონ-ამინოკაპრონის მეხვეით ნამკურნალებ ავადმყოფებს დამატებითი ჩივილების გაჩენასთან ერთად, ჰემოსტაზის სისტემის კიდევ უფრო მძიმე დარღვევებზე უფითარდებოდათ, რაც ზოგჯერ დისემინირებულ ინტრავასკულარულ კოაგულაციაში გამოიხატებოდა. ჰეპარინით ნამკურნალებ პირებს აღინიშნებოდათ კლინიკური და კოაგულოლოგიური სტატუსის გაუმჯობესება.

THE ACTION OF SOME DRUGS ON PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Z. Sh. TABIDZE

Institute of Perfection of Qualification, USSR Ministry of Health, Tbilisi

S u m m a r y

The action of some drugs on hemocoagulation and clinic in patients with infectious-allergic bronchial asthma was studied.

In patients treated with hydrocortison intratrachealy were observed clinical improvement and sanogenetic changes in the hemocoagulation system.

Patients treated with epsilon aminocaproic acid worsened clinically and showed more complicated disturbances of the hemocoagulation manifested in the disseminated intravascular coagulation.

The improvement of coagulation status was achieved in patients treated with heparin.

УДК 616.24—002.5

МИКРОБИОЛОГИЯ

РЕАКЦИЯ КЛЕТОК ОРГАННЫХ КУЛЬТУР ЛЕГКОГО КРЫС-ГНОТОБИОНТОВ НА МИКОБАКТЕРИИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ТУБЕРКУЛИН*

Н. М. Окуджава, В. И. Бахуташвили

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 12.11.1976

Изучена реакция клеток органной культуры легкого крыс-гнотобионтов, сенсibilизированных БЦЖ, на введение микобактерий туберкулеза и туберкулина.

Выяснилось, что добавление туберкулина или патогенных микобактерий туберкулеза в органную культуру легкого сенсibilизированных крыс-гнотобионтов, вызывает характерные иммуноморфологические изменения.

Туберкулин индуцирует пролиферацию лимфоцитов и образование инфилтратов, тогда как патогенные микобактерии вызывают макрофагальную реакцию.

Установлено, что морфологические изменения при туберкулезе характеризуются сложным комплексом патогенетических процессов, связанных с особенностями микобактерий туберкулеза, их продуктами, иммунологическим состоянием организма, факторами внешней среды, лекарственными препаратами и другими условиями, влияющими на патологический процесс [1, 17]. Причем известно, что характер ответных реакций клеток макроорганизма на микобактерии и туберкулин при этом заболевании различен.

Впервые А. А. Максимуму [22] удалось показать, что в результате взаимодействия с микобактериями туберкулеза клеточные элементы кролика при их культивировании *in vitro* трансформировались в эпителиальные клетки, которые скапливались вокруг колоний микобактерий, фагоцитировали их, образуя типичные бугорки туберкулезного воспаления.

Позднее А. Д. Тимофеевский [13] выяснил, что в органных культурах под действием микобактерий туберкулеза лимфоидные клетки трансформировались в макрофаги. Культивируя *in vitro* клетки крови больных туберкулезом в присутствии микобактерий, А. Е. Рабухин [12] обнаружил миграцию клеток к туберкулезным микробам, пролиферацию и появление крупных клеточных форм, вызывающих последующий фагоцитоз микобактерий.

Г. Пермеин [23] впервые сообщил о том, что лимфоциты от туберкулиноположительных лиц при культивировании в присутствии туберкулинового очищенного белкового деривата (РРД) вызывали бласттрансформацию, тогда как лимфоциты от туберкулиноотрицательных

* Авторы выражают сердечную благодарность профессору А. Я. Фриденштейну за ценные советы во время оформления работы.

лиц при культивировании в аналогичных условиях митозу не подвергались.

В дальнейшем эти данные были подтверждены и обобщены в работах Н. Линга [6], М. М. Авербаха и сотр. [1], которые установили, что степень трансформации лимфоцитов зависит от характера микобактериального антигена, его дозы, периода инфекционного процесса, а также от источника сыворотки для культур. Кроме этого в работе дается современное представление о механизме активации лимфоцитов и бласттрансформации.

Установлено [25], что промытые клетки перитонеального экссудата реагируют на туберкулин ускоренной дифференцировкой в клетки типа зрелых макрофагов. Однако Говэнс и сотр. [20] показали, что туберкулин индуцировал дифференциацию макрофагов из мононуклеаров.

Таким образом, было установлено [13, 12, 23, 24, 14, 11, 18, 6, 3, 16, 1, 5, 7], что клетки организма, сенсibilизированные туберкулезными микробами, при повторной встрече *in vitro* с микобактериями или туберкулином дают иные иммуноморфологические реакции, чем клетки интактного животного или человека.

Цель настоящей работы заключалась в изучении реакции клеток органной культуры легкого крыс-гнотобионтов, сенсibilизированных БЦЖ, на введение микобактерий туберкулеза и туберкулина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Крысы-гнотобионты, беспородные, молодого возраста, полученные из лаборатории гнотобиологии Института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи АМН СССР, содержались в специальных изоляторах, получали стерильный воздух, пищу и воду [15]. Часть животных иммунизировали вакциной БЦЖ (10^8 микробных тел). Органную культуру готовили в чашках «Конвея» методом множественных культур из легочной ткани гнотобионтов, интактных или сенсibilизированных вакциной БЦЖ.

Эксплантаты легкого помещались на миллиметровых фильтрах НАWR (0,45 мк). Питательной средой служила предложенная О. Г. Анджапаридзе [2] среда для культивирования диплоидных клеточных культур без антибиотиков. В органные культуры контрольной и опытной групп добавляли туберкулин (РРД) из расчета 23 γ на 1 мл среды. Параллельно обе группы культур заражали патогенными микобактериями туберкулеза, штаммом № 3654, выделенным из мокроты больного фиброзно-кавернозным туберкулезом. Всего было приготовлено 192 органные культуры из легкого крыс-гнотобионтов, которые культивировали в течение 4 дней при 37°C в термостате с добавлением в воздух 5% CO₂.

Через определенное время органную культуру фиксировали в спирт-формалине и готовили препараты, которые окрашивали гематоксилин-эозином, азур-эозином и по Цилю-Нильсену.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование препаратов органных культур, приготовленных из легочной ткани крыс-гнотобионтов, сенсibilизированных вакциной БЦЖ (I группа) и культивируемых в присутствии туберкулина, показало, что в этих условиях органная культура растет хорошо, рисунок легочной ткани сохранен, ясно видны альвеолы, содержащие эозинофильную жидкость. Стенки альвеол утолщены, отмечается обильная

инфильтрация лимфоидными клетками. Анализ этих препаратов с большой достоверностью показал, что под воздействием туберкулина в органических культурах легкого крыс-гнотобионтов отмечается пролиферация и инфильтрация легочной ткани лимфоцитами (рис. 1).

Иные результаты получены при заражении органической культуры легкого патогенными микобактериями туберкулеза: строение легочной ткани сохранено хорошо, и по своей жизнеспособности культура напоминает легочную ткань, обработанную туберкулином, но по своей морфологической реакции отличается от последней. Оказалось, что после добавления микобактерий туберкулеза в препарате культуры легкого отмечается обильное появление макрофагальных клеток (рис. 2). Окраска препаратов по методу Циля-Нильсена показала большое количество микобактерий туберкулеза, которые фагоцитировались макрофагами.

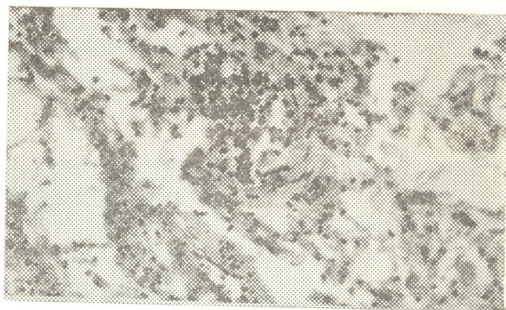


Рис. 1

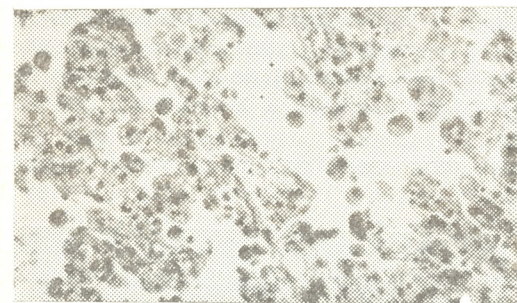


Рис. 2

Анализ полученных данных показал, что туберкулин и микобактерии совершенно по-разному действуют *in vitro* на легочную ткань и вызывают различные клеточные реакции: в первом случае преимущественно наблюдается пролиферация лимфоцитов, во втором — макрофагов. Таким образом, установлено, что микроб и его продукты при воздействии на легочную ткань гнотобионта *in vitro* вызывают различные иммуноморфологические реакции.

Изучение гистологических препаратов, приготовленных из органических культур легочной ткани контрольных крыс-гнотобионтов, показало, что они резко отличаются от подопытных: при добавлении туберкулина в органическую культуру легкого крыс-гнотобионтов контрольной группы, не получавших вакцину БЦЖ, гистологически общий рисунок легочной ткани сохранен, часть альвеол находится в спавшемся состоянии, отмечается зона некроза. В некоторых альвеолах обнаруживается небольшое количество спущенных клеток альвеолярного эпителия, стенки их утончены, количество ретикулоэндотелиальных клеток резко понижено по сравнению с опытными (рис. 3). При заражении органической культуры патогенными микобактериями туберкулеза были отмечены воздушные альвеолы и умеренное количество макрофагов и лимфоидных клеток в просветах бронхов (рис. 4).

Таким образом, анализ препаратов, приготовленных из легких контрольной группы крыс-гнотобионтов, показал, что добавление туберкулина *in vitro* в органическую культуру не вызывает пролиферации лимфоидных клеток, как это наблюдалось в опытной группе животных.

Заражение легочной ткани контрольных животных вызывало макрофагальную реакцию, значительно менее выраженную, чем в опытной группе.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что крысы могут быть использованы для моделирования туберкулезного процесса [1]. Исследованиями В. И. Пузика [11] показано, что заражение этих животных виру-

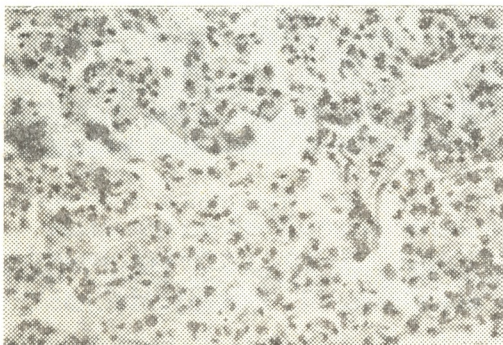


Рис. 3

лентными микобактериями бычьего типа вызывает у них заболевание, напоминающее вакцинный процесс. Это обстоятельство, по-видимому, связано с естественной резистентностью крыс к туберкулезной инфекции.

Таким образом, показано, что после введения крысам микобактерий у них через определенное время развивается гиперчувствительность замедленного типа (ГПЗТ).

В наших экспериментах пролиферация лимфоцитов легочной ткани после добавления туберкулина напоминает стимуляцию лимфоцитов при помощи туберкулина *in vitro* у сенсibilизированных людей и животных, описанную в работах [23, 9, 10, 14, 1, 5].

В пользу этого предположения указывает тот факт, что туберкулин в органной культуре легкого несенсибилизированных вакциной ВЦЖ животных не вызывает пролиферацию лимфоидных клеток.

В работах Г. Гордона [19] и О. В. Чахава [15] указывается, что количество ретикулоэндотелиальных клеток в легких безмикробных животных резко снижено. Поэтому дифференциация *in vitro* лимфоцитов и макрофагов в органных культурах легкого крыс-гнотобионтов, сенсibilизированных вакциной БЦЖ, под воздействием туберкулина

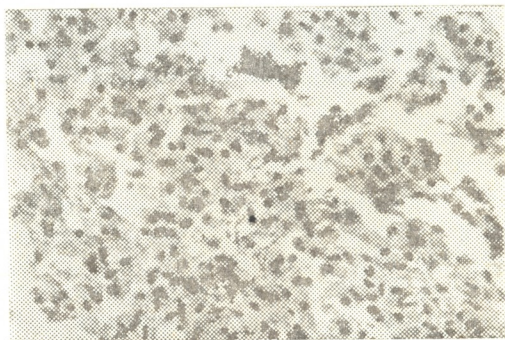


Рис. 4

и патогенных микобактерий указывает на то, что в основе этой дифференциации лежат ответные иммуноморфологические реакции. В настоящее время механизмы этих реакций в органных культурах легкого крыс-гнотобионтов могут быть объяснены: 1) миграцией оставшихся лимфоцитов и макрофагов из различных участков на место приложения «раздражителя» (туберкулин или микобактерии туберкулеза); 2) делением мононуклеаров, имеющих в органной культуре легкого, под воздействием туберкулина и микобактерий туберкулеза или же их образованием из клеток предшественников.

Первое предположение может быть объяснено явлением хемотаксиса. Тем более, что опытами установлена хемотаксичность туберкулезных микробов [21]. Однако самая большая трудность, как отмечает Г. Мовэт [8], касающаяся хемотаксиса, заключается в том, что бактерии в тканях не привлекают лейкоцитов путем хемотаксиса, но вызывают сосудистые изменения, сопровождающиеся повышенной миграцией лейкоцитов и произвольным движением этих клеток. В этом отношении органная культура легкого может оказаться ценной моделью, так как в этой системе нет крово- и лимфообращения, значительно редуцированы нейрогуморальные регуляции. Можно предположить, что хемотаксис играет определенную роль в появлении воспалительных клеток и в происхождении макрофагов.

Второе предположение может быть объяснено активирующим действием туберкулина на малые лимфоциты. В настоящее время доказано, что туберкулин является специфическим митогеном, вызывающим пролиферацию лимфоцитов. Изучение у крыс реакции на туберкулин при помощи электронной микроскопии [25, 4] показало, что эти клетки составляли менее 20% клеток инфильтрата, а через несколько дней их количество резко увеличивалось.

П. Вассали и др. [4] отмечают, что антигены, в том числе и туберкулин, в отличие от универсального митогена фитогемагглютинина, не оказывают никакого действия или оказывают небольшое действие на лимфоциты животных, ранее не стимулированных антигенами. Поэтому бласттрансформация может быть обусловлена по крайней мере двумя механизмами: стимуляцией фитогемагглютинином, которая вероятно является неспецифической и распространяется на большое количество клеток в культуре, и стимуляцией туберкулином или другими антигенами, которая является специфической и направлена на относительно небольшое количество клеток.

Кроме того, в настоящее время имеются сведения, доказывающие, что малые лимфоциты являются клетками-предшественниками, стимуляция которых различными антигенами, как *in vivo*, так *in vitro*, вызывает дифференциацию малых лимфоцитов в клетки-бласты.

Механизм пролиферации макрофагов в наших экспериментах объяснить трудно.

В. Фюрт [3] показал, что мононуклеарные фагоциты возникают из клеток предшественников в костном мозгу, мигрируют с периферической кровью как моноциты и, наконец, становятся тканевыми макрофагами. В норме, по-видимому, происходит постоянное медленное обновление макрофагов, причем делятся они редко. После заражения органной культуры микобактериями, макрофаги в очагах воспаления возникают из моноцитов крови или происходит их местное размножение. При цитокинетических исследованиях [3] не было получено никаких доказательств происхождения мононуклеарных фагоцитов из лимфоцитов. Р. Флорей [18] установил, что как в нормальных, так и в патологических условиях, макрофаги соединительных тканей (гистиоциты) и серозных полостей (перитонеальные и плевральные макрофаги) возникают из моноцитов периферической крови. Кроме того, кинетическими исследованиями показано, что макрофаги печени (купферовские клетки) и легких (альвеолярные макрофаги) имеют моноцитарную природу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах М. М., Гергерт В. Я., Литвинов В. И. В кн.: Повышенная чувствительность замедленного типа и инфекционный процесс, «Медицина», М., 1974, 141.

2. Анджапаридзе О. Г. Вопросы вирусологии, 1, 29—34, 1970.
3. Ван Фюрт. Бюллетень ВОЗ, 46, 6, 170—176, 1973.
4. Вассали П., Мак-Класки Р. В. В кн.: Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность, «Медицина», М., 1975, 169—180.
5. Гогебашвили Н. В. В кн.: Иммунологическая реактивность организма при туберкулезе, «Сабчота Сакартвело», Тбилиси, 1975, 100.
6. Линг Н. Р. В кн.: Стимуляция лимфоцитов, «Мир», М., 1971, 64.
7. Лурия Е. А. В кн.: Кроветворения и лимфоидная ткань в культурах, «Медицина», М., 1972, 42.
8. Мовэт Г. В кн.: Воспаление, иммунитет и гиперчувствительность, «Мир», М., 1975, 183.
9. Петров Р. В. В кн.: Введение в неинфекционную иммунологию, «Медицина», М., 1968, 55, 135.
10. Петров Р. В. В кн.: Радиационная иммунология и трансплантация, «Медицина», М., 1970, 86.
11. Пузик В. И. В кн.: Иммуноморфология туберкулеза, «Медицина», М., 1966, 71.
12. Рабухин А. Е. Проблемы туберкулеза, 1, 42—45, 1941.
13. Тимофеевский А. Д., Беновленская С. В. Ж. биол. патол. и инфекц. бол., 4, 479—451, 1927.
14. Фриденштейн А. Я., Чертксов И. Л. В кн.: Клеточные основы иммунитета, «Медицина», М., 1969, 75.
15. Чахава О. В. В кн.: Гнотобиология, «Медицина», М., 1972, 54.
16. Шмелев Н. А., Авербах М. М. Проблемы туберкулеза, 5, 243—247, 1973.
17. Шебанов Ф. В. В кн.: Туберкулез, «Медицина», М., 1976, 43—45.
18. Florey R. General Pathology, London, Lloyd-Luke, 1970, 48—53.
19. Gordon H. A. Triangle, 7, 108—110, 1965.
20. Gowans J. L. Mc Gregor D. D. Progr. Allergol., 9, 1—13, 1965.
21. Harris H. Physiol. Rev., 34, 529—530, 1954.
22. Maximow A. A. Proc. Soc. Exp. Biol., 24, 570—575, 1926.
23. Pearmain G., Lycette R. R., Fitzgerald P. H. Lancet, 1, 637—638, 1963.
24. Schrek R. Am. Rev. Resp. Diseases, 87, 734—737, 1963.
25. Waksman B., Matoltsy M. J. Immunol., 81, 220—224, 1958.

გნოტობიონტ-ვირთავებს ფილტვის ქსოვილის კულტურის უჯრედების რეაქცია ტუბერკულოზის მიკობაქტერიებსა და ტუბერკულინზე

ბ. ოაფაშაძე, ვ. ბახუტაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილია BCG-თი სენსიბილიზებული გნოტობიონტ-ვირთავების ფილტვის ქსოვილის კულტურის უჯრედთა რეაქცია ტუბერკულოზის მიკობაქტერიებსა და ტუბერკულინზე.

გამოირკვა, რომ სენსიბილიზებულ გნოტობიონტ-ვირთავების ფილტვის ქსოვილის კულტურაში ტუბერკულინის ამ პათოგენური ტუბერკულოზის მიკობაქტერიების დამატება იწვევს დამახასიათებელ იმუნო-მორფოლოგიურ ცვლილებებს.

ტუბერკულინი იწვევს ლიმფოციტების პროლიფერაციასა და ინფილტრაციების წარმოქმნას, ხოლო პათოგენური მიკობაქტერიები იწვევენ მაკროფაგულ რეაქციას.

REACTION OF TISSUE CULTURE CELLS OF THE LUNG OF
GNOTOBIONTE-RATS TO *MYCOBACTERIA TUBERCULOSIS*
AND TUBERCULIN

N. M. OKUJAVA, V. I. BAKHUTASHVILI

State Medical Institute, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

Reaction of tissue culture cells of the lung of gnotobionte-rats to *Mycobacteria tuberculosis* and tuberculin administration was studied.

Addition of *M. tuberculosis* and tuberculin to the lung tissue culture of BCG-sensitized gnotobionte-rats was shown to induce some characteristic immunomorphological alterations. Tuberculin induces proliferation of lymphocytes and formation of infiltrations, while pathogenic *M. tuberculosis* produces macrophagal reaction.

УДК 612.017.1

ВИРУСОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ ИММУНОДЕПРЕССАНТА ЦИКЛОФОСФАМИДА НА ТЕЧЕНИЕ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕЛЫХ МЫШЕЙ

М. Г. Тохадзе, Б. М. Корсантия, В. И. Бахуташвили

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 12.10.1976

Циклофосфамид в больших дозах угнетал клеточный и гуморальный иммунитет, вызывая усиление репродукции вируса гриппа в легких мышей, высокую смертность и подавление продукции интерферона и антител. Этот препарат, введенный мышам в малых дозах, вызывал более активную продукцию интерферона и ослабление гриппозной инфекции.

За последние годы происходит формирование особого раздела иммунологии — клинической иммунологии и, в частности, бурно развивающейся трансплантологии. Важнейшей проблемой трансплантологии является изучение взаимоотношений между трансплантатом и хозяином, причем известно, что организм хозяина активно препятствует приживлению чужеродного трансплантата. В основе этого явления лежат обычные иммунологические реакции организма, для подавления которых применяются различные иммунодепрессанты — ионизирующее излучение, неонатальная тимэктомия, спленэктомия, введение антилимфоцитарной сыворотки, некоторых гормонов, а также различных препаратов — циклофосфамида, азатиоприна и других. К сожалению, эти иммунодепрессанты, задерживая отторжение трансплантата, влияют также и на общий иммунитет хозяина, подавляя противоинфекционный (в частности, противовирусный) иммунитет. Поэтому тщательное изучение иммунологического статуса больного, получающего активную иммунодепрессивную терапию, приобретает в настоящее время все большее значение. Внимание вирусологов привлекает изучение течения вирусной инфекции, репродукции вирусов, формирования антител и иммуноглобулинов, продукции интерферона на фоне иммунодепрессии. Целью настоящего исследования являлось изучение некоторых аспектов течения гриппозной инфекции у белых мышей, получавших циклофосфамид (ЦФА) — иммунодепрессант, широко применяемый в онкологии и трансплантологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

В работе использованы беспородные белые мыши весом 17—20 г. ЦФА вводили мышам внутрибрюшинно (по 20 мышей в группе) из расчета 10 или 100 мг на кг веса. Одновременно и через 1, 3, 5 и 8 суток после этого мышам однократно вводили вирус гриппа.

Мышей заражали интраназально (по 0,2 мл) вирусами гриппа АО (штамм PR8) или А1 (штамм 3711) в дозе 10^6 ЭИД₅₀/0,2 мл. Через определенные сроки в пробах сыворотки и 50%-ных суспензиях из от-

мытых от крови тканей легкого определяли содержание вируса гриппа титрованием проб в развивающихся 10—11-дневных куриных эмбрионах [3]. В сыворотке крови определяли также количество интерферона, титрование которого осуществляли на тканевой культуре мышинных фибробластов по подавлению цитопатического действия вируса везикулярного стоматита [2]. Антитела в сыворотке крови определяли микрометодом на аппарате Такачи [3].

Параллельно в зараженных группах (по 15 мышей) изучали смертность животных от гриппозной инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Вирус гриппа типа АО является высокопатогенным для белых мышей, не стимулирует продукцию интерферона [4] и при интраназальном введении вызывает поголовную гибель животных на 7—8-е сутки после заражения. Поэтому влияние ЦФА на эту инфекцию мы учитывали по показателям репродукции вируса в легких, виремии и по срокам гибели мышей.

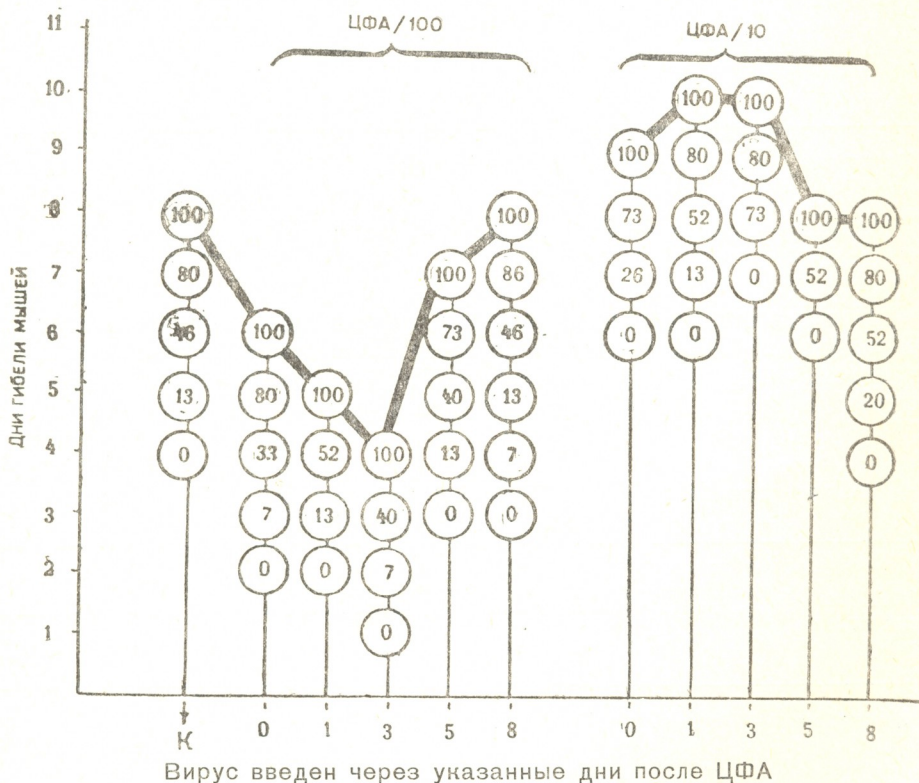


Рис. Влияние различных доз ЦФА на летальную гриппозную инфекцию у мышей. В кружочках—суммарная летальность, % (в группах по 15 мышей)

Предварительные наблюдения показали, что использованные дозы ЦФА не вызывали гибели мышей. Одновременное введение ЦФА в дозе 100 мг (ЦФА/100) и вируса гриппа типа АО приводило к поголовной гибели мышей на 6-е сутки, а при увеличении интервала между введением ЦФА и вирусом до 3-х суток гибель мышей наступала на 3—4-е сутки (рис.). В этой группе животных наблюдались значительная ви-

ремия и репродукция вируса в легких (табл. 1). Дальнейшее увеличение интервала между введением ЦФА и вируса до 5 суток приводило к некоторому уравниванию этих показателей с контролем; при 8-дневном интервале разницы с контролем отмечено не было.

Таблица 1
Репродукция вируса гриппа АО в легких и виремия (в lg ЭИД₅₀/0,2 мл) у мышей после введения ЦФА

ЦФА вводили в дозе	Вирус вводили через указанные дни после ЦФА	Содержание вируса* в указанные дни			
		1	3	5	8
100 мг	0	7/2	9/3	9/4	—
	1	7/2	9/4	9/4	—
	3	7/2	8/2	7/2	—
	5	6/2	6/2	6/2	4/1
	8	5/1	6/1	6/2	5/1
10 мг	0	2/0	4/0	4/1	2/1
	1	2/1	3/1	5/1	3/1
	3	3/1	5/1	5/2	4/2
	5	5/1	6/2	6/2	5/2
	8	4/2	6/2	6/2	4/2
Контроль		5/1	6/2	6/2	4/2

*Числитель—вирус в легких, знаменатель—(здесь и в табл. 2) в сыворотке.

При заражении мышей вирусом гриппа типа АО после введения им малых доз ЦФА (10 мг на кг веса) было отмечено, что показатели виремии и репродукции вируса в легких (в первые 3 суток после введения препарата) в 10—100 раз ниже, чем у контрольных мышей

Таблица 2
Репродукция вируса гриппа АГ в легких и виремия (в lg ЭИД₅₀/0,2 мл) у мышей после введения ЦФА

ЦФА вводили в дозе	Вирус вводили через указанные дни после ЦФА	Содержание вируса в указанные дни					
		1	3	5	7	10	13
100 мг	0	4/0	7/2	8/3	8/3	6/3	4/2
	1	5/2	7/2	9/4	9/4	6/2	2/1
	3	5/2	9/4	8/4	8/2	4/1	2/1
	5	4/0	7/2	7/2	6/2	2/1	0/0
	8	3/0	5/1	6/2	6/2	2/1	0/0
10 мг	0	2/0	3/0	4/1	3/1	0/0	0/0
	1	1/0	2/0	2/0	1/0	0/0	0/0
	3	2/0	2/0	4/1	2/1	1/0	0/0
	5	2/0	3/1	5/1	4/1	1/0	0/0
	8	2/0	4/1	7/2	5/1	1/0	0/0
Контроль		3/1	5/1	7/2	5/1	2/0	0/0

(табл. 1). При таком интервале наблюдалось также удлинение сроков гибели мышей (рис.).

В противоположность вирусу гриппа типа АО, введенный мышам интраназально вирус гриппа типа АІ вызывал бессимптомную инфекцию, которая завершалась полным выздоровлением мышей на 11—13-е сутки. В этом случае, наряду с репродукцией вируса в легких и вирусемией, были изучены также показатели формирования в крови антител и интерферона.

Если интервал между введением ЦФА и вирусом не превышал 3-х суток, то ЦФА в дозе 100 мг вызывал значительное усиление гриппозной инфекции (табл. 2). Интересно отметить, что в этих группах была зарегистрирована гибель мышей (до 40%). В эти сроки у иммунодепрессированных мышей обнаружить антитела и интерферон не удалось. 5-дневный интервал между введением ЦФА/100 и вируса прекращал регистрацию гибели мышей, приводил к норме показатели репродукции вируса и восстанавливал способность мышей формировать интерферон. Антителообразование восстанавливалось лишь при 8-дневном интервале (табл. 3).

Таблица 3

Содержание интерферона и антител в сыворотке мышей, зараженных вирусом гриппа АІ после введения им ЦФА/10

Показатели	Вирус вводили через указанные дни после ЦФА	Активность интерферона и антител в ед/мл в указанные дни					
		1	3	5	7	10	13
Интерферона	0	16	64	128	128	8	0
	1	16	128	128	64	8	0
	3	16	128	128	32	4	0
	5	4	32	96	64	16	2
	8	4	16	128	32	32	4
Контроля интерферона		4	32	128	64	16	2
Антител	0	0	0	0	4	16	16
	1	0	0	0	4	16	64
	3	0	0	2	16	64	64
	5	0	0	4	32	128	128
	8	0	2	8	32	128	128
Контроля антител		0	2	8	64	128	128

Малая доза иммунодепрессанта ЦФА/10 в первые дни после введения увеличивала динамику интерферонообразования. Способность мышей формировать антитела к вирусу гриппа типа АІ при 0—3-дневном интервале между введением ЦФА и вирусом была в 3—4 раза ниже, чем у контрольных мышей (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В работе изучено влияние ЦФА на течение гриппозной инфекции у белых мышей. Этот препарат широко применяется в практике как иммунодепрессант и противоопухолевое средство. ЦФА эффективно задерживал отторжение пересаженной почки у пациентов [11]. Однако

у детей, получавших этот препарат, иногда наблюдалась летальная коревая инфекция [10]. Многие авторы отмечали в эксперименте и в клинике повышение чувствительности организма к различным вирусным инфекциям после получения ЦФА [7, 14], поэтому введение этого препарата в клинике должно проводиться с учетом реальной возможности вирусного инфицирования «иммуноослабленного» организма.

Механизм действия ЦФА еще недостаточно выяснен. Известно, что в определенных концентрациях ЦФА, не вызывая цитостатического эффекта, может резко ослаблять иммунную реакцию, препятствуя проявлению кооперативной способности Т и В клеток [1]. ЦФА в больших дозах способен подавлять иммунный ответ организма, а в малых количествах оказывать некоторый стимулирующий эффект [12, 6]. На модели гриппозной инфекции нами были получены аналогичные результаты. Следует отметить, что иммунодепрессивное (ЦФА/100) и стимулирующее (ЦФА/10) действие препарата сохранялось на протяжении 5—7 суток, что особенно отчетливо видно при одновременном введении ЦФА и вируса. Большая доза вызывала резкое усиление репродукции вируса гриппа в легких мышей и связанную с этим вирусемию. Иммунодепрессия выражалась также в более быстрой гибели мышей от вируса гриппа типа АО. Массивные дозы ЦФА ингибировали и клеточный и гуморальный иммунитет, задерживая формирование интерферона и антител после заражения мышей вирусом гриппа типа А1. Подавление одних из главных факторов противовирусного иммунитета приводило к тому, что апатогенный для белых мышей вирус гриппа типа А1/3711 вызывал гибель животных, что никогда не наблюдалось среди контрольных мышей.

При введении малых доз ЦФА была замечена явная стимуляция организма, выражающаяся в снижении интенсивности размножения вируса в легких и удлинении сроков гибели животных от летальной гриппозной инфекции. Использование в наших исследованиях малых доз ЦФА подтвердило данные Вортингтона и сотр. [15] и Форнера и сотр. [6] о том, что ЦФА в большей мере действует угнетающе на гуморальный иммунитет (антитела), чем на клеточный (интерферон). ЦФА/10 незначительно усиливал способность мышей формировать интерферон и угнетал в течение 5—7 суток процесс антителообразования. Наши исследования подтверждают данные Робинсона и сотр. [9], получивших резкое снижение сывороточных антител и усиление инфекции, вызванной вирусом Сендай у иммунодепрессированных мышей, данные Залаты и сотр. [13], заражавших белых мышей вирусом энцефаломиокардита, данные Вортингтона и сотр. [15] с вирусом вакцины на мышях, Жилдена и сотр. [8] с лимфоцитарным хориоменингитом на мышях, Давид-Веста и сотр. [5] с вирусом Конго на кроликах.

Таким образом, анализ проведенных исследований показал, что иммунодепрессант ЦФА в больших дозах вызывал активацию гриппозной инфекции у белых мышей, подавление продукции интерферона и антител, а также высокую летальность животных от апатогенного для белых мышей вируса гриппа типа А1/3711. Малые дозы ЦФА уменьшали интенсивность репродукции вируса гриппа в легких мышей и усиливали интерферонообразование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горохов А. А., Чередеев А. И. ЖМЭИ, 12, 74—75, 1973.
2. Корсаунт Б. М., Бахуташвили В. И., Смородинцев А. А. Акта виро-
логия, 18, 217—222, 1974.

3. Леннет Э., Шмидт Н. В кн.: Лабораторная диагностика вирусных и рикетсиозных заболеваний, «Медицина», М., 1974, 338—344.
4. Смородицнев А. А., Гвоздилова Д. А. В кн.: Интерферон, Медгиз, Л., 1970, 98—101.
5. David-West S., Osunkoya B., Sagoe A. Arch. ges. virusforsch., 38, 267—270, 1972.
6. Fournier F., Cerutti I., Chany C. ISM, USA, I—AI25, 4, 1975.
7. Fulginetti V., Kemple C., Sieber O. Birth Defects Orig. Artic. Ser., 4, 129—136, 1968.
8. Gilden D., Cole C., Nathanson N. Fed. Proc., 30, 353—357, 1971.
9. Robinson T., Cureton R., Heath R. J. Med. Microbiol., 2, 137—141, 1969.
10. Scheinman J., Stampler G. J. Pediatr., 74, 117—123, 1969.
11. Starzl T., Halgriason C., Penn I. Lancet, 2, 70—71, 1971.
12. Szalaty H., Golubska B., Skurska Z. In: Interferon and Interferon Inducers. Reg. conference, Budapest, 1974, 229—236.
13. Szalaty H., Golubska B., Skurska Z. ISM, USA, I—A20, 2, 1974.
14. Valentine F., Lawrence H. Adv. Intern. Med., 17, 51—53, 1971.
15. Worthington M., Rabson A., Baron S. J. Exp. Med., 136, 277—288, 1972.

ბრიპის ინფექციაზე იმუნოდეპრესანტ ციკლოფოსფამიდის მოქმედება
თეთრ თაგვებში

მ. თოხაძე, ბ. კორსანტია, ვ. ბახუტაშვილი

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

პრეპარატ ციკლოფოსფამიდის დიდი დოზები თრგუნავს უჭრედულ და ჰუმორულ იმუნიტეტს. ამით თავვის ფილტვებში იწვევს გრიპის ვირუსის რეპროდუქციის გაძლიერებას, ზრდის ცხოველის სიკვდილიანობას და თრგუნავს ინტერფერონისა და ანტისხეულების პროდუქციას. ამ პრეპარატის თავვის ორგანიზმში მცირე დოზით შეყვანა იწვევს, პირიქით, ინტერფერონის უფრო აქტიურ პროდუქციას და გრიპის ინფექციის შესუსტებას.

THE EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMIDE ON INFLUENZA VIRUS INFECTION IN MICE

M. G. TOKHADZE, B. M. KORSANTIYA, V. I. BAKHUTASHVILI

State Medical Institute, Tbilisi, USSR

Summary

Administration of cyclophosphamide, in the amounts sufficient to suppress humoral and cellular immunity, markedly potentiated primary influenza virus infection in mice. Cyclophosphamide-treated mice did not form interferon and neutralizing antibody to influenza virus, and had a prolonged and more severe viremia than nonimmuno-suppressed control mice. Low doses of this drug inhibited virus replication and at the same time stimulated interferon production.

УДК 612.821; 612.014.45; 612.014.481.1

РАДИОБИОЛОГИЯ

ИЗМЕНЕНИЯ ПОВЕДЕНЧЕСКИХ И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ СТИМУЛЯЦИЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОГО СЕРОГО ВЕЩЕСТВА У КОШЕК ПРИ СОВМЕСТНОМ ДЕЙСТВИИ ВИБРАЦИИ И РАДИАЦИИ

К. Ш. Надарейшвили, О. С. Бакрадзе, Р. Н. Кордзадзе

Институт физиологии им. И. С. Берташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 21.7.1976

Исследованы изменения поведенческих реакций, а также изменения корковой и гиппокампальной ритмики при эмоциональных реакциях, вызванных электрическим раздражением центрального серого вещества (ЦСВ) до и на разных этапах после комбинированного действия радиации (тотальное облучение в дозе 800 Р) и вибрации (50 Гц, 1,2 мм, в течение 1 часа).

Показано, что в поведенческих реакциях, вызванных электрической стимуляцией ЦСВ после комбинированного действия вибрации и радиации при указанных выше условиях, значительных изменений не наблюдается. Частотный анализ биоэлектрической активности соматосенсорной коры (ССК) и дорсального гиппокампа (ДГ) показывает значительные изменения как фоновой активности, так и реактивности по критерию изменения, которые проявляются сразу после комбинированного воздействия. Сделано заключение, что при комбинированном действии радиации и вибрации изменения фоновой ЭЭГ, а также реактивности в отношении эмоциогенного воздействия из ЦСВ и сроков восстановления исходной ритмики главным образом определяются вибрационным фактором.

Механизм биологического действия радиации и вибрации в отдельности, совместно и в сочетании с различными другими экстремальными факторами давно привлекает внимание исследователей.

В различных сферах трудовой деятельности человека — в наземных условиях, в космическом полете или гидронавтике, характер проявления реакций организма, а также последствия комбинированного воздействия различных внешних факторов имеют свои специфические особенности, механизмы которых не могут быть раскрыты без аналитического исследования физиологических и патофизиологических сдвигов при минимальном числе воздействующих факторов. В этом смысле радиация и вибрация представляют особый интерес, а моделирование их комбинированного действия на животных в наземных условиях является одним из основных путей отработки научно обоснованных гигиенических норм, комплекса лечебно-профилактических мероприятий и критериев надежной реабилитации.

Результаты исследований этих вопросов применительно к различным условиям обобщены в работах [4, 12, 11, 1, 6]. Во всех описанных в литературе случаях лучевой эффект под влиянием вибрации ослаблялся либо в ранние сроки после воздействия, либо (у части животных) на

протяжении всего эксперимента [6]. Иногда эффект облучения при комбинированном воздействии становился неразличимым. Такое влияние вибрации рассматривают как радиозащитный эффект [5]. Заслуживает внимания мнение авторов, считающих, что в радиозащитном эффекте вибрации существенную роль играет гипоксия гипоталамуса, усиливающая активность системы гипофиз — кора надпочечников [2, 12].

В литературе практически нет сведений об изменениях в эмоциональной сфере при комбинированном воздействии радиации и вибрации. Между тем сведения о роли гипоталамической области и нейроэндокринных механизмов в реализации патологических, репаративных или компенсаторных сдвигов при комбинированном поражении [2, 11] позволяли предположить, что исследования реактивности эмоциогенных структур (при их прямой электрической стимуляции) способствовали бы выявлению поведенческих и электрографических коррелянтов, специфичных для каждого из действующих факторов [8, 7, 9].

Учитывая изложенное, мы задались целью в различных условиях эксперимента изучить динамику изменений расстройств в эмоциональной сфере после комбинированного воздействия радиации и вибрации. В качестве критерия для выявления изменений была избрана поведенческая и электрографическая реактивность коры и гиппокампа в ответ на прямую электрическую стимуляцию различных эмоциогенных структур в условиях свободного поведения кошек с хронически вживленными электродами. В аналогичных условиях нами ранее были изучены сдвиги при воздействии радиационного [7] и вибрационного [8] факторов, что позволяет провести сравнение и оценить значение каждого из них при комбинированном воздействии.

МЕТОДИКА

Опыты проводились в хронических условиях на половозрелых кошках весом от 2,5 до 4,5 кг. Предварительно животным биполярно вживлялись в подкорковые структуры константановые электроды диаметром 150—200 мк с фабричной изоляцией и униполярно — серебряные шариковые электроды для регистрации корковых потенциалов. Выводы электродов соединялись с многоконтактными разъемами, фиксированными на черепе. Электроды вводили по атласу Джаспера и Аймонэ-Марсана [13]. После гибели животного проводили гистологический контроль для определения местонахождения кончиков вживленных электродов. Манипуляции с животными проводились не раньше 4—5-го дня после операции. За 2—3 дня до комбинированного воздействия регистрировали фоновую и вызванную биоэлектрическую активность по программе будущего эксперимента. Эти данные, наряду с записями, произведенными непосредственно перед комбинированным воздействием, служили контролем для сравнения с изменениями, происходящими после воздействия экстремальных факторов.

Регистрация физиологических процессов производилась на 8-канальном электроэнцефалографе, интеграторе и анализаторе венгерского производства (фирма «Орион»).

Кроме электрофизиологических тестов для изучения изменений в эмоциональной сфере применяли кинодокументирование ответных реакций на электрическую стимуляцию эмоциональных структур. Раздражение производили при помощи электронного стимулятора ЭСЛ-2 через разделительный трансформатор. Интенсивность электрической стимуляции эмоциогенных структур подбирали индивидуально по уровню пороговой реакции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении поведенческих и электроэнцефалографических изменений в условиях комбинированного воздействия радиации и вибрации были использованы тесты параллельного изучения корковой и гиппокампальной ритмики. Наиболее стабильные результаты были получены в условиях одновременного воздействия радиации в дозе 800 P и вибрации при указанных выше воздействиях в течение 1 часа. Опыты показали, что при комбинированном воздействии вибрации и радиации поведенческие реакции, вызванные надпороговой электрической стимуляцией ЦСВ, не претерпевают каких-либо заметных изменений. Так как «эмоциональность» поведенческих реакций трудно поддается количественному описанию, в качестве критерия количественной оценки были выбраны изменения биоэлектрических ритмов ССК и ДГ в условиях порогового поведенческого проявления эмоциональной

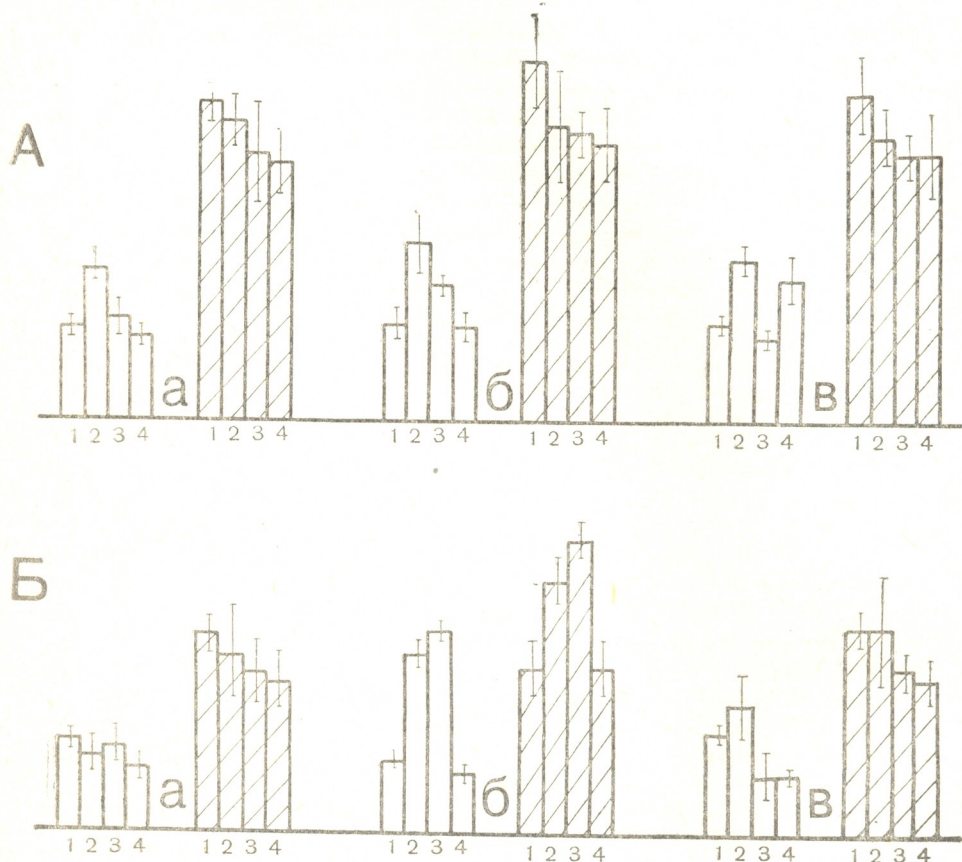


Рис. 1. Изменения СА (светлые столбды) и УА (заштрихованные столбцы) дельта ритма электрокортикограммы (А) и электрогиппокампограммы (Б) в средней по группе опытов до комбинированного воздействия вибрации и радиации (1), сразу после него (2), через 3 дня (3) и на 5-й день (4), включая фоновые показатели (а—до стимуляции ЦСВ) и результаты, полученные в течение 1-й (б) и 5-й (в) мин после стимуляции ЦСВ

реакции, вызванной стимуляцией ЦСВ. Результаты масштабной обработки данных частотного анализа и интегрирования электрической активности ССК (ЭКоГ) и ДГ (ЭКоГ) были получены в виде

большого количества таблиц и кореллограмм. Однако для наглядности эти данные представлены в виде графиков выборочных данных дельта-, тета- и альфа-составляющих ЭКОГ и ЭГКГ на четырех основных этапах наблюдения до и после комбинированного воздействия: до (1), сразу после комбинированного воздействия (2), на 3-й (3) и 5-й день (4). Для выбранной дозы тотального облучения (800 P) по клиническим и гематологическим данным эти сроки соответствовали периоду первичных реакций и концу скрытого периода лучевой болезни. Результаты более поздних наблюдений получились менее однородными, видимо, из-за различных вторичных сдвигов, и в связи с трудностью их однозначной интерпретации в настоящей статье не рассматриваются. Значения средней (СА) и удельной (УА) активностей для различных ритмов на графиках даны в виде нормированных относительных значений в данном масштабе. Доверительные интервалы соответствуют 95%-ному уровню вероятности.

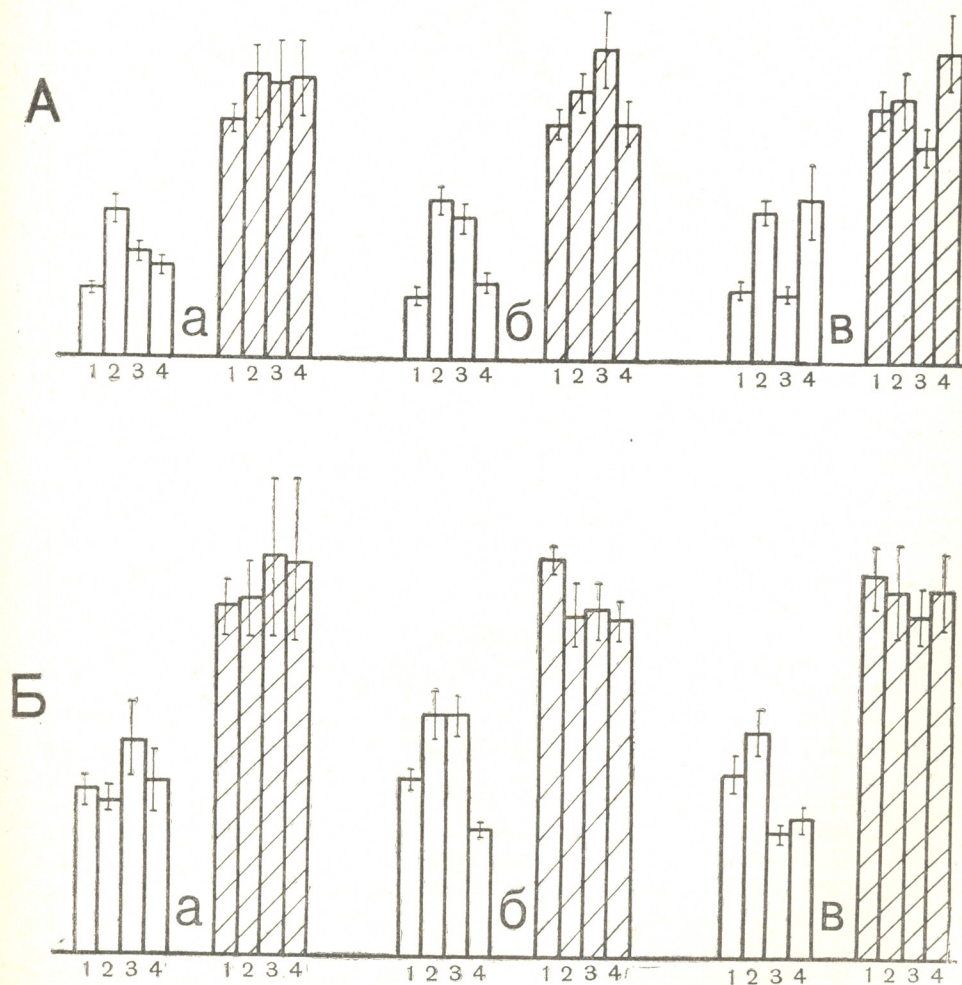


Рис. 2. Описание те же, что и на рис. 1, но для тета-ритма

В отличие от поведенческих реакций, электроэнцефалографические данные позволили выявить отчетливые изменения фоновой и вызванной активностей.

На рис. 1—3 представлены обобщенные данные об изменении СД (светлые столбцы) и УА (заштрихованные столбцы) дельта-, тета- и альфа-активности ССК (А) и ДГ (Б) в группе опытов по стимуляции ЦСВ до и на разных этапах после комбинированного воздействия.

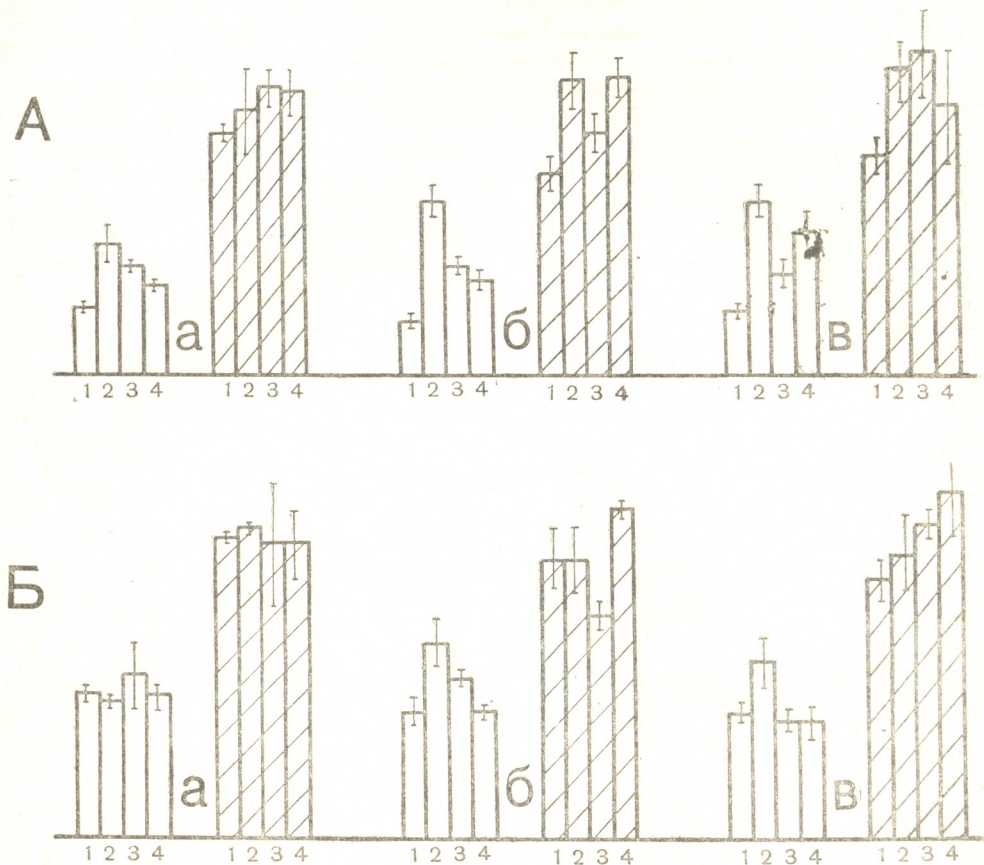


Рис. 3. Описание те же, что и на рис. 1, но для альфа-ритма

Комплексное воздействие в течение того же дня вызывает увеличение СДА* в коре (рис. 1А). Однако в дальнейшем (на 3-й и 5-й день) СДА колеблется в пределах исходных величин для данной группы животных. По УДА* изменения на всех этапах наблюдения (1-й, 3-й и 5-й день) не являются статистически достоверными ($P < 0,1$), хотя явно выражена тенденция к ее понижению, а на 5-й день эффект достигает статистически достоверного изменения ($P < 0,05$) по сравнению с контролем. Электрическая стимуляция ЦСВ у интактных кошек не вызывает каких-либо заметных изменений как на 1-й, так и на 5-й *мин.* Однако в течение 1-го дня после комбинированного воздействия электрическое раздражение структуры при тех же условиях вызывает увеличение СДА коры почти вдвое ($P < 0,01$). Подобная высокая реактивность на 1-й *мин.* после стимуляции ЦСВ сохраняется до 3-го дня после комбинированного воздействия. Лишь к 5-му дню эффект возвращается к нормальному уровню. Обращает внимание тот факт, что на 5-й *мин.* после стимуляции ЦСВ отмечается вторая волна увеличения СДА коры. Удельная дельта-активность в этих опытах не претерпевает замет-

* СДА и УДА — средняя и удельная дельта-активности.

ных изменений, хотя на всех этапах имеет одинаковую направленность в сторону снижения УА.

В отличие от коры в гиппокампе происходят более достоверные изменения ($P > 0,05$) как по СДА, так и по УДА. Здесь до стимуляции ЦСВ (после комплексного воздействия) СДА и УДА изменяются почти одинаково с изменениями, происходящими с СДА и УДА коры. Но уже на 1-й *мин* после раздражения ЦСВ и после комплексного воздействия СДА и УДА резко увеличиваются в течение первых 3-х дней и лишь к 5-му дню они также синхронно возвращаются к контрольному уровню. На 5-й *мин* изменения, происходящие в СДА и УДА гиппокампа, схожи с изменениями СДА и УДА в коре, но в гиппокампе не наблюдается второй пик увеличения СДА, наоборот, на 3-й и 5-й день СДА гиппокампа статистически меньше контрольного уровня.

На рис. 2А показаны изменения СТА и УТА* коры. Изменения по СТА здесь полностью совпадают с изменениями СДА коры. В отличие от УДА, где изменения носили едионаправленный характер, в УТА коры этого не наблюдается, хотя здесь более выражено направление к увеличению УТА, особенно на 1-й и 5-й *мин* и это увеличение носит статистически достоверный характер.

Изменения, происходящие до стимуляции ЦСВ в гиппокампе (рис. 2, Б), схожи с изменениями СТА и УТА коры, хотя здесь не наблюдается достоверного ($P < 0,1$) увеличения СТА после комплексного воздействия. Изменения СТА гиппокампа отличаются от СТА коры тем, что на 5-й день в первом случае наблюдается статистически достоверное уменьшение ($P < 0,05$) по сравнению с контролем, а во втором — уровень СТА статистически ($P < 0,05$) выше контрольного. УТА статистически уменьшается в гиппокампе сразу после комплексного воздействия, в то время как УТА коры на 1-й *мин*, как было сказано выше, сперва достоверно увеличивается, а на 5-й день доходит до контрольного уровня. На 5-й *мин* СТА гиппокампа в отличие от СТА коры сперва увеличивается ($P < 0,05$), а затем значительно ($P < 0,05$) уменьшается по сравнению с контролем. Все эти изменения носят статистически достоверный характер. УТА изменяется незначительно.

Изменения САА коры (рис. 3, А) схожи с изменениями СДА и СТА коры. Изменения УАА характерны и для УТА**. Процессы, происходящие в гиппокампе (рис. 3Б), сходны с таковыми в коре. Исключение составляют СТА гиппокампа на 5-й *мин* (где на 5-й день не наблюдается второй пик увеличения) и УТА, имеющая тенденцию к увеличению на 5-й *мин*.

Качественный и количественный анализ поведенческих и электрографических изменений характера реакции на электрическую стимуляцию эмоциогенных структур животных, подвергнутых комбинированному воздействию радиации и вибрации, показал, что резких патологических изменений не наблюдается. Более того, при воздействии радиации [7] в течение первых дней пострадиационного наблюдения отчетливо выявлялись расстройства гиппокампальной ритмики как до, так и в течение первых 5-ти *мин* после электрической стимуляции эмоциогенных структур. Добавление вибрационного фактора снимает этот эффект в течение исследуемого периода. В какой-то мере это согласуется с данными литературы об облегчении лучевого поражения при одновременном воздействии вибрационного фактора.

* Средняя и удельная тета-активности.

** Средняя и удельная альфа-активности.



В наших опытах, после одновременного воздействия радиации, вибрации, динамика изменений фоновой, корковой и гиппокампальной ритмики, а также характер их изменений при электрической стимуляции эмсциогенных структур в период исследования главным образом определяется вибрационным фактором [3].

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленский В. Н., Васильев В. С., Петровни М. Г. В кн.: *Авиационная и космическая медицина*, «Наука», М., 1969, 57—72.
2. Давыдов Б. И., Антипов В. В., Коннова Н. И., Саксонов П. П. *Космические исследования*, 3, 5, 789—795, 1965.
3. Кордзадзе Р. Н. *Изв. АН ГССР, сер. биол.*, 3, 2, 125—132, 1977.
4. Лившиц Н. Н. В кн.: *Влияние ионизирующих излучений и динамических факторов на функции ЦНС*, «Наука», М., 1964, 5—32.
5. Лившиц Н. Н. В кн.: *Функции ЦНС при комбинированном действии стресс-факторов*, «Наука», М., 1973, 5—9.
6. Лившиц Н. Н., Апанасенко З. И., Климовицкий В. Я., Королевский А. П., Кузнецова М. А., Лукьянова Л. Д., Мейзеров Е. С. *Успехи совр. биол.*, 67, 2, 256—271, 1969.
7. Надарейшвили К. Ш., Бакрадзе О. С., Кордзадзе Р. Н. *Изв. АН ГССР, сер. биол.*, 2, 4, 359—367, 1976.
8. Надарейшвили К. Ш., Киквадзе Н. Н. В сб.: *Вопросы биологической и медицинской техники*, «Мецниереба», Тбилиси, 1, 1972, 101—110.
9. Надарейшвили К. Ш., Киквадзе Н. Н., Васадзе Г. Ш., Кутателадзе М. Г., Кахиани Э. Д., Сандодзе В. Я. В сб.: *Вопросы биологической и медицинской техники*, «Мецниереба», Тбилиси, 1, 1972, 173—204.
10. Раевская С. А., Григорьев Ю. Г. В сб.: *Биологическое действие протонов высоких энергий*, «Атомиздат», М., 1967, 71—85.
11. Саксонов П. П., Антипов В. В., Давыдов Б. И. *Очерки космической биологии*, «Наука», М., 1968, 128—133.
12. Франк Г. Н., Лившиц Н. Н., Арсеньева М., Апанасенко З. И., Беляева А. А., Головкина А. В., Климовский В. Я., Кузнецова А. М., Лукьянова Л. Д., Мейзеров Е. С. *Изв. АН СССР, сер. биол.*, 5, 625—637, 1966.
13. Jasper H. X., Ajmone-Marsan C. *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat*. The Nat. Res. Council of Canada, Ottawa, 1954.

ცენტრალური რუხი ნივთიერების ელექტრული გალიზიანებით გამოწვეული ქცევითი და ელექტროფიზიოლოგიური რეაქციის ცვალებადობა კატებში რადიაციისა და ვიბრაციის ერთდროული მოქმედების დროს

კ. ნადარეიშვილი, მ. ბაქრაძე, რ. კორძაძე

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერტიშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შეისწავლება ცენტრალური რუხი ნივთიერების ელექტრული გალიზიანებით გამოწვეული ქცევითი რეაქციებისა და ქერქული და ჰიპოკამპის ელექტრული აქტივობის ცვალებადობა ემოციური რეაქციების დროს მაიონიზებელი გამოსხივებისა (800 რ) და ვიბრაციის (50 ჰც, რხევის ამპლიტუდა — 1,2 მმ

ერთი საათის განმავლობაში) მოქმედებამდე და მათი ერთდროული მოქმედების სხვადასხვა პერიოდში.

მიღებული მონაცემების ანალიზით დავასკვნით, რომ დასხივებისა და ვიბრაციის ერთდროული მოქმედების შედეგად ფონური ემბ-ს ცვალებადობაც და ცენტრალური რუხი ნივთიერების გაღიზიანებით მიღებული ქცევითი რეაქციებისა, თავის ტვინის ქერქისა და ელექტრული აქტივობის ცვლილებებიც ძირითადად ვიბრაციის ფაქტორით არის პირობადებული.

CHANGES IN THE BEHAVIORAL AND ELECTROPHYSIOLOGICAL REACTIONS BY ELECTRICAL STIMULATION OF THE CENTRAL GREY DURING SIMULTANEOUS ACTION OF VIBRATION AND X-RADIATION IN CATS

K. Sh. NADAREISHVILI, O. S. BAKRADZE, R. N. KORDZADZE

I. S. Beritashvili Institute of Physiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

Summary

Changes in the behavioral reactions, cortical and hippocampal rhythmicity during emotional responses provoked by electrical stimulation of the Central grey were studied before and in different stages of concomitant action of X-radiation (800 R) and vibration (50 Hz, 1,2 mm, 60 min).

It is concluded that variations of EEG background activity as well as the changes in the behavioral reactions, cortical and hippocampal rhythms induced by electrical stimulation of the central grey during concomitant actions of X-radiation and vibration are accounted for mainly by a vibration factor.

УДК 576.312.8

БИОФИЗИКА

ХАРАКТЕРИСТИКА НОРМАЛЬНОГО И ПАТОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЙ ВОЗБУДИМЫХ МЕМБРАН МЫШЦЫ СЕРДЦА ПО ДАННЫМ ФИКСАЦИИ ПОТЕНЦИАЛА

В. И. Поротиков, Т. В. Гоголадзе, А. К. Филиппов, И. А. Юрвичус, И. Л. Романика

*Научно-исследовательский институт по биологическим испытаниям химических соединений ММП СССР, Купавна,
Институт биологической физики АН СССР, Пуцино-на-Оке,
Тбилисский государственный медицинский институт, ЦНИЛ*

Поступила в редакцию 9.9.1976

Методом двойного сахарозного мостика изучались трабекулы предсердия эмбриона цыпленка и лягушки. Исследовалось действие ацетилхолина, адреналина, аконитина и длинных поляризующих импульсов внешнего тока.

Регистрировалась повторная активность, продленные потенциалы действия и устойчивая деполяризация под действием деполяризующего внешнего тока; спонтанная активность, быстрая деполяризация и блок возбуждения при аконитине; уменьшение тока реобазы и продление потенциалов действия при адреналине; укорочение потенциалов действия при ацетилхолине. Параллельно методом фиксации потенциала регистрировались ионные токи.

Показано, что по форме вольт-амперной кривой установившихся значений выходящего тока $I_{ss}(E)$, пользуясь методом фазового портрета, можно предсказать все наблюдавшиеся явления.

Изменение функционального состояния сердца при различных нарушениях, например таких аритмиях, как трепетание или фибрилляция, характеризуется изменением совокупности электрофизиологических параметров мембраны [7, 9, 13]. В число этих параметров входят величины потенциала покоя и амплитуды потенциала действия (ПД), пороги по току и напряжению, рефрактерность и аккомодация, мембранная чувствительность, скорость деполяризации и реполяризации, появление продленных ПД, повторная активность и т. д.

Знание этих параметров и особенно возможность регистрировать эти параметры одновременно необходимы при изучении механизма возникновения патологических состояний сердца и при разработке методов направленного поиска лекарственных веществ.

Ранее [2, 8] был предложен метод, который позволяет по данным фиксации потенциала графически, без счета на ЭВМ, получать одновременно совокупность электрофизиологических параметров мембраны и интерпретировать их в терминах изменений ионных токов. Экспериментальная и теоретическая проверки применимости метода для оценки

ряда электрофизиологических параметров уже выполнялись [1, 4]. Настоящее сообщение является продолжением этой работы. Здесь рассматриваются связь между формой вольт-амперной кривой установившихся значений выходящего тока I_{ss} (E) и электрофизиологическими свойствами мембраны, а также возможность моделирования свойств мембраны по данным фиксации потенциала.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вольт-амперные кривые для токов, снятых при фиксации потенциала на трабекулах предсердия эмбриона цыпленка (Ц) и предсердия лягушки (Л), отличаются между собой в первую очередь формой кривой

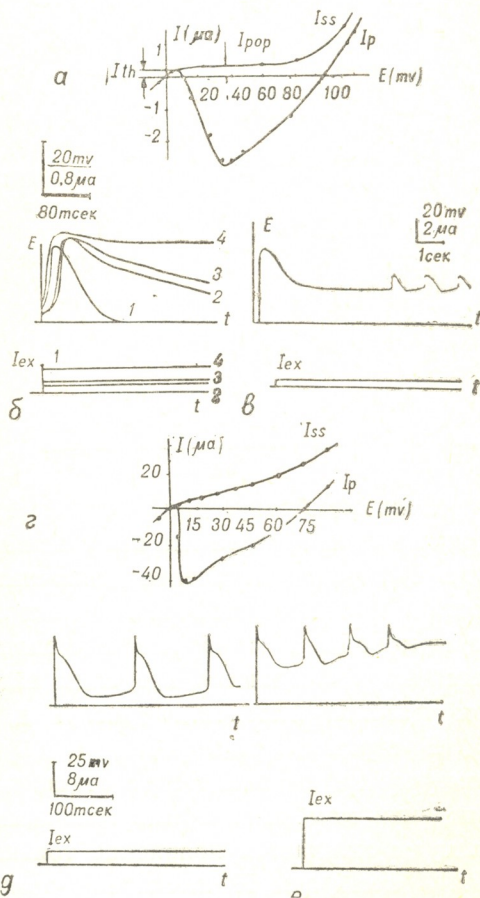
Рис. 1. Электрофизиологическая активность мембраны при раздражении постоянным током (I_{ex}) в зависимости от формы I_{ss} :

а—вольт-амперные кривые для пиковой— I_p и установившейся— I_{ss} компонент полного мембранного тока трабекулы и предсердия лягушки, I_{th} —порог по току, I_{pop} —величина I_{ss} при максимальном значении I_p , I —мембранный ток, E —мембранный потенциал;

б—и в—мембранный потенциал трабекул предсердия лягушки при раздражении постоянным током различной амплитуды и длительности, I_{ex} —амплитуда раздражающего тока, t —время;

г—вольт-амперные кривые трабекулы предсердия цыпленка;

д—и е—мембранный потенциал трабекулы предсердия цыпленка при раздражении постоянным током различной амплитуды



для I_{ss} (E) (рис. 1, а, г). Если у Ц I_{ss} почти линейно возрастает с увеличением потенциала мембраны в области потенциалов, расположенных правее потенциала покоя (E_r), то у Л I_{ss} выходит на плато, так что кривая I_{ss} (E) идет почти параллельно оси E (до $E=70mv$). Форма кривой I_{ss} (E) определяет такие электрофизиологические свойства мембраны, как появление продленных потенциалов действия или повторной активности при возбуждении мембраны прямоугольными импульсами тока или в присутствии ряда веществ.

Обращение $I_{ss}(E)$ в нуль при данной величине E определяет положение особой точки на оси потенциалов [8]. В зависимости от того, расположена эта точка в области потенциалов АВ, ВС или CD (рис. 2, а, г), будет наблюдаться нормальная и повторная активности, устойчивая деполяризация или продленные потенциалы действия.

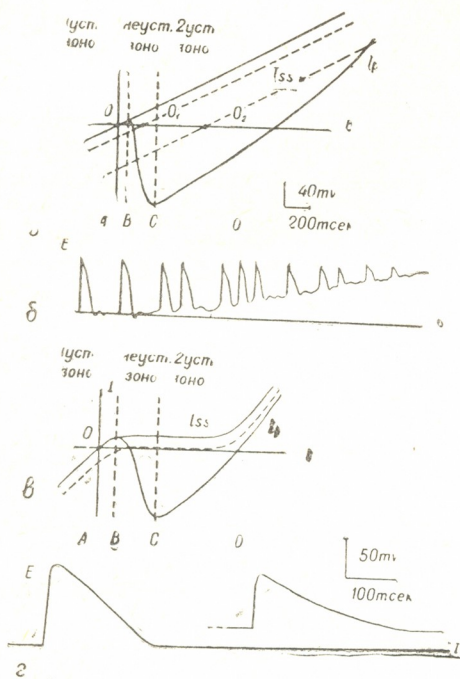


Рис. 2. Изменение I_{ss} и электрофизиологическая активность мембраны в присутствии аконитина (1 мг/л):

а—вольт-амперные кривые трабекулы предсердия цыпленка; Пунктирные линии— I_{ss} при действии аконитина, O , O_1 , O_2 —точки пересечения I_{ss} с осью E соответственно в первой устойчивой, в неустойчивой и во второй устойчивой зонах, АВ—первая устойчивая зона, ВС—неустойчивая зона, CD—вторая устойчивая зона;

б—повторная активность трабекулы предсердия цыпленка с постепенной деполяризацией и с переходом в новое устойчивое положение;

в—вольт-амперные кривые трабекулы предсердия лягушки в норме и под действием аконитина (пунктир);

г—мембранный потенциал трабекулы предсердия лягушки в норме и в присутствии аконитина (справа)

Если мембрану, для которой $I_{ss}(E)$ показана на рис. 1 г, возбуждать прямоугольными импульсами тока, то при возрастании амплитуды ожидается появление одиночных ответов, затем повторная активность и, наконец, устойчивая деполяризация на новом уровне потенциала мембраны. У мембраны Ц в соответствии с формой $I_{ss}(E)$ действительно наблюдаются все виды активности, предсказываемые анализом фазовой плоскости (рис. 1 д, е).

В случаях, когда форма $I_{ss}(E)$ изменена так, что на определенном участке выполняется соотношение $1 \text{ пор} \leq I_{th}$ (рис. 1а), при возбуждении мембраны прямоугольными импульсами тока различной амплитуды ожидается появление только продленных потенциалов действия. У мембраны Л, имеющей форму, подобную $I_{ss}(E)$, при возбуждении всегда появляются продленные потенциалы действия (рис. 1б), которые, однако, при соответствующей длительности возбуждающего импульса сменяются повторной активностью (рис. 1в). Появление повторной активности в данном случае обусловлено изменением формы $I_{ss}(E)$ при длительном возбуждении.

Скорость реполяризации потенциала действия, как следует из уравнения для изменения потенциала E , определяется кривой $I_{ss}(E)$. Уменьшение $I_{ss}(E)$ (рис. 2в) приводит к уменьшению скорости реполяризации и соответственно увеличению длительности потенциала дей-

ствия (рис. 2г). Увеличение $I_{ss}(E)$ имеет обратный эффект, как, например, при воздействии ацетилхолина (рис. 3б).

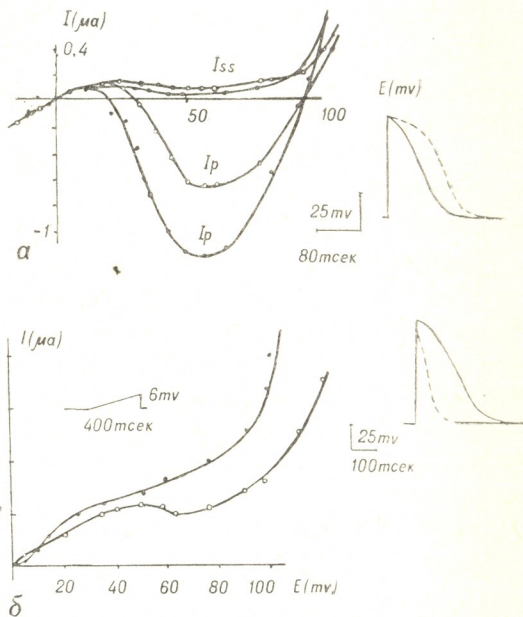
Изменение формы $I_{ss}(E)$ при воздействии различных веществ сказывается также на величине порога по току. При этом различные по механизму действия вещества, например адреналин (рис. 3а), индерал [3], аминазин, аконитин, способны уменьшать порог по току на локальном участке мембраны, что может привести к появлению подпороговой активности (рис. 2б).

Рис. 3. Вольт-амперные кривые трабекулы предсердия лягушки в норме (—○—○—) и под действием:

а— $5,5 \cdot 10^{-7}$ М адреналина (—●—●—);

б— 10^{-6} М ацетилхолина (—●—●—).

I_p —пиковый ток, I_{ss} —установившийся ток; Вольт-амперные кривые I_{ss} зарегистрированы методом фиксации потенциала при подаче пилообразного потенциала. В правой стороне рисунка показано влияние веществ на потенциал действия трабекулы предсердия лягушки (пунктир)



Метод фазового портрета, разработанный для графической оценки электрофизиологических характеристик мембраны по данным фиксации потенциала, позволяет моделировать различные состояния мембраны, что можно использовать при анализе действия веществ на мембраны.

Рассмотрим с этой целью вольт-амперные кривые Ц и Л (рис. 2). При симметричном сдвиге вольт-амперных кривых $I_p(E)$ и $I_{ss}(E)$ вниз, т. е. в область отрицательных величин тока, точка пересечения $I_{ss}(E)$ с осью потенциалов E постепенно перемещается вправо (рис. 2а). Известно [8], что эта точка пересечения $I_{ss}(E)$ с осью E характеризует положение особой точки (точки пересечения нуль-изоклин для быстрой и медленной переменных) на оси потенциалов мембраны.

Таким образом, симметричное смещение вниз вольт-амперных кривых $I_{ss}(E)$ и $I_p(E)$ (Ц) приведет к тому, что особая точка O будет постепенно перемещаться из одной зоны устойчивости в другую, переходя в промежутке зону неустойчивости. При этом, как мы уже указывали выше, мембрана должна постепенно деполяризоваться, затем появится подпороговая спонтанная активность, нормальная спонтанная активность, устойчивая деполяризация на новом уровне мембранного

потенциала. Совершенно иной характер изменений мембранной активности следует ожидать при аналогичном смещении вольт-амперных кривых Л (рис. 2 в, г). Поскольку у Л вольт-амперная кривая $I_{ss}(E)$ на большом участке потенциалов идет параллельно оси E — при симметричном смещении $I_{ss}(E)$ и $I_p(E)$ вниз, когда $I_{ss}(E) = 0$, нельзя указать местоположение особой точки на оси E . Однако, учитывая, что $I_{ss}(E)$ не абсолютно параллельна оси E и имеет тенденцию увеличиваться, можно предположить, что особая точка быстро перемещается из первой устойчивой зоны во вторую, проходя при этом зону повторной активности так быстро, что экспериментально ее очень трудно обнаружить, т. е. в подобных случаях деполяризация мембраны не сопровождается повторной активностью.

Иногда вольт-амперная кривая $I_{ss}(E)$ имеет вогнутость; в таких случаях появлению устойчивой деполяризации при возбуждении мембраны внешним импульсом предшествуют продленные потенциалы действия [5, 11].

Смещение вольт-амперных кривых $I_{ss}(E)$ и $I_p(E)$ наблюдается при воздействии аконитина — вещества, вызывающего появление аритмии сердца [12, 8, 9]. Известно также, что в одних случаях воздействие аконитина сопровождается деполяризацией, появлением подпороговой активности, спонтанной активности и устойчивой деполяризации с потерей возбудимости [10]. В других случаях аконитин сразу вызывает устойчивую деполяризацию и потерю возбудимости, а повторная активность появляется только в процессе отмывки аконитина нормальным физиологическим раствором [6].

Мы предполагаем, что различный эффект аконитина на электрофизиологические свойства мембран клеток сердца обусловлен различием проницаемости ионов этих мембран, что выражается в различных формах вольт-амперных кривых $I_{ss}(E)$. Действительно, в наших экспериментах по влиянию аконитина на электрофизиологические свойства мембран клеток Ц и Л обнаружено отличие двух типов мембран, согласующееся с модельными представлениями, развитыми выше (рис. 2).

Аконитин на трабекулах предсердия лягушки вызывает, как правило, быструю деполяризацию с потерей возбудимости. Иногда устойчивой деполяризации предшествует появление продленных потенциалов действия (рис. 2). Повторная активность у Л наблюдалась при отмывке аконитина нормальным физиологическим раствором.

Появление повторной активности объясняется изменением формы $I_{ss}(E)$, которая в процессе длительной отмывки принимает вид, близкий к форме $I_{ss}(E)$ Ц. На трабекулах цыпленка в присутствии аконитина наблюдаются все переходные процессы, как это следует ожидать при постепенном перемещении особой точки из одной зоны устойчивости в другую (рис. 3).

Метод фиксации потенциала является одним из эффективных средств изучения нормального и патологического состояния мембраны. Сочетание этого метода с методом фазового портрета позволяет гра-

фически без применения ЭВМ: 1. устанавливать связь между изменением проницаемости мембраны и изменением электрофизиологических свойств мембраны; 2. оценивать одновременно ряд электрофизиологических параметров мембраны; 3. осуществлять моделирование свойств мембраны.

Таким образом существенно расширяются возможности метода фиксации потенциала. Форма вольт-амперной кривой установившихся значений выходящего тока — $I_{ss}(E)$, как один из элементов фазового портрета мембраны, позволяет предсказать особенности поведения мембраны при воздействии различных факторов, в том числе при воздействии биологически активных веществ и внешнего тока.

Сопоставление формы $I_{ss}(E)$ нормальной мембраны и мембраны с бидоизмененными вследствие патологии свойствами может стать методической основой для изучения механизма возникновения патологии и для разработки рациональных направлений в восстановлении нормальных функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кринский В. И., Поротиков В. И., Коккоз Ю. М., Морнев О. А., Ровинский А. Б., Филиппов А. К., Храмов Р. Н. В сб.: Биофизика мембран, Каунас, 384—389, 1973.
2. Кринский В. И., Поротиков В. И., Коккоз Ю. М., Юрявичус И. А. Международный биофизический конгресс, труды XIV секции, М., 337—338, 1972.
3. Поротиков В. И., Гайнуллин Р. З., Кринский В. И., Филиппов А. К. Биологические основы патологического состояния мышц и энергетическое обеспечение сократительного аппарата, «Мецниереба», Тбилиси, 1973, 192—194.
4. Филиппов А. К., Поротиков В. И., Гайнуллин Р. З., Кринский В. И. Биофизика живой клетки, Пуццо, 1973, 199.
5. Dudel J., Peper K., Rüdell R., Trautwein W. Arch. ges. Physiol., 295, 197—282, 1967.
6. Goto M., Tomai T., Janoga T. Jap. J. Physiol., 13(2), 196—207, 1963.
7. Hoffman B. T. and Thomas J. "Antiarrhythmic drugs" from Drill's pharmacology in Medicine, Fourth Edition, Edited by J. R. D. Palma, M. D.; 824—830, M. Graw-Hill Inc., N. Y., 1971.
8. Krinsky V. I., Porotikov V. I. Studia biophysica, Band 39, Heft 2, 5, 69—80, Berlin, 1973.
9. Mason D. T., De Maria A. N., Amsterdam E. A., Lelis R., Massumi R. A. Antiarrhythmic agents, 5, 261—291, 1973.
10. Matsuda K., Hoshi T., Kameyama Sh. Jap. J. Physiol., 9, 419—429, 1959.
11. Mironnean N., Smijkal V., Ojeda C. C. R. Acad. Sci. Serie, 163(6), 1414—1419, 1969.
12. Peper K., Trautwein W. Pflügers Arch. ges. Physiol., 296, 328—332, 1967.
13. Sande E., Tlensted-Jensen E., Olesen K. H. Symposium, "Cardiac arrhythmias", Elsinore, Denmark, April 23—25; 826, published by AB Astra, Södertälje, Sweden, 1970.

ბულის კუნთის აბზნაბადი მამბრანების ნორმალური და პათოლოგიური მდგომარეობის დახასიათება კოტენციალის ფიქსაციის მონაცემებით

ბ. პოროტიკოვი, თ. გოგოლაძე, ა. ფილიპოვი, ი. იურიავიჩუსი, ი. რომანიუკი

სსრკ სამედიცინო წარმოების სამინისტროს ქიმიური შენაერთების ბიოლოგიური შემოწმების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, კუბანა, სსრკ მეცნიერებათა აკადემიის ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტი, პუშკინო, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის ცსკლ

რ ე ზ ი უ მ ე

ორმაგი სახაროზული ხიდაკის მეთოდის გამოყენებით შეისწავლებოდა წიწილის ემბრიონისა და ბაყაყის წინაგულების ტრაბეკულები. ვიკვლევდით აცეტილქოლინის, ადრენალინის, აკონიტინისა და მუდმივი დენის იმპულსთა ხანგრძლივ მოქმედებას ტრაბეკულებზე.

აღირიცხებოდა განმეორებითი აქტივობა, გახანგრძლივებული აგზნების პოტენციალები და მუდმივი დენის გავლენით გამოწვეული მდგრადი დეპოლარიზაცია; სპონტანური აქტივობა, სწრაფი დეპოლარიზაცია და აკონიტინით გამოწვეული აგზნების ბლოკი; რეობაზის შემცირება და აგზნების პოტენციალთა გახანგრძლივება ადრენალინის გავლენით; აგზნების პოტენციალის შემოკლება აცეტილქოლინის ზემოქმედებით. პარალელურად აღირიცხებოდა იონური დენები პოტენციალის ფიქსაციის მეთოდით.

ნაჩვენებია, რომ ქსოვილიდან გამომავალი დენის ვოლტ-ამპერული მრუდის ფორმის შესაბამისად შესაძლებელია წინასწარ განისაზღვროს ყველა აღირიცხული მოვლენა ფაზური პორტრეტის მეთოდის გამოყენებით.

THE CHARACTERISTIC OF NORMAL AND PATHOLOGICAL STATES OF EXCITABLE CARDIAC MUSCLE MEMBRANES ACCORDING TO THE POTENTIAL FIXATION

V. I. POROTIKOV, T. V. GOGOLADZE, A. K. PHILIPPOV, I. A. YURYAVICHUS, I. L. ROMANICA

Institute of Biological Experiments of Chemical Compounds, Kupavna
Institute of Biological Physics, Academy of Sciences of the USSR, Puschino
State Medical Institute, CSRL, Tbilisi, USSR

Summary

The chick embryonic and frog atrial trabeculae were studied by double sucrose-gap technique. The effect of acetylcholine, adrenaline, aconitine and long polarizing current pulses was investigated.

The repetitive firing, prolonged action potentials and steady depolarization under depolarizing external current; the pace-maker activity, fast depolarization and excitability block under aconitine; the decay of rebase current and action potentials prolongation under adrenaline, the action potentials shortening under acetylcholine were recorded. The ion currents were recorded simultaneously using voltage-clamp method.

It has been shown that it is possible to predict all the observed phenomena from the voltage-current curve slopes of steady state values of outflowing current, using a phase portrait method.

ХРОНИКА

СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ НАРИКАШВИЛИ

(К 70-летию со дня рождения)

24 декабря 1976 г. исполнилось 70 лет со дня рождения и 45 лет научной, педагогической и общественной деятельности известного советского физиолога — профессора Сергея Павловича Нарикашвили.



Научная деятельность С. П. Нарикашвили началась в 1931 г. в лаборатории И. С. Бериташвили в Тифлисе. В 1937 году он защитил кандидатскую диссертацию. С 1938 по 1940 г. в Ленинграде, в Физиологическом институте им. И. П. Павлова, под руководством Л. А. Орбели работал над докторской диссертацией. Диссертацию защитил в 1946 г.

В 1941—1943 гг. С. П. Нарикашвили находился на службе в действующей армии. С 1943 г., после демобилизации, начал работать в Институте физиологии АН Грузинской ССР ученым секретарем, заместителем директора по научной части, а с 1953 по 1969 г. — директором Института физиологии АН Грузинской ССР. Сергей Павлович член КПСС с 1943 г.

Будучи еще молодым специалистом, С. П. Нарикашвили изучал функции нервно-мышечного аппарата, затем спинного мозга и рецепторов. Более 25 лет он занимается исследованием деятельности головного мозга,

главным образом вопросами корково-подкорковых взаимоотношений.

В ряде работ (совместно с И. С. Бериташвили и А. Н. Бакурадзе) им были изучены явления общего торможения, облегчения и взаимодействия возбуждения и торможения в спинном мозгу теплокровных животных. Было показано, что при раздражении афферентов чаще наблюдаются не реципрокные отношения между антагонистами колена, а однозначная реакция в виде общего торможения или облегчения.

При этом следует выделить следующее: при поляризации постоянным током медиальной части продолговатого мозга лягушки или при раздражении афферентных ветвей тройничного нерва удалось наблюдать общее торможение рефлекторной деятельности спинного мозга и дыхательного центра (1937). Эти факты впоследствии были описаны как влияние регулярной формации.

Интересны работы С. П. Нарикашвили (совместно с Ш. А. Чахнашвили), в которых электрографическим путем выявлены закономерные отношения между частотой импульсов, поступающих в спинной мозг, и количеством ответного (рефлекторного) разряда (отношение входа-выхода).

Работая в Ленинграде (1938—1940 гг.), С. П. Нарикашвили подробно изучил следовой процесс (последовательный образ) в зрительном анализаторе и его изменение под влиянием раздражений других анализаторов. В этих исследованиях, как и в работах некоторых сотрудников Л. А. Орбели, показано центробежное влияние на рецепторы и передаточные ядра — явление, получившее впоследствии широкую известность.

С. П. Нарикашвили совместно с Г. В. Гершуни выполнил ряд работ с осциллографической регистрацией проприоцептивных импульсов, в которых изучалось значение моторной инерции в деятельности мышечного рецептора.

Заведующий кафедрой физиологии Грузинского института физической культуры, С. П. Нарикашвили (с сотрудниками) изучал влияние активного отдыха на утомленные мышцы и его значение в тренировке. Эти исследования феномена И. М. Сеченова послужили толчком для широкого изучения вопроса во многих лабораториях. В настоящее время метод отдыха в виде производственной гимнастики применяется на многих предприятиях страны и в этом значительная заслуга С. П. Нарикашвили.

Одно из важнейших направлений в деятельности Сергея Павловича — исследование электрической активности коры, подкорковых образований и их взаимодействия: изучались электрические ритмы коры и разных подкорковых образований в условиях свободного передвижения животных (1948—1950 гг.).

Особого внимания заслуживают исследования С. П. Нарикашвили по изучению функции неспецифических образований головного мозга. Совместно с сотрудниками он один из первых в СССР начал систематически изучать взаимодействие между неспецифическими и специфическими импульсами. В других исследованиях им подробно изучены специальные образования, раздражение которых способствует синхронной активности нейронов коры, дана полная характеристика восходящих неспецифических влияний и определены условия их проявления.

С. П. Нарикашвили (совместно с сотрудниками) изучал влияние коры на деятельность таламических ядер и ретикулярную формацию. Было установлено, что кортико-фугальное угнетение таламических неспецифических ядер осуществляется через РФ, а влияние на передаточные ядра происходит через прямые кортико-таламические пути. В специальных опытах было показано облегчающее влияние коры на ответную активность ретикулярной формации.

Хорошо известны работы С. П. Нарикашвили (с сотрудниками), касающиеся влияния РФ на деятельность спинного мозга и взаимодействия между нисходящим и восходящим влиянием РФ. Заслуживает упоминания факт, что РФ дифференцированно реагирует на раздражения разной модальности. Ответы наибольшей амплитуды на разные периферические раздражения возникают в определенных, отличных друг от друга, областях мезэнцефалической РФ.

С. П. Нарикашвили (с сотрудниками) провел микрофизиологические исследования нейронов коры и подкорковых структур: изучено отношение суммарного потенциала с разрядами нейронов разных слоев коры, характер нейронной активности при реакции вовлечения и др.

За последние годы С. П. Нарикашвили с сотрудниками широко и подробно изучает явления ритмического разряда последствия в сенсорной коре и их происхождение.

С. П. Нарикашвили опубликовал более 150 научных работ (большинство из них широко известно).

Много труда вложил он в воспитание научных кадров. Под его руководством научные работники стали кандидатами и докторами наук.

Наряду с научной работой, С. П. Нарикашвили ведет педагогическую работу — сперва в медицинском институте, а затем в Грузинском институте физической культуры и Тбилиском государственном университете.

Известна также общественная деятельность Сергея Павловича. Он — член редколлегии, а затем редакционного совета «Физиологического журнала СССР» и журнала «Нейрофизиология», региональный редактор (от СССР) Международного журнала «Физиология и поведение», член Международной организации по изучению головного мозга (ИБРО) и т. д.

С. П. Нарикашвили награжден орденами и медалями СССР. Он избран член-корреспондентом Академии наук Грузинской ССР.

Президиум АН Грузинской ССР присудил ему премию имени И. С. Бериташвили (1938 г.) и И. Тархнишвили (1963 г.).

Увлеченность работой, неиссякаемая энергия и сейчас характеризуют С. П. Нарикашвили, который находится в расцвете творческих сил.

СИМПОЗИУМ «ФУНКЦИИ НЕЙРОГЛИИ»

Симпозиум «Функции нейроглии» (Тбилиси, октябрь 1976 г.) был организован по постановлению бюро Отделения физиологии АН СССР и Президиума АН ГССР. Организаторами были Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН ГССР и Научный Совет по комплексным проблемам физиологии человека и животных АН СССР. Это был первый в СССР симпозиум, специально посвященный проблеме нейроглии. Участниками симпозиума были физиологи, морфологи, биохимики и биофизики из Москвы, Ленинграда, Тбилиси, Еревана, Киева, Минска, Алма-Аты, Баку, Ульяновска, Пушкино, а также 7 зарубежных ученых — из США, Чехословакии и Польши.

От Президиума АН ГССР выступил академик-секретарь Отделения медицинских проблем АН ГССР В. Окуджава. 3 заседания были посвящены физиологии нейроглии, 2 — ее морфологии, 1 — биохимии. В конце состоялась общая дискуссия.

Представленные материалы содержали ценные сведения по физиологии, морфологии и биохимии нейроглии. Симпозиум впервые объединил ученых, работающих в этой области; участие специалистов из других стран, несомненно, оказалось весьма целесообразным — оно позволило получить ценную дополнительную научную информацию и установить личные научные контакты. В ходе дискуссии ясно определились еще нерешенные вопросы и намечились основные, требующие в первую очередь экспериментального разрешения, в частности вопросы о роли щелевых контактов между глиальными клетками, о роли активного поглощения K^+ глиальными клетками, о биохимических особенностях глиальных мембран, о механизме и значении сателлитоза, о действии гормонов, медиаторов и нейрофармакологических веществ на глиальные клетки и т. д.

В ходе общей дискуссии стало очевидным, что проблема глии является одной из узловых на современном этапе развития науки о мозге. Она тесно переплелась, с одной стороны, с вопросами поддержания ионного и вообще химического состава межклеточных щелей, гематоэнцефалического барьера, путей движения веществ по ЦНС, с вопросами метаболизма мозга; с другой стороны, с вопросами генеза электрических потенциалов, происхождения медленнораспространяющейся депрессии и эпилепсии. С глией тесно связаны миелинизация и демиелинизация, интимные процессы в околоперехватных участках волокон и процесс их возбуждения, патогенез ряда заболеваний нервной системы. Наконец, представляется весьма вероятным ее участие в высшей нервной деятельности.

В общей дискуссии приняли участие: Б. Ходоров, А. Бызов, Р. Гроссман, Л. Выклицки, Л. Певзнер, А. Гурвич, Ю. Жаботинский, А. Ройтбак.

Материалы симпозиума — доклады, краткие сообщения и дискуссии — будут изданы издательством «Мецниереба» (Тбилиси). Было высказано пожелание провести следующий симпозиум по проблеме нейроглии в Тбилиси в 1981 году.

А. Ройтбак.

БЕРИТАШВИЛЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ

Два года прошло после смерти основателя грузинской физиологической школы — выдающегося физиолога, академика Ивана Соломоновича Бериташвили. 10 января 1977 г., в день 92-й годовщины его рождения, в конференц-зале Академии наук ГССР состоялось торжественное заседание Грузинского физиологического общества, на котором выступили с докладами академик АН ГССР В. М. Окуджава («К вопросу о происхождении медленного отрицательного потенциала коры больших полушарий»), член-корреспондент АН СССР А. И. Ройтбак («Когерентная неагативная вариация — Е-волна — при произвольном дыхании») и член-корреспондент АН ГССР Т. Н. Онияни («Организация нейрональной активности мезодиэнцефалических структур в цикле сон-бодрствование»). Доклады вызвали интересную дискуссию. Таким образом, положено начало традиции проведения Бериташвилевских чтений.

Г. М. П Х А Л А Д З Е. РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ А. М. АРИЕВИЧА, Л. Т. ЩЕЦИРУЛИ «ПАТОЛОГИЯ НОГТЕЙ», «МЕЦНИЕРЕБА», ТБИЛИСИ, 1976 (НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ)

Рецензируемая монография посвящена вопросам клиники, патогенеза и лечения болезни ногтей и ногтевых валиков. В ней, наряду с обобщением многолетнего опыта работы авторов по изучению поражения аппарата ногтя различной этиологии, приведен обширный обзор (более 800 работ отечественных и зарубежных авторов) современного состояния учения об онихопатологии.

Болезни ногтей привлекают внимание врачей различных специальностей. Это объясняется прежде всего широким распространением негрибковых поражений ногтей, которые обычно диагностируются ошибочно как грибковые, что приводит к длительному и безуспешному лечению, а порою к непоправимым ошибкам.

По данным авторов книги грибковые поражения ногтей в настоящее время составляют лишь 15—20% всех заболеваний ногтей. Поэтому приведенные в монографии подробные данные о клинике, дифференциальной диагностике и методах терапии имеют не только научное, но и практическое значение.

Монография содержит 8 глав. В первой главе кратко изложена анатомия, гистология и физиология аппарата ногтя. В следующей главе подробно описаны основные типы дистрофии ногтей атрофического и гипертрофического характера, а также расстройства их пигментации.

Приводя вкратце существующие классификации болезней ногтей и их критический анализ, авторы считают целесообразным систематизацию поражений ногтей в 6-ти основных группах и весь материал последовательно излагают по предложенной ими классификации.

К первой группе они относят и подробно рассматривают инфекционные заболевания ногтевых валиков и ногтей. Наряду с грибковыми заболеваниями, в этой главе описаны онихии и паронихии, вызываемые бактериями, вирусами, клещами и другими микробами. Особый интерес представляет описанное авторами, малоизвестное, но нередко встречающееся поражение ногтей и ногтевых валиков, обусловленное синегнойной палочкой.

Ко второй группе отнесены онихии и паронихии при кожных болезнях. Подробно описаны поражения ногтей при псориазе, красном плоском лишае, экземе, невродермите, алопеции, пузырчатке, ихтиозе, красной волчанке, склеродермии и других дерматозах.

Особый интерес представляет глава, посвященная поражениям аппарата ногтя при внутренних, инфекционных, нервных, психических, эндокринных и других болезнях и различных синдромах.

Специальная глава посвящена травматическим и профессиональным онихиям и паронихиям грибковой и негрибковой этиологии. Глава чрезвычайно интересна; в ней подробно рассмотрены доброкачественные и злокачественные новообразования аппарата ногтя — фибромы, хондромы, экзостозы, синовиальные кисты, гломусные опухоли, рак, меланома, саркома и др.

К последней шестой группе авторы относят и описывают врожденные наследственные, генетически обусловленные поражения и аномалии ногтей, которые составляют почти одну треть всех наследственных болезней.

К монографии приложен атлас, содержащий более 150-ти цветных и черно-белых оригинальных рисунков и резюме на английском языке.

В целом рецензируемая книга представляет ценный вклад в науку, она выполнена на высоком современном уровне развития дерматологической науки и является наиболее совершенной по проблеме онихопатологии.

გ. ფხალაძე. რეცენზია ა. არიევიჩის და ლ. შეჭირულის წიგნზე „ფრჩხილების პათოლოგია“, „მეტსნიერება“, თბილისი, 1976 (რუსულ ენაზე).

G. M. Pkhaldze. Review of A. M. Arievich and L. T. Shetsiruli's book "Pathology of Nails", «Metsniereba», Tbilisi, 1976.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

1. В журнале печатаются не опубликованные в других изданиях, завершённые, оригинальные работы экспериментального и теоретического характера по утвержденным редколлегией разделам биологии, обзорные статьи, написанные по заказу редколлегии, а также краткие сообщения и рецензии. Периодически в журнале будет помещаться краткая хроника о проведенных в республике научно-организационных мероприятиях.

2. **Объем рукописи экспериментальных и итоговых работ**, включая таблицы, рисунки, подписи к рисункам, список литературы и резюме на грузинском и английском языках (не более одной страницы машинописи на каждом языке), не должен превышать 12 страниц машинописного текста, напечатанного через 2 интервала и полем 3 см с левой стороны. К рукописи может быть приложено не более 5 рисунков. **Объем обзорной статьи**—24 страницы, **краткого сообщения** со списком литературы и кратким резюме на английском языке (не более 6 строк)—до 4 страниц машинописи. Краткие сообщения можно иллюстрировать 1—2 рисунками.

Резюме на английском и грузинском языках, список литературы, таблицы и подписи к рисункам должны быть представлены на отдельных листах.

3. **Рукопись** (в двух экземплярах) должна быть тщательно проверена, иметь направление учреждения и заключение экспертной комиссии в двух экземплярах. На первой странице слева приводятся индексы статьи (УДК) по таблицам Универсальной десятичной классификации, справа — раздел биологии, затем название статьи, инициалы и фамилии авторов, название учреждения, где выполнена работа, и **краткая аннотация** (не более 0,5 стр.).

Статья должна быть подписана авторами. В конце статьи необходимо указать полностью имя, отчество и фамилии авторов, домашний и служебный адреса, телефоны.

4. Введение должно содержать краткое изложение сути рассматриваемой проблемы и задачи исследования. Описание методики должно быть кратким, но позволяющим читателю самостоятельно оценить соответствие техники и методических приемов, использованных при выполнении работы. Описание результатов и их обсуждение должны ограничиваться рассмотрением и оценкой важнейших фактов, полученных в экспериментах. В конце статьи выводы печатать не следует.

5. К статье и краткому сообщению следует приложить **реферат** на русском языке для реферативного журнала СССР (не более 1000 знаков), оформленный следующим образом: УДК, раздел биологии, инициалы и фамилии авторов, заглавие, название журнала. В конце реферата следует указать количество таблиц, рисунков, библиографические сведения. После реферата слева в квадратных скобках нужно указать научное учреждение, в котором выполнена работа. Реферат должен быть подписан автором.

6. **Иллюстрации** — четкие фотографии на глянцевой бумаге и рисованные графики на кальке или белой чертежной бумаге — следует представлять в двух экземплярах (с надписанным конверте). Надписи на иллюстрациях должны быть выполнены карандашом. На обороте иллюстраций следует обозначить карандашом ее номер, фамилию автора и сокращенное название статьи, а в случае необходимости отметить верхний и нижний край.

7. **Фамилии цитируемых авторов** следует давать в транскрипции, соответствующей тексту статьи и в оригинальной — в списке литературы. **Список литературы составляется по алфавиту**. В начале списка необходимо приводить литературу грузинским или русским шрифтом, а затем латинским. После порядкового номера (в тексте статьи он ставится в квадратные скобки) следует давать фамилию и инициалы авторов, название издания, затем: для **периодических** изданий — том, страницы (от и до), год; для **непериодических** — название издательства, место, год издания и страницы.

8. Рукописи, оформленные без соблюдения указанных правил, а также не соответствующие профилю журнала, возвращаются автору. Все рукописи проходят рецензирование.

9. Публикация статей производится в порядке очередности их поступления, за исключением работ, заказанных редакцией.

10. **Корректуры** статей даются авторам для проверки, правки и визирования. Изменения и дополнения в тексте корректур не допускаются, за исключением исправления ошибок и слепатек. Выправленные корректуры возвращаются в редакцию в трехдневный срок. При задержке корректур редакция публикует статьи по первоначальному текстам.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять тексты статей.

12. Авторы получают бесплатно 12 отдельных оттисков.

636/88



Цена 70 коп.

76 204