

1-6
79
SERIES
BIOLOGICAL



ISSN 0321-1665

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР

PROCEEDINGS OF THE ACADEMY OF SCIENCES

OF THE GEORGIAN SSR

ბიოლოგიის

სერია

СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ

1979 N 4

თბილისი
ТБИЛИСИ
TBILISI

ჰომი
TOM
VOL.

5

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

ბიოლოგიის სერია
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ

ტომი 5, № 4
Том

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

16319

სარედაქციო კოლეგია:

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

ლ. გაბუნია, ს. დურმიშვილი, მ. ზაალიშვილი, გ. თუმანიშვილი, ი. თუმაჩანოვი,
გ. კანდელაკი, ნ. კეცხოველი, კ. ნადარეიშვილი პ. ქომეთიანი, ბ. ყურაშვილი,
ნ. ძიძიშვილი, თ. ჭანიშვილი, შ. ჭანიშვილი, ნ. ჭავჭავაძე
პასუხისმგებელი მდივანი ს. ლაბაძე

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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. Djavakhishvili, S. V. Durmishidze,
N. N. Dzidzishvili, L. K. Gabunia, G. V. Kandelaki, N. N. Ketskheli,
P. A. Kometiani, B. E. Kurashvili, K. Sh. Nadareishvili, I. I. Tumanjanov,
G. D. Tumanishvili, M. M. Zaalishvili
Executive Secretary S. R. Labadze

Известия АН ГССР
Серия биологическая, 1979

Технический редактор Н. Г. Чхандзе
Корректор Э. Е. Сехинашвили

Сдано в набор 28.2.1979; Подписано к печати 20.4.1979; Формат бумаги
70×108¹/₁₆; Бумага № 1; Печатных л. 8,40; Уч.-издат. л. 7,17;
УЭ 08679; Тираж 1100; Заказ 2127
Цена 70 коп.

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

საქ. სსრ მეცნ. აკადემიის სტამბა, თბილისი, 380060, ვუტუზოვის ქ., 19
Типография АН Груз. ССР, Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

СОДЕРЖАНИЕ — შიგნისი — CONTENTS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| И. П. Авалишвили. Графы онтологических превращений мембран оргanelл | 293 |
| ი. ავალიშვილი. ორგანელთა მემბრანების ონტოლოგიური ურთიერთგარდაქმნათა გრაფები | |
| I. P. Avalishvili. Graphs of ontological transformations of organelle membranes | |
| М. В. Богвелишвили, М. Г. Квернадзе. Изменения мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата при экспериментальном токсическом гепатите | 299 |
| მ. ბოგველიშვილი, მ. კვერნაძე. მეგაკარიოციტულ-თრომბოციტული აპარატის ცვლილებები ექსპერიმენტული ტოქსიკური ჰეპატიტის დროს | |
| M. V. Bogvelishvili, M. G. Kvernadze. Some changes in the megakaryocyte-thrombocytic system in experimental toxic hepatitis | |
| Н. И. Сихарулидзе, А. Я. Кадагншвили. Влияние действия некоторых фармакологических веществ на поведение ящериц и черепах | 304 |
| ნ. სიხარულიძე, ა. ყადაგნიშვილი. ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ნივთიერების გავლენა ხელოვისა და კუს ქვევზე | |
| N. I. Sikharulidze, A. I. Kadagishvili. Effect of some pharmacological drugs on the behavior of lizard and turtle | |
| Т. И. Шиошвили. Изменение парциальных функций денервированной почки и почечного аутотрансплантата в условиях спонтанной и хирургической реиннервации | 310 |
| თ. შიოშვილი. დენერვირებული და აუტოტრანსპლანტირებული თირკმლის პარციალური ფუნქციების ცვლილება სპონტანური და ქირურგიული რეინერვაციის პირობებში. | |
| T. I. Shioshvili. Change of partial functions of denervated kidney and kidney autotransplant under conditions of spontaneous and operative reinnervation | |
| Т. И. Чхатарашвили, М. А. Бурдули. Влияние гидрокортизона и ретаболила на течение экспериментальной пульпиты | 315 |
| თ. ჩხატარაშვილი, მ. ბურდული. Влияние гидрокортизона и ретаболила на течение экспериментальной пульпиты | |
| T. J. Chkhatarashvili, M. A. Burduli. The effect of hydrocortisone and retabolil on the course of experimental pulpitis | |
| З. Г. Григорашвили, А. А. Гоголи, Н. М. Харадзе. Индукция опухолей у крыс при совместном пероральном введении преднистаенинов динитрозопиперазина | 321 |
| ზ. გრიგორაშვილი, ა. გოგოლი, ნ. ხარაძე. ვირთავებში სიმსივნეების ინდუქცია დინიტროსოპიპერაზინის წინამორბედების პერორალურად მიღების შედეგად. | |
| Z. G. Grigorashvili, A. A. Gogoli, N. M. Kharadze. Tumor induction by concurrent oral administration of dinitrosopiperazine precursors in rats | |
| Т. А. Садунишвили, Н. Н. Нутубидзе. Кинетические свойства малатдегидрогеназы лимона | 326 |
| თ. სადუნიშვილი, ნ. ნუტუბიძე. ლიმონის მალატდეჰიდროგენაზის კინეტიკური თვისებები. | |
| T. A. Sadunishvili, N. N. Nutsubidze. Kinetic properties of malate dehydrogenase from <i>Citrus lemon</i> | |
| Т. М. Гогмачадзе. Материалы по экологии размножения колхидского усача | 333 |
| თ. გოგმაჩაძე. მასალები კოლხური წვერას გამრავლების ეკოლოგიის შესახებ. | |
| T. M. Gogmachadze. Material for the ecology of reproduction of colchis barbel (barbus) | |
| З. Г. Гамцемлидзе. О почках возобновления субинвазивных растений Кавкази (Центральный Кавказ) | 341 |
| | 291 |



- ზ. გამცემლიძე. ყაზბეგის სუბნივალური სარტელის მცენარეთა განახლების კვირტების შესახებ (ცენტრალური კავკასიონი). 350
- Z. G. Gamtsemlidze. On the renewing buds of subnival plants from Kazbegi (Central Caucasus)
3. И. Алавидзе, Т. Г. Чанишвили. Биологические особенности мутантного штамма *E. Coli* M₁₇ 350
- ზ. ალავიძე, თ. ჭანიშვილი. *E. Coli* M₁₇-ის მუტანტური შტამის ბიოლოგიური თავისებურებანი.
- Z. I. Alavidze, T. G. Chanishvili. Biological peculiarities of the mutant strain of *E. Coli* M₁₇
- И. В. Топурия, А. Н. Найхин, Г. М. Денисов. Применение модифицированной методики реакции ингибиции элюции эритроцитов (РИЭ) для выявления антинейраминидазных антител при гриппозной инфекции. 356
- ბ. თოფურია, ა. ნაიხინი, გ. დენისოვი. ერიტროციტებიდან გრიპის ვირუსის ელუციის ინჰიბიციის მოდიფიცირებული მეთოდის გამოყენება გრიპის ინფექციის დროს ანტინეირამინიდაზური ანტისხეულების გამოსამკვლავებლად.
- N. V. Topuria, A. N. Naihini, G. M. Denisov. Application of a modified method of inhibition of red cell elution to reveal antineuraminidase antibodies in the influenza infection
- А. Г. Пирцхелани. Изучение хромосомных aberrаций на различных стадиях развития млекопитающих при заражении вирусом гриппа А1/3711 361
- ა. ფირცხელანი. ქრომოსომული აბერაციების შესწავლა ძუძუმწოვრებში, მათი განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე, გრიპის ვირუს A 1/3711-ით ინფიცირების დროს.
- A. G. Pirtskhelani. Study of chromosomal aberrations in different stages of mammalian development in influenza virus A1/3711 infection
- Д. А. Ониани, А. Н. Кудрин, В. А. Ломсадзе. Об идентичности мембранных рецепторных систем животных и растительных клеток 366
- დ. ონიანი, ა. კუდრინი, ბ. ლომსაძე. ცხოველთა და მცენარეთა უჯრედების მემბრანულ რეცეპტორთა სისტემების იდენტურობის შესახებ.
- J. A. Oniani, A. N. Kudrin, B. A. Lomsadze. On the identity of membrane receptor systems in animal and plant cells
- В. Т. Бегнашвили, В. Г. Меладзе, Н. П. Митагвария. Аналоговая модель миогенной ауторегуляции сосудистого тонуса в головном мозгу 374
- ვ. ბეგიაშვილი, ვ. გ. მელაძე, ნ. შითაგვარია. თავის ტვინის სისხლძარღვთა ტონუსის ავტორეგულაციის ანალოგიური მოდელი.
- V. T. Begiashvili, V. G. Meladze, N. P. Mitagvaria. An analog model of myogenic autoregulation of the cerebrovascular tone

УДК 576.311.2.001.57

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ БИОЛОГИЯ

ГРАФЫ ОНТОЛОГИЧЕСКИХ ВЗАИМПРЕВРАЩЕНИЙ МЕМБРАН ОРГАНЕЛЛ

И. П. Авалишвили

Институт кибернетики АН ГССР, Тбилиси

Получила в редакцию 23.12.1977

Построены графы онтологических взаимопревращений мембран органелл клетки растений и одноклеточного организма *Amoeba proteus*, представляющих собой принципиальную схему (скелет) динамических взаимоотношений различных клеточных структур. Наибольший вес имеют мембраны эндоплазматической сети, из которых образуются почти все типы мембран. На основе этих графов можно судить о связях между некоторыми биологическими функциями.

В настоящей работе онтологические взаимопревращения мембран органелл клетки выражены графами, вершины которых обозначают сами мембраны, а стрелки — их взаимопревращения. Построены два таких графа: для клеток растений и для одноклеточного организма *Amoeba proteus*. Мы предполагаем, что в клетке существует какая-то динамическая композиция, «скелет», которая охватывает отношения между мембранами, выражает функциональную морфологию клетки и на которую, как на базис, опираются многие биологические процессы, протекающие в клетке. Графы, приведенные на рис. 1 и 2,

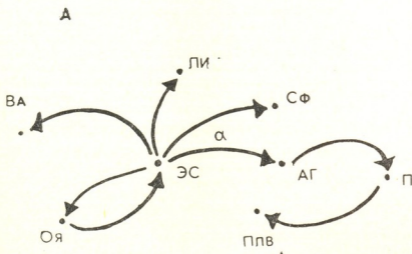


Рис. 1. Граф онтологических взаимопревращений мембран растительной клетки

являются именно таким динамическим «скелетом». Подобные графы в будущем дадут возможность по-иному рассмотреть организацию

биологических процессов в клетке, найти те формы порядка, которые на данном этапе не выявляются. С другой стороны, расширение графов [1] позволит из графа соответствующей клетки построить граф, адекватный по отношению к простейшим одноклеточным организмам, и найти число всех возможных типов организмов (задачи из систематики).

Из всех известных биологических графов, по всей видимости, наиболее заслуживает внимания биологический граф Рашевского, а именно так называемый примордиальный граф [15]. На основе примордиального графа Рашевский очень оригинально построил более сложные биологические графы. Надо отметить, что этот граф эклектичен. С нашей точки зрения, биологический граф в той или иной степени должен отражать тот факт, что биологическая система является системой иерархического вида, где каждый уровень однороден, т. е. каждому биологическому уровню соответствуют лишь родственные структуры и процессы.

В

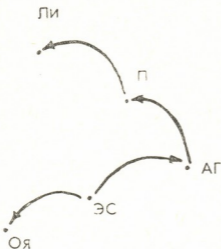


Рис. 2. Граф онтологических взаимопревращений мембран амёбы

ПОСТРОЕНИЕ ГРАФОВ

1. МЕМБРАНЫ ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ СЕТИ

Рассмотрим отношения мембран эндоплазматической сети (ЭС) с мембранами других органелл.

1. ЭС — мембрана оболочки ядра (Оя). а) Многими авторами было показано, что в клетках растений, а также животных ядерные мембраны не синтезируются *de novo*, а образуются путем слияния пузырьков эндоплазматической сети, возникших в процессе дезинтеграции оболочки в профазе. Известно также, что перинуклеарное пространство находится в непрерывной связи с тяжами ЭС и химический состав ядерной оболочки похож на химический состав мембран ЭС [14, 16].

б) ЭС принимает участие в восстановлении ядерной оболочки *Атомеа протеус*, хотя надо отметить, что разрушение оболочки у последней происходит не столь полно, как у других клеток, поскольку во время митоза этого одноклеточного растения всегда можно обнаружить мембраны ядерной оболочки вокруг хромосом [9].

2. ЭС — мембраны аппарата Гольджи (АГ). а) В дрожжевых клетках аппарат Гольджи формируется в результате пролиферации компонентов ЭС [8]. То же происходит и в водорослях [12]. Мембраны ЭС, образующие аппарат Гольджи, сильно видоизменяются, а затем начинают функционировать как его мембраны и активно вырабатывать секрет. Кроме того, это модифицирование выражается в значительном утолщении мембран при их движении от проксимальной (вогнутой) стороны аппарата Гольджи к его дистальному полюсу.

б) На основе наблюдений над ренуклеированной *A. proteus* можно сказать, что гранулярная ЭС принимает участие в образовании АГ, так как существует прямая связь между этими структурами. Кроме того, у обеих выявлено сходное пластное вещество [6].

3. ЭС — мембраны сферосом (СФ). В клетках растений мембрана сферосом образуется системой ЭС. В кончике тяжа ЭС накапливается осmioфильный материал. Затем маленькое тельце, окруженное мембраной ЭС, отшнуровывается и быстро растет [7].

4. ЭС — мембраны лизосом (Ли). В растениях лизосомы образуются так же, как и сферосомы. В мембранах лизосом найдены те же самые оксидоредуктазы, которые принято называть десмолазами мембран ЭС. Исходно ферменты могут возникать в области гранулярной ЭС. Это представляется особенно вероятным, если вокруг лизосом имеется чехол из гранулярной ЭС [3].

5. ЭС — мембраны вакуолей (Ва). Вакуоли растений, например центральная вакуоль, возникают в результате слияния маленьких вакуолей, так называемых провакуолей. Провакуоли, в свою очередь, образуются из вздутых на тяжах ЭС [3].

II. ЯДЕРНАЯ ОБОЛОЧКА (Оя)

1. Оболочка ядра — ЭС. У многих водорослей вокруг оболочки ядра обнаружено кольцо из отдельных компонентов ЭС. То же самое обнаружено в клетках лука. Кольцо, находящееся вокруг ядра, по-видимому, выполняет часть функций оболочки ядра [14, 16].

2. Оболочка ядра — мембраны АГ. Рядом авторов показано, что цистерны АГ возникают путем слияния многочисленных пузырьков, отделившихся от наружного листка ядерной оболочки. Во время перемещения цистерн от формирующего полюса к секретирующему отчетливо прослеживается процесс их созревания.

Водянистая жидкость перинуклеарного пространства, как правило, обогащается углеводами [11].

III АППАРАТ ГОЛЬДЖИ

1. АГ — Плазмалемма (П). а) Уже можно признать тот факт, что плазмалемма во всех клетках образуется в АГ [12]. На электронных микрофотографиях хорошо видно, что клеточная пластинка образуется в результате слияния «капелек». Предшественниками этих «капелек» являются субмикроскопические пузырьки АГ. Формирующие участки клеточной пластинки покрыты мембраной пузырьков АГ. Позднее эта мембрана начинает функционировать как плазмалемма [17].

б) АГ принимает участие в образовании плазмалеммы также в *A. proteus* [18]. Филаментное вещество (гликопротеин) перемещается с дистального полюса АГ к плазмалемме. Этот факт подтверждается и тем, что в энуклеированной амбе цистерны, состоящие из гликопротеина, на выпуклой стороне АГ постепенно исчезают; энуклеированная амба уже не может совершить пиноцитоз, так как плазмалемма не будет обновляться [19].

IV. ПЛАЗМАЛЕММА

1. Плазмалемма — мембраны лизосом (Ли). В *A. proteus* роль лизосом выполняют пиноцитозные вакуоли, которые образуются из молодых пиноцитозных вакуолей. В свою очередь молодые пиноцитозные



вакуоли во время пиноцитоза формируются путем инвагинации плазмалеммы и окружены похожим на оболочки клетки филаментным слоем [9].

2. Плазмалемма — внутренняя мембрана пластид (Плв). В результате наблюдения над фототрофными прокариотами выяснилось, что тилакоиды пластид образуются в результате инвагинации плазмалеммы, например у *Rhodospira rubra* [4], а также у сине-зеленой водоросли *Oscillatoria* [10], где ясно видна связь между плазмалеммой и тилакоидами.

Если вершинами графа обозначим разные типы мембран, а стрелками — взаимопревращения между ними, то получим графы онтологических взаимопревращений мембран растительной клетки и *A. proteus* (рис. 1 и 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ГРАФОВ

1. Как видно из графов, наибольший вес имеют мембраны ЭС, из которых образуются почти все типы мембран. Это, по-видимому, обусловлено тем, что мембраны ЭС образуют транспортную сеть, на которой расположены рибосомы, и представляют собой скелет клетки. Каким образом образуются сами мембраны ЭС? В клетках гепатитов крыс ЭС самообразуется — гранулярная ЭС является предшественницей мембран агранулярной ЭС [13]. Наличие аналогичного процесса у растений пока что не установлено. Итак, мембрана ЭС одна из образующих. Второй образующей является плазмалемма. Связь между ними устанавливается только после того, как мембраны ЭС трансформируются в аппарате Гольджи и преобразуются в мембраны плазмалеммы. Поэтому в графах А и В большое значение имеет подграф С (рис. 3).

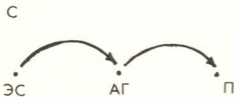


Рис. 3. Мембранный ток

Этот подграф выражает явление, которое в литературе в последнее время называют «мембранным током» [2].

II. На основе этих графов (не исключено, что в будущем они будут уточняться и дополняться новыми вершинами и стрелками) можно сказать следующее: в дальнейшем, когда каждая вершина

этих графов, выражающих какую-либо биологическую структуру, расширится определенным графом, множеством вершин которого будут функции, выполняемые этой структурой, в построенном таким образом «функциональном» графе можно будет предсказать некоторые стрелки. Так например, поскольку в графе А существует стрелка α , начало которой — вершина, обозначающая мембрану ЭС, а конец — вершина, обозначающая мембрану АГ, то можно сказать, что в «функциональном» графе будет существовать по крайней мере одна стрелка, начало которой будет соответствовать какой-нибудь функции ЭС (синтезу белков и липидов, запасанию белков и гексафосфатов, внутриклеточному транспорту белков и т. д.), а конец — какой-либо функции АГ (поглощению микромолекул (сахара) и макромолекул, экзоцитозу, синтезу матрикса оболочки и т. д.).

III. В заключение мы попытаемся объяснить суть кругооборота и взаимопревращений мембран. В клетке должны осуществляться жизненно важные функции: прием (пищи, энергии, информации), разло-

жение, синтез новых веществ, запасание, выделение. Эти функции взаимосвязаны друг с другом таким образом, что образуют функциональный контур клетки. В свою очередь, графы А и В выражают взаимоотношение тех компонентов, которые выполняют упомянутые функции: плазмалемма принимает вещества, энергию и информацию; эндоплазматическая сеть — синтезирует; сферосомы — резервируют; лизосомы — разлагают; аппарат Гольджи — выделяет (секретирует). Но такие функции выполняются и в других, в частности, неживых системах, т. е. в системах, которые самоуправляются (кибернетические системы). Априорно взаимоотношение этих функций в системах подобного вида приблизительно можно выразить функциональным графом Д.

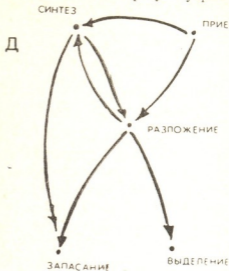


Рис. 4. Априорный функциональный граф

Однако, очень вероятно, что клетка тем и отличается от небологических систем, что компоненты, выполняющие жизненно важные функции, трансформируются друг в друга. В связи с этим возникает вопрос — не является ли кругооборот мембран структурным выражением функционального графа Д и одним из самых специфических признаков для биологии клетки и для жизни вообще*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалишвили И. П., Беришвили Г. Д. Тр. ИК АН ГССР, 1, «Мецнереба», Тбилиси, 1978, 183—187.
2. Фрей-Висслинг А. Сравнительная органеллография цитоплазмы, «Мир», М., 1976.
3. Buvat R. 5th Intern. Congr. Electron Microscopy Philadelphia, 2, New York, Academic Press, 1962.
4. Drews G., Giesbrecht P. Bacteriol. und Hygiene, 190, 508, 1963.
5. Fineran B. A. J. Ultrastruct. Res., 40, 255, 1972.
6. Flickinger C. J. J. Cell Biol., 43, 250, 1969.
7. Frey-Wyssling A., Grieshaber P., Muhlethaler K. J. Ultrastruct. Res., 8, 506, 1963.
8. Grove S. N., Bracker C. E., Morre D. J. Am. J. Bot., 57, 245, 1970.
9. Jeon K. W. The Biology of Amoeba, New York, London, Academic Press, 1973.
10. Jost M. Arch. Microbiol., 50, 211, 1965.
11. Moore R. T., McAlear J. H. J. Cell Biol., 16, 131, 1963.
12. Northcote D. H. Phil. Trans. Roy. Soc., London, B. 268, 1974.
13. Palade G. E., Dallner G., Siekevitz P. J. Cell Biol., 30, 73, 1966.
14. Porter K. R., Machado R. D. J. Biophys. Biochem. Cytol., 7, 167, 1970.
15. Rashevsky M. Bull. Math. Biophys., 16, 317, 1954.
16. Urban P. J. Cell Biol., 42, 606, 1969.

* Автор выражает глубокую благодарность профессору Г. Д. Туманишвили за большую помощь, оказанную при работе над статьей.



17. Whaley W. G., Mollenhauer H. H. J. Cell Biol., 17, 216, 1963.
 18. Wise G. E., Flickinger C. J. Exp. Cell Res., 61, 13, 1970.
 19. Wise G. E., Flickinger C. J. Exp. Cell Res., 67, 323, 1971.

ორგანელათა მემბრანების ონტოლოგიური ურთიერთგარდაქმნათა
 გრაფები

ი. ავალიშვილი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის კიბერნეტიკის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი მ ე

აგებულია მცენარეული უკრედისა და ერთუჯრედოვანი ორგანიზმის *Amoeba proteus*-ის ორგანელათა მემბრანების ურთიერთგარდაქმნათა გრაფები, რომლებიც წარმოადგენენ სხვადასხვა სტრუქტურათა დინამიური ურთიერთგარდაქმნათა პრინციპულ სქემას (ჩონჩხს). ყველაზე მეტი წონა აქვთ ენდოპლაზმატური რეტკულუმის მემბრანებს, რომლებიდანაც წარმოიქმნება თითქმის ყველა სხვა ტიპის მემბრანა. ამ გრაფების საფუძველზე შეიძლება ზოგიერთ ბიოლოგიურ ფუნქციათა შორის კავშირების წინასწარმეტყველება.

GRAPHS OF ONTOLOGICAL TRANSFORMATIONS OF
 ORGANELLE MEMBRANES

I. P. AVALISHVILI

Institute of Cybernetics, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

Graphs of ontological transformations of organelle membranes for the plant cells and unicellular organism *Amoeba proteus*, expressing the principal scheme of dynamic interrelations between the different types of membranes are constructed. The most important are the membranes of endoplasmic reticulum from which most of other membranes are formed. On the basis of these graphs it is possible to predict the links between some biological functions.

УДК 612.11/12

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ИЗМЕНЕНИЯ МЕГАКАРИОЦИТАРНО-ТРОМБОЦИТАРНОГО АППАРАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

М. В. Богвелишвили, М. Г. Квернадзе

НИИ гематологии и переливания крови им. акад. Г. М. Мухадзе МЗ ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 8.6.1977

Комплексным исследованием состояния мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата и кинетики тромбоцитов в динамике в условиях экспериментального токсического гепатита изучены некоторые вопросы участия печени в тромбоцитопозе. Наблюдения были проведены на 8 собаках обоего пола, которым в течение 2,5 месяцев давался CCl_4 *per os* в дозе 0,3 мл/кг.

Проведенные исследования показали, что при поражении печени резко уменьшается количество циркулирующих тромбоцитов. Наряду с выраженной тромбоцитопенией имеет место повышение адгезивной способности и понижение агрегационной способности пластинок; средняя длительность жизни тромбоцитов понижается незначительно. В костном мозге отмечается сдвиг мегакариоцитогаммы в сторону зрелых форм, увеличивается число недееспособных мегакариоцитов, количество же миело- и мегакариоцитов в 1 мм^3 костного мозга понижается.

Высказывается предположение, что печень, воздействуя на тромбопоэтическую функцию костного мозга, способствует созреванию функционально полноценных мегакариоцитов.

В последние годы значительно повысился интерес к изучению функционального состояния мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата при заболеваниях печени. Это обусловлено тем, что тромбоциты не только участвуют в осуществлении гемостаза, но могут резко изменить условия микроциркуляции в органах за счет нарушения реологических свойств крови.

Клиническими наблюдениями установлено, что заболевания печени неблагоприятно влияют на тромбопоэтическую функцию костного мозга, причем это влияние определяется тяжестью поражения паренхимы печени. Большей частью изменения тромбоцитов при хронических заболеваниях печени проявляются в виде тромбоцитопении, тромбоплатии или, очень редко, наблюдается тромбоцитоз [8, 10, 14, 16]. Снижение числа тромбоцитов у больных токсическим гепатитом выявлено в литературе [1, 5].

В настоящее время остается открытым вопрос о механизме тромбоцитопении; по некоторым данным [15, 17], повреждение печени является ведущим в механизме снижения интенсивности тромбоцитопоза.

При заболеваниях печени отмечается снижение адгезивности, нарушение агрегации к АДФ, к тромбину, и, в большей степени, к коллагену [13]. Имеются данные об увеличенной агрегации тромбоцитов при циррозе [7]. По данным других исследователей у больных циррозом печени адгезивно-агрегационная функция тромбоцитов снижена,



особенно при наличии гиперспленизма [2]. При различных заболеваниях печени отмечается снижение общих фосфолипидов в тромбоцитах [1, 2].

В литературе существуют противоположные мнения о продолжительности жизни тромбоцитов при хронических заболеваниях печени [3, 4, 6, 9, 11].

В данной работе задались целью изучить некоторые вопросы участия печени в тромбоцитопозе путем комплексного исследования состояния мегакариоцитарно-тромбоцитарного аппарата и кинетики тромбоцитов в динамике в условиях экспериментального токсического гепатита, вызванного CCl_4 .

Наблюдения были проведены на 8 собаках обоего пола. После установления соответствующего фона собакам в течение 2,5 месяцев давался CCl_4 *per os* в дозе 0,3 мл/кг 3—4 раза в неделю. Наблюдения проводились в динамике в течение 4 месяцев.

Тромбоцитопоз оценивался по следующим показателям: количество циркулирующих тромбоцитов (по методу Брехер и Кронкайт в модификации Ц. С. Макалатия); их адгезивная (по методу Райт в модификации В. П. Балуды) и агрегационная (по методу Борн) способности, средняя длительность жизни и суточный тромбоцитопоз (по методу Е. Н. Мосягиной, И. А. Торубаровой), количество миелоидных мегакариоцитов в 1 мл³ костного мозга, мегакариоцитогаммы, со-

Таблица 1
Изменение количества и функционального состояния тромбоцитов после приема CCl_4 *per os* 0,3 мл/кг 4 раза в неделю
n=8

| Показатель | Статистический показатель | Фон | Дни после приема CCl_4 | | | После прекращения приема CCl_4 |
|----------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------|
| | | | 15 | 30 | 45 | |
| Количество тромбоцитов в 1 мл ³ (в тыс) | $M \pm m$ | $158 \pm 7,5$ | $112 \pm 14^*$ | $79 \pm 7,5^*$ | $66 \pm 7^*$ | 130 ± 16 |
| Адгезивность тромбоцитов в % | $M \pm m$ | 37 ± 2 | $39 \pm 4,6$ | $44 \pm 4^*$ | 42 ± 3 | $32 \pm 2,5$ |
| Индекс агрегации | $M \pm m$ | $0,25 \pm 0,04$ | $0,17 \pm 0,05$ | $0,16 \pm 0,01^*$ | $0,26 \pm 0,03$ | $0,28 \pm 0,05$ |
| Средняя длительность жизни тромбоцитов в сутки | $M \pm m$ | $2,5 \pm 0,07$ | $2 \pm 0,07^*$ | $2,1 \pm 0,07^*$ | $2,1 \pm 0,07^*$ | $2,3 \pm 0,07$ |
| Липидоположительные тромбоциты в % | $M \pm m$ | $77 \pm 1,3$ | — | $86 \pm 2,4^*$ | $85 \pm 2^*$ | $87 \pm 1,8^*$ |
| Гликогенположительные тромбоциты в % | $M \pm m$ | $89 \pm 1,4$ | — | $84 \pm 1,7^*$ | $77 \pm 2,8^*$ | $85 \pm 2,7$ |
| Фосфатазоположительные тромбоциты в % | $M \pm m$ | 38 ± 1 | $34 \pm 1^*$ | $29 \pm 0,9^*$ | $29 \pm 1,3$ | $33 \pm 1,3^*$ |

Примечание: здесь и в табл. 2 звездочкой отмечены статистически достоверные различия

держание в тромбоцитах гликогена (по методу А. Л. Шабаша) кислой фосфатазы (по методу Берстон) и липидов (по методу Мак-Мануса). При обработке материала методом вариационной статистики все данные сравнивались с исходными показателями.

Проведенные эксперименты показали, что со второй недели после начала приема CCl_4 резко уменьшается количество циркулирующих тромбоцитов, максимальное понижение наблюдается через 45 дней. В последующем число пластинок постепенно повышается и после прекращения дачи CCl_4 на 30 день приближается к исходному уровню. Наряду с уменьшением количества тромбоцитов в течение первого месяца повышается их адгезивная способность, что после прекращения приема гепатотропного яда нормализуется. После приема CCl_4 наблюдается тенденция к понижению индекса агрегации, особенно к концу первого месяца; после прекращения же приема яда индекс агрегации нормализуется (табл. 1).

Таблица 2
Изменение показателей мегакариоцитопоза после приема CCl_4 *per os* 0,3 мл/кг в неделю 4 раза

n=8

| Показатель | Статистический показатель | Фон | Дни после приема CCl_4 | | | После прекращения приема CCl_4 |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|----------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------------------------|
| | | | 15 | 30 | 45 | |
| Мегакариобласты в % | $M \pm m$ | $4 \pm 0,6$ | $1 \pm 0,3^*$ | $1 \pm 0,3^*$ | — | $2 \pm 0,4^*$ |
| Промегакариоциты в % | $M \pm m$ | $8 \pm 0,7$ | $5 \pm 1,7^*$ | $3 \pm 0,5^*$ | — | $5 \pm 0,9^*$ |
| Мегакариоциты в % | $M \pm m$ | $78 \pm 1,4$ | $80 \pm 0,7$ | $80 \pm 0,9$ | $82 \pm 0,6^*$ | $82 \pm 1^*$ |
| Свободные ядра в % | $M \pm m$ | $10 \pm 0,9$ | $14 \pm 0,4^*$ | $16 \pm 1^*$ | $18 \pm 0,9^*$ | $11 \pm 0,7$ |
| Недействующие мегакариоциты | $M \pm m$ | $5 \pm 0,6$ | $12 \pm 0,7^*$ | $15 \pm 1,4^*$ | $15 \pm 0,7^*$ | $11 \pm 1^*$ |
| Суточный тромбоцитопоз (в тыс.) | $M \pm m$ | 63 ± 4 | 57 ± 6 | $37 \pm 3^*$ | $32 \pm 3^*$ | 56 ± 6 |
| Количество мегакариоцитов в 1 мм^3 | $M \pm m$ | $37 \pm 4,6$ | $24 \pm 2,5^*$ | $14 \pm 3^*$ | $7 \pm 2^*$ | 26 ± 5 |
| Количество миелокариоцитов в 1 мм^3 (в тыс.) | $M \pm m$ | $114 \pm 11,8$ | $81 \pm 5,6^*$ | $54 \pm 9^*$ | $58 \pm 6,8^*$ | $109 \pm 8,6$ |

Было показано также, что после приема CCl_4 в течение первого месяца несколько укорачивалась средняя длительность жизни тромбоцитов, а к концу эксперимента приближалась к исходному уровню. В частности, было установлено, что в течение первого месяца после отравления и спустя 45 дней после эксперимента достоверно уменьшается суточный тромбоцитопоз (табл. 1).

После приема CCl_4 в течение первого месяца постепенно понижается количество фосфатазоположительных тромбоцитов, а после прекра-

щения приема яда их количество приближается к исходному уровню, к этому же сроку после наглядного понижения увеличивается и количество гликогенположительных тромбоцитов, а количество липидоположительных тромбоцитов увеличивается после дачи CCl_4 в течение всего эксперимента (табл. 1).

В мегакариоцитограмме наблюдалось уменьшение мегакариобластов и промегакариоцитов, указывающее на ускорение их созревания. После приема CCl_4 в течение 45 дней несколько повышено количество свободных ядер мегакариоцитов, что является показателем стимуляции мегакариоцитопоэза (табл. 2).

Подсчет количества миело- и мегакариоцитов в 1 мл^3 костного мозга после приема CCl_4 показал достоверное понижение этих показателей в течение 45 дней, а к концу эксперимента количество миело- и мегакариоцитов постепенно возвращается к фону (табл. 2).

Таким образом, в условиях экспериментального токсического гепатита, наряду с выраженной тромбоцитопенией, имеет место повышение адгезивной способности и понижение агрегационной способности пластинок в течение первого месяца после приема CCl_4 ; незначительно понижается средняя длительность жизни тромбоцитов; параллельно с выраженной тромбоцитопенией наглядно понижается суточный тромбоцитопоэз, что еще раз указывает на ведущую роль повреждения печени в снижении интенсивности тромбопоэза. В костном мозге отмечается сдвиг мегакариоцитогаммы в сторону зрелых форм, увеличивается число недействующих мегакариоцитов (понижена отшнуровка пластинок), количество же миело- и мегакариоцитов в 1 мл^3 костного мозга достоверно понижается с первых же недель после приема CCl_4 и особенно спустя 45 дней после начала эксперимента.

Следовательно, можно предположить, что печень, воздействуя на тромбопоэтическую функцию костного мозга, способствует созреванию функционально полноценных мегакариоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Золотницкая Р. П. Исследование тромбоцитопоэза при некоторых формах гиперспленизма, Автореф. канд. дисс., М., 1965.
2. Макаревич Я. А., Костерова В. В., Подобедов Г. М., Шамшев В. М. Тер. архив, 3, 15—19, 1976.
3. Aster R. H. J. Clin. Invest., 45, 645, 1966.
4. Bleifeld W. Dtsch. med. Wschr., 92, 2149, 1967.
5. Braun H. H., Henning H., Loders C. J. und Probst P. Z. für Gastroenterologie, 5, 538—547, 1976.
6. Davey M. G. Biol. haemat. (Basel), 22, 1, 1966.
7. De Nicola P. Thrombos., hemorr. Diathes., suppl. 55, 115—144, 1973.
8. Friedman I. A., Schwartz S. O. In: Progress in Liver Disease. I. Grune and Stratton, New York, 1961.
9. Gehrman G., Bleifeld W. Blut, 17, 266, 1968.
10. Herbert V. In: Progress in Liver Disease. Grune and Stratton, New York, 1965.
11. Huber H., Huber V., Platzer S. Wien. Klin. Wschr., 40, 869, 1966.
12. Hoymand L. L., Brons N., Gormsen J. Thromb. diath. haemorrh., 21, 463—471, 1969.
13. Rao P. C., Sharad K. Indian J. Med. Res., 62, 9, 1303—1309, 1974.
14. Ratnoff O. D. J. B. Lippincott, Philadelphia, 147, 1970.
15. Reimann F., Erdogan C., Ulagay I. Acta hepato-splenol., 4, 230, 1960.
16. Summerskill W. H. J., Davidson C. S., Dible J. H., Mallory G. K., Sherlock A., Turner M. D., Wolfe S. J. New Engl. J. Med., 262, 1, 1960.
17. Weinreich J. Acta hepato-splenol., 10, 81, 1963.

მ. ბოგველიშვილი, მ. კვერნაძე

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს გ. მუხაძის სახელობის
ჰემატოლოგიისა და სისხლის გადასხმის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

მეგაკარიოციტული აპარატისა და თრომბოციტების კინეტიკის კომპლექსური გამოკვლევით ექსპერიმენტული ტოქსიკური ჰეპატიტის დროს შესწავლილ იქნა ზოგიერთი საკითხი, თუ თრომბოციტოპოეზში რა მონაწილეობას ღებულობს ღვიძლი.

დაკვირვება წარმოებდა 8 ძალღზე 4 თვის განმავლობაში. ძალღებს 2,5 თვეს ეძლეოდათ CCl_4 *pes os* 0,3 მლ/კგ.

აღმოჩნდა, რომ თუ ღვიძლი დაზიანებულია, სისხლში მკვეთრად მცირდება თრომბოციტების რაოდენობა; გამოხატულ თრომბოციტოპენიასთან ერთად აღინიშნება ალპეზიოზის უნარის მომატება და ერთროციტთა აგრეგაციის უნარის დაქვეითება. სისხლის ფირფიტების სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა უმნიშვნელოდ მოკლდება. ძვლის ტვინის მეგაკარიოციტულ აპარატზე დაკვირვებით გამოირკვა, რომ ხდება მწიფე ფორმებისკენ გადახრა მეგაკარიოციტებისა და თავისუფალი ბირთვების მომატების ხარჯზე, იზრდება უმოქმედო მეგაკარიოციტების რიცხვი. ძვლის ტვინში მიელო- და მეგაკარიოციტების რაოდენობა მცირდება. შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ ღვიძლი, ძვლის ტვინის თრომბოციტოპოეზურ ფუნქციაზე მოქმედების შედეგად, ხელს უწყობს ფუნქციურად სრულფასოვანი მეგაკარიოციტების მომწიფებას.

SOME CHANGES IN THE MEGAKARYOCYTE-THROMBOCYTIC SYSTEM IN EXPERIMENTAL TOXIC HEPATITIS

M. V. BOGVELISHVILI, M. G. KVERNADZE

G. Mukhadze Institute of Hematology and Blood Transfusion,
Georgian Ministry of Health, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

A complex study has been made of the kinetics of thrombocytes and the megakaryocyte-thrombocyte system in experimental toxic hepatitis. The experiments were carried out on 8 dogs during 4 months. Dogs were given 0,3 ml/kg CCl_4 *per os* during 2,5 months.

It has been demonstrated, that during the liver affection the number of thrombocytes is extremely decreased. Simultaneously with pronounced thrombocytopenia adhesion is enhanced, aggregation is decreased.

The mean life-time of plateletes is slightly shortened. In the megakaryocyto-grams there is some deflexion to the mature forms with an increase of free nuclei. The number of inactive megakaryocytes increases. It may be assumed that the liver by affecting the function of thrombocytopoiesis of bone marrow promotes the formation of the functionally matured megakaryocytes.

ВЛИЯНИЕ ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ПОВЕДЕНИЕ ЯЩЕРИЦ И ЧЕРЕПАХ

Н. И. Сихарулидзе, А. Я. Кадагишвили

Тбилисский государственный университет

Поступила в редакцию 22.2.1977

Изучалось влияние внутримышечной инъекции разных доз стрихнина, кофенна, эзерина и никотина на условнорефлекторное поведение и образную кратковременную память ящериц и черепах. Образная кратковременная память у животных выявлялась непрямым вариантом метода отсроченных реакций. Оказалось, что под влиянием малой, средней и большой доз стрихнина, кофенна, эзерина и никотина нарушается как образная кратковременная память, так и выработанные и закрепленные условнорефлекторные реакции. Исходя из полученных данных, надо предполагать, что функциональная система образной и условнорефлекторной памяти пресмыкающихся в отношении к некоторым психотропным веществам проявляет одинаковую чувствительность.

Знание характера изменений высшей нервной деятельности при действии фармакологических веществ позволяет не только лучше понять механизм их действия, уточнить и расширить показания к применению их в практике, но и выявить возможность и пределы использования этих веществ при изучении нейрхимических механизмов мозга, в частности поведения и памяти.

На основе взаимодействия фармакологических веществ с определенными биохимическими реактивными структурами проводится их биохимическая классификация. Наиболее последовательно проведена классификация в отношении веществ, влияющих на холино-, адрено- и серотонинореактивные структуры и на обмен соответствующих аминов [7, 8].

Анализ эффектов фармакологических веществ на поведение и память весьма сложен. Характер действия зависит не только от дозы, вида и типологических особенностей животного, но и от времени введения веществ по отношению к моменту выработки реакции [1].

В формировании поведения особое место занимают те вещества, которые влияют на холинорецепторные структуры мозга [5, 9, 10, 13].

Однако имеющиеся по этому вопросу данные противоречивы и к тому же касаются, главным образом, млекопитающих животных [16, 17, 19, 21]. Вопрос о том, какое влияние оказывает действие некоторых нейрострогих веществ на поведение низших позвоночных животных в литературе освещен недостаточно. Исходя из этого, целью настоящей работы было изучение влияния стрихнина, кофенна, эзерина и никотина на поведение ящериц и черепах.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на восьми черепахах (*Emys orbicularis* и *Clemmys caspica*) и на пятнадцати ящерицах (*Lacerta strigata* и *Lacerta media*)



в условиях свободного поведения в большом стеклянном террариуме, который был разделен перегородками на несколько частей. В террариуме все максимально приближалось к естественным природным условиям.

Образная краткосрочная память у ящериц и черепах выявлялась непрямым вариантом метода отсроченных реакций [3]. У животных вырабатывали условные пищевые рефлексы к двум кормушкам, находящимся в террариуме, на разные условные сигналы — на красный свет электрической лампочки у правой кормушки и на желтый свет — у левой. Источники световых сигналов висели над кормушками. Когда животные обучались безошибочно направляться к кормушкам на соответствующие условные сигналы, вводилась отсрочка, т. е. животным давалась возможность свободного выбора кормушек не на фоне действия условного раздражителя, а лишь через определенные промежутки времени после его выключения. Опыты с отсрочкой ставились в случайном порядке по схеме Геллермана [15]. Если ящерицы и черепахи правильно направлялись к сигнализируемой кормушке, то данное поведение считалось проявлением образной краткосрочной памяти [2]. Стрихнин, кофеин, эзерин и никотин вводились разным животным внутримышечно за 20—25 мин до начала опыта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОПЫТОВ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первое вещество, которое вводилось ящерицам и черепахам внутримышечно, был стрихнин в малых (0,09 мг/кг), средних (0,15 мг/кг) и больших (1 мг/кг) дозах. После введения стрихнина у ящериц и черепах появлялись признаки беспокойства, которое возрастало в зависимости от увеличения дозы. В первые 8—12 мин после введения препарата отмечались, особенно у ящериц, дрожания нижней челюсти и конечностей, круговые движения. По мере прохождения времени после инъекции стрихнина у черепах и ящериц двигательная активность постепенно снижалась. Все указанные выше изменения, вызванные влиянием стрихнина, в среднем через 15—20 мин почти полностью сглаживались.

Таблица 1

Условные реакции ящериц и черепах до и после введения стрихнина (0,15 мг/кг)

| Подопытные животные | До введения стрихнина | | | После введения стрихнина | | |
|---------------------|-----------------------|----|---|--------------------------|----|---|
| | Число проб | + | — | Число проб | + | — |
| ящерицы | | | | | | |
| № 7 | 15 | 13 | 2 | 15 | 15 | 0 |
| № 9 | 15 | 14 | 1 | 15 | 15 | 0 |
| № 3 | 15 | 12 | 3 | 15 | 15 | 0 |
| черепахи | | | | | | |
| № 2 | 15 | 12 | 3 | 15 | 15 | 0 |
| № 4 | 15 | 13 | 2 | 15 | 15 | 0 |
| № 1 | 15 | 13 | 2 | 15 | 14 | 1 |

Примечание: знак + означает правильный выбор, знак — — неправильный выбор направления к месту нахождения пищи

г. Институт зоологии и ботаники
Академии наук СССР



На основании тщательной протокольной записи и сравнения поведения животных до и после инъекции стрихнина выяснилось, что при более низких дозах незначительно понижались пищевые условные рефлексы. Это выражалось в следующем: животные часто останавливались, не всегда точно подходили к сигнализируемой кормушке. Что касалось отсроченных реакций на зрительные раздражители, то эти реакции к указанной дозе стрихнина проявляли достаточную резистентность, т. е. на фоне действия стрихнина количество правильных ответов при тех же отсрочках, что и до инъекции, не менялось.

Таблица 2
Отсроченные реакции ящериц и черепах на условные раздражители до и после введения стрихнина (0.15 мл/кг)

| Подопытные животные | 2 мин | | | 4 мин | | | 6 мин | | | 8 мин | | | 10 мин | | |
|--------------------------|------------|----|---|------------|----|---|------------|----|----|------------|---|---|------------|---|---|
| | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - |
| до введения стрихнина | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ящерицы | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 7 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 9 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 3 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| Черепахи | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 2 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 4 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 1 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| после введения стрихнина | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ящерицы | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 7 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 6 | 4 |
| № 9 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 7 | 3 |
| № 3 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 5 | 5 |
| Черепахи | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 2 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 4 | 6 |
| № 4 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 7 | 3 | 10 | 5 | 5 |
| № 1 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 6 | 4 |

Увеличение дозы стрихнина (средняя доза — 0,15 мл/кг) значительно активировало протекание рефлексов, увеличивалось также время сохранения в памяти следов действия условных сигналов. Так, например, после введения указанной дозы стрихнина черепахи и ящерицы более активно направляются к сигнализируемым кормушкам, число случайных решений задач значительно уменьшается, количество неправильных ответов при тех же отсрочках резко сокращается, наблюдаются реакции с увеличением отсрочки (табл. 1 и 2). Аналогичные результаты были получены и на млекопитающих [7].

Большие дозы стрихнина (1 мл/кг) у ящериц и черепах вызывали значительное нарушение условнорефлекторных и отсроченных реакций. После введения стрихнина увеличивался латентный период реакции на условные сигналы. Животные более медленно подходили к сигнализируемым кормушкам, иногда не доходили до кормушек и долго оставались на середине террариума без движения. Часто их подталкивали палкой и доводили до кормушки, но обычно они или не

брали пищи, или же ели неохотно. На фоне действия указанной дозы стрихнина количество правильных ответов при тех же отсрочках ко сокращалось.



Таблица 3

Условные реакции ящериц и черепах до и после введения кофеина (3 мл/кг)

| Подопытные животные | До введения кофеина | | | После введения кофеина | | |
|---------------------|---------------------|----|---|------------------------|----|---|
| | Число проб | + | - | Число проб | + | - |
| Ящерицы | | | | | | |
| № 7 | 15 | 14 | 1 | 15 | 15 | 0 |
| № 9 | 15 | 11 | 4 | 15 | 15 | 0 |
| № 3 | 15 | 12 | 3 | 15 | 15 | 0 |
| Черепахи | | | | | | |
| № 2 | 15 | 12 | 3 | 15 | 15 | 0 |
| № 4 | 15 | 13 | 2 | 15 | 55 | 0 |
| № 1 | 15 | 14 | 1 | 15 | 15 | 0 |

Через 45—70 мин после введения стрихнина (любой дозы) общее поведение животных начинало нормализовываться. Нормализация условно-рефлекторной деятельности у животных происходила раньше (45—60 мин) отсроченных реакций (55—70 мин).

Таблица 4

Отсроченные реакции ящериц и черепах на условные раздражители до и после введения кофеина (3 мл/кг)

| Подопытные животные | 2 мин | | | 4 мин | | | 6 мин | | | 8 мин | | | 10 мин | | |
|---------------------|------------------------|----|---|------------|----|---|------------|----|----|------------|---|---|------------|---|----|
| | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - | число проб | + | - |
| | до введения кофеина | | | | | | | | | | | | | | |
| Ящерицы | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 7 | 10 | 10 | 0 | 10 | 7 | 3 | 10 | 1 | 9 | — | — | — | — | — | — |
| № 9 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 3 | 10 | 10 | 0 | 10 | 1 | 9 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| Черепахи | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 2 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 1 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 4 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| № 1 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 2 | 10 | — | — | — | — | — | — |
| | после введения кофеина | | | | | | | | | | | | | | |
| Ящерицы | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 7 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 2 | 8 |
| № 9 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 1 | 9 |
| № 3 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 |
| Черепахи | | | | | | | | | | | | | | | |
| № 2 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 1 | 9 |
| № 4 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 9 | 1 | 10 | 0 | 10 |
| № 1 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 | 10 | 8 | 2 | 10 | 0 | 10 |

Второе вещество, которое вводилось ящерицам и черепахам, был кофеин. Были использованы разные дозы кофеина (0,06 мг/кг и 0,5 мг/кг и 3 мг/кг). При действии указанных доз кофеина отмечалось изменение в поведении животных не наблюдалось. У ящериц отмечались нарушения в поведении животных в двигательных актах. При инъекции кофеина у животных наблюдалось более правильное протекание условных рефлексов в зависимости от дозы кофеина. При увеличении доз кофеина увеличивалось количество правильных ответов на условные рефлексы и те же отсрочки, а также количество правильных ответов при больших отсрочках (табл. 3 и 4). Действие препарата длилось приблизительно в продолжении 60—80 мин. Эти данные согласуются с результатами, полученными на млекопитающих животных [4, 18].

Данные о влиянии ацетилхолина на высшую нервную деятельность разноречивы [6, 11]. С целью изучения ацетилхолина вводился ингибитор эзерин, который угнетает действие холинэстеразы и способствует накоплению ацетилхолина. Были применены малые (0,05 мг/кг), средние (0,12 мг/кг) и большие (0,18 мг/кг) дозы эзерина. Введение малой дозы эзерина вызывает повышение уровня условных рефлексов, а также удлинение латентного периода отсроченных реакций.

Действие никотина на поведение человека и животных изучено довольно подробно [12, 14, 20]. Применение никотина на ящерицах и черепахах вызывало полное нарушение как условнорефлекторного действия, так и отсроченных реакций. Что касается общего поведения животных, то после инъекции никотина у ящериц и черепах общая двигательная активность постоянно снижалась, они становились вялыми. В опытах наблюдалось замедленное реагирование. У подопытных животных отмечалось сильное угнетение условнорефлекторной деятельности, что выявлялось в осуществлении пищевых рефлексов с большим латентным периодом. Введение никотина у подопытных животных вызывало также резкое сокращение количества правильных ответов при тех же отсрочках, что до инъекции. Следует отметить, что часть ошибок, допускаемых животными, имела характер персеверации: черепахи и ящерицы на условные сигналы — красный и желтый свет лампочки — после отсрочки иногда стереотипно направлялись в одном направлении и к одной и той же кормушке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазашвили И. М., Карели Э. А. Изв. АН ГССР, сер. биол., 2, 4, 285—289, 1976.
2. Бериташвили И. С. Память позвоночных животных, ее характеристика и происхождение, «Наука», М., 1974.
3. Бериташвили И. С., Айвазашвили И. М., Орджоникидзе Ц. Л. Тр. Ин-та физиологии АН ГССР, 14, 1965, 23—38.
4. Борисова Т. А. Ж. высш. нерв. деят., 9, 2, 263—272, 1959.
5. Бородкин Ю. С., Крузе В. А. Тез. докл. 3-й конф. по проблемам памяти и следовых процессов, Пушино-на-Оке, 1974, 109.
6. Гальперин С. М. Ж. высш. нерв. деят., 9, 2, 240—244, 1952.
7. Ильюченко Р. Ю. Фармакология и токсикология, 1970, 33, 2, 237—242.
8. Ильюченко Р. Ю. Фармакология поведения и памяти, «Наука», Новосибирск, 1972.
9. Ильюченко Р. Ю., Елисеева А. Г. Ж. высш. нерв. деят., 17, 330—336, 1967.
11. Купалов П. Е., Селиванова А. Т. В сб.: Проблемы физиологии и патологии высшей нервной деятельности, «Медицина», Л., 1966, 132—156.
12. Лукомская И. Я. В сб.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ, «Медицина», Л., 1957.

13. Селиванова А. Т. Действие холинергических веществ на высшую нервную деятельность, «Медицина», Л., 1969, 62—70.
14. G a r g M. P. Psychopharmacologie, 14, 432—449, 1969.
15. G e l l e r m a n C. W. Цит. по «Экспериментальной психологии», 2, 32, 1969.
16. G r o s s m a n S. P. Physiol. Behav., 4, 625—631, 1969.
17. H a r a n a t h P. S. R. K., S u n a n d a — B a l K., V e n k a t a k r i s h n a B h a t t U. Brit J. Pharmacol. Chemother., 29, 42—58, 1967.
18. N i e s c h u l z O. Med. Pharmacol., 13, 294—301, 1965.
19. L o n g o V. G. Pharmacol. Rev., 18, 965—972, 1966.

ზოგიერთი ფარმაკოლოგიური ნივთიერების გავლენა
ხვლიკისა და კუს ქცევაზე

ნ. სიხარულიძე, ა. კადაგიშვილი

თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რ ე ზ ი უ მ ე

გამოიჩვენა, რომ სტრიქნინის, კოფეინის, ეზერინისა და ნიკოტინის მცირე, საშუალო და დიდი დოზებით კუნთებში შეყვანა თანაბრად აქვეითებს ხელიკისა და კუს, როგორც პირობით-რეფლექსურ მოქმედებას, ისე ხატით წარმართულ ხანმოკლე მეხსიერებას (დაყოვნებული რეაქციები). მიღებული შედეგები იმის სასარგებლოდ მეტყველებენ, რომ სხვადასხვა ფსიქოტროპული ნივთიერებები ერთნაირად მოქმედებენ ქვეწარმავალთა ხატით წარმართული და პირობითრეფლექსური მეხსიერების ფუნქციურ სისტემაზე.

EFFECT OF SOME PHARMACOLOGICAL DRUGS ON THE
BEHAVIOR OF LIZARD AND TURTLE

N. I. SIKHARULIDZE, A. I. KADAGISHVILI

Tbilisi State University, USSR

S u m m a r y

Intramuscular injection of small, middle and large doses of strychnine, capheine, eserine and nicotine was shown to impair conditioned reflex activity, as well as short-term image memory (delayed responses) in lizard and turtle. The data obtained indicate that different pharmacological drugs similarly affect the functional systems responsible for the image and conditioned reflex memory in reptiles.

ИЗМЕНЕНИЕ ПАРЦИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ ДЕНЕРВИРОВАННОЙ ПОЧКИ И ПОЧЕЧНОГО АУТОТРАНСПЛАНТАТА В УСЛОВИЯХ СПОНТАННОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕИННЕРВАЦИИ

Т. И. Шиошвили

*Научно-исследовательский институт урологии и нефрологии им. А. П. Цулукидзе
МЗ ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 17.2.1978

В опытах на 62 собаках в динамике в течение 2 лет изучались парциальные функции почек после их денервации и аутотрансплантации в условиях спонтанной и хирургической реиннервации по методу И. Д. Кирпатовского.

Результаты экспериментов свидетельствуют, что ортотопическая денервация и аутотрансплантация почек без их хирургической реиннервации (при спонтанной реиннервации) сопровождалась снижением фильтрационной, реабсорбционной функций почек и почечного кровотока. Причем наиболее резкое угнетение этих функций начиналось через 4—6 месяцев после операции, а затем угнетение прогрессировало на протяжении 2 лет.

Хирургическая реиннервация денервированной почки и почечного трансплантата по методу И. Д. Кирпатовского оказывала благотворное адаптационно-трофическое влияние на почку, предотвращала ее функциональную депрессию и обеспечивала полноценное функционирование в течение длительного времени. Метод может быть рекомендован для клинического применения.

Пересаженная почка подвергается действию ряда специфических и неспецифических повреждающих факторов, среди которых немалую роль играет денервация органа. Наблюдения последних лет показывают, что децентрализация почки, как в случае ее денервации, так и в связи с аутотрансплантацией, в отдаленные сроки сопровождается атрофией и склерозом органа, несмотря на отсутствие реакции тканевой несовместимости [1, 2, 3, 4, 6, 7].

Ввиду того, что поиск путей удлинения полноценного функционирования пересаженной почки составляет важный раздел трансплантологии, нами предпринято экспериментальное исследование по изучению влияния хирургической реиннервации на функциональное состояние почечного аутотрансплантата.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЙ

Опыты проведены на 62 взрослых беспородных собаках обоего пола весом 18—25 кг. Все животные были подразделены на 5 групп и 2 подгруппы. В первой группе (9 собак) проводилась денервация почки; во второй группе (8 собак) осуществлялась денервация и реиннервация ее по методу И. Д. Кирпатовского [1]; в «а» подгруппе третьей группы опытов (9 собак) выполнялась аутотрансплантация почки в таз без хирургической реиннервации органа; в «б» подгруппе той же груп-

гы (9 собак) дополнительно к этому одновременно удалялась противоположная почка; в «а» подгруппе четвертой группы опытов (9 собак) аутотрансплантированная в таз почка реиннервировалась по названному методу; в «б» подгруппе той же группы (9 собак) дополнительно проводилась контрлатеральная нефрэктомия; в пятой, контрольной, группе опытов (9 собак) выполнялась правосторонняя нефрэктомия и единственная левая почка оставлялась интактной.

Операции выполнялись под общим наркозом (*Sol. Phentani* 0,005% 1 мл внутримышечно, *Sol. Droperidoli* 0,25% 1 мл внутривенно, *Sol. Hexenali* 1% 100—150 мл внутривенно). Для стандартизации условий проведения опытов и удобства манипуляций на более длинной сосудистой ножке операции выполнялись на левой почке. Денервация осуществлялась путем перерезки всех видимых нервов, идущих вдоль почечной артерии, вены и юксталоханочного отдела мочеточника, денудации этих сосудов и декапсуляции почки.

Аутотрансплантация почки проводилась гомолатерально в тазовую область с ручным сшиванием «конец в конец» почечных сосудов с *a. и v. iliacaе exl.*

Хирургическая реиннервация почки по методу И. Д. Кирпатовского [1] проводилась путем сшивания периваскулярных фасциально-клетчаточных лоскутов анастомозированных сосудов с расположенными на них ветвями вегетативного нервного сплетения.

Для раздельного изучения парциальных функций оперированной и интактной почек создавался двухкамерный мочевой пузырь по методу Г. И. Назаришвили [5]. В левую камеру этого пузыря пересаживался левый мочеточник. Накладывались губовидные свищи обеих камер мочевого пузыря.

После операции, спустя 2—4, 8—10 дней, 1, 2, 4, 6 месяцев, 1 и 2 года, у животных исследовались парциальные функции оперированной и интактной почек: фильтрация и реабсорбция (по эндогенному креатинину) и кровоток (по кардиотрасту). Исследования выполнялись трехкратно в каждый из отмеченных сроков. В связи с послеоперационной смертностью животных некоторые опыты дублировались. Всего произведено 175 исследований функций почек. Так как абсолютные функциональные показатели почек значительно колеблются в зависимости от веса и поверхности тела животного, то после определения абсолютных значений парциальных функций оперированной и интактной почек вычислялись их процентные соотношения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе опытов после денервации почки в течение 4 месяцев ее клубочковая фильтрация составляла $62,6 \pm 3,2\%$, $60,7 \pm 2,5\%$, $66,6 \pm 5,6\%$, $45,3 \pm 4,5\%$, $64,0 \pm 6,2\%$ фильтрации противоположной почки; с 6 месяцев наблюдалось ее дальнейшее снижение ($56,9 \pm 4,8\%$, $38,3 \pm 8,2\%$) и через 2 года она составляла $53,3 \pm 3,8\%$ ($P < 0,001$) фильтрации противоположной почки.

Соотношение реабсорбционной функции денервированной и интактной почек в течение 4 месяцев колебалось между $85,5 \pm 2,5\%$ и $85,4 \pm 2,4\%$, затем наблюдалось ее снижение, которое через 2 года достигло $75,2 \pm 3,2\%$ ($P < 0,001$).

Соотношение кровотока в той же группе опытов в первые 4 месяца менялось от $75,4 \pm 3,8\%$, $68,8 \pm 2,2\%$, $81,2 \pm 1,8\%$ до $78,3 \pm 2,1\%$, затем с 6 месяцев начало снижаться ($62,2 \pm 3,8\%$, $59,9 \pm 4,6\%$) и через 2 года равнялось $56,6 \pm 5,5\%$ ($P < 0,001$).

Во второй группе опытов после денервации почки и ее хирургической реиннервации в первые 10 дней фильтрационная функция была по-

нижена ($60,0 \pm 5,4\%$, $70,7 \pm 3,8\%$, $P < 0,001$), через 1 и 2 месяца она заметно возросла ($93,1 \pm 4,2\%$, $91,6 \pm 2,8\%$, $P > 0,05$), а с 4 месяцев достигла $100,2 \pm 1,1\%$, $103,8 \pm 2,8\%$, $93,8 \pm 4,5\%$ фильтрации контрлатеральной почки ($P > 0,05$).

Реабсорбционная функция в течение 1 месяца составляла $84,2 \pm 4,2\%$, $85,4 \pm 3,3\%$ интактной почки ($P < 0,01$), через 2 месяца происходило ее нарастание ($96,3 \pm 4,2\%$, $P > 0,05$) и с 4 месяцев она достигала $98,5 \pm 1,8\%$, $97,1 \pm 1,2\%$, $99,0 \pm 0,5\%$, $98,6 \pm 0,6\%$ реабсорбции противоположной почки ($P > 0,05$).

Почечный кровоток в течение первых 10 дней был понижен ($80,2 \pm 2,2\%$, $78,9 \pm 3,6\%$) относительно интактной почки ($P < 0,001$), однако с 1 месяца и далее стабилизировался на нормальном уровне ($97,3 \pm 1,1\%$, $99,6 \pm 1,6\%$, $100,5 \pm 1,0\%$, $P > 0,05$).

В «а» подгруппе третьей группы опытов, где выполнялась ауто-трансплантация почки без хирургической реиннервации, клубочковая фильтрация в течение 4 месяцев была заметно угнетена ($60,0 \pm 5,4\%$, $57,7 \pm 6,5\%$), затем с 6 месяцев и до 2 лет наблюдалось дальнейшее ее падение до $49,7 \pm 2,9\%$, $49,7 \pm 5,7\%$ фильтрации интактной почки ($P < 0,001$).

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении реабсорбционной функции пересаженной почки: в ближайшие сроки после операции (в течение 2 месяцев) — умеренное снижение ($80,3 \pm 1,1\%$, $85,0 \pm 3,3\%$), а в дальнейшем (до 2 лет) — значительное снижение реабсорбции ($76,6 \pm 4,0\%$, $72,4 \pm 2,8\%$) по сравнению с показателями интактной почки ($P < 0,001$).

Почечный кровоток также понизился и к 2 годам составил $59,8 \pm 5,9\%$ кровотока интактной почки ($P < 0,001$).

В «б» подгруппе той же группы опытов после ауто-трансплантации почки и контрлатеральной нефрэктомии наблюдалась такая же динамика изменений парциальных функций, что и в «а» подгруппе с сохранением второй почки: к 2 годам клубочковая фильтрация составила $55,9 \pm 3,2\%$, реабсорбция — $76,6 \pm 3,0\%$, а кровоток — $60,6 \pm 2,9\%$ показателей единственной интактной почки ($P < 0,001$).

В «а» подгруппе четвертой группы опытов после ауто-трансплантации почки и ее хирургической реиннервации лишь в течение ближайшего 1 месяца отмечалось снижение клубочковой фильтрации ($52,7 \pm 6,8\%$, $66,6 \pm 2,9\%$) и почечного кровотока ($79,2 \pm 5,5\%$, $82,8 \pm 2,2\%$, $P < 0,001$), а в течение 2 месяцев — снижение реабсорбции ($82,2 \pm 1,0\%$, $90,8 \pm 3,0\%$, $P < 0,01$) по сравнению с показателями интактной почки; в дальнейшем (с 4 месяцев) наступило полное восстановление парциальных функций оперированной почки и уравнение их с показателями противоположной почки.

В «б» подгруппе той же группы опытов, где дополнительно к этапам операции предыдущей подгруппы выполнялась контрлатеральная нефрэктомия, наблюдалось менее значительное и более кратковременное понижение функций почки, чем в предыдущей подгруппе — фильтрации до $66,2 \pm 3,2\%$, $83,3 \pm 2,2\%$, реабсорбции до $86,4 \pm 1,9\%$, кровотока до $68,9 \pm 5,0\%$, $82,8 \pm 3,2\%$ ($P < 0,001$), а спустя 1, 2 и 1 месяц соответственно наступала полная функциональная реверсия оперированной почки.

Таким образом, анализ результатов проведенных исследований показывает, что наиболее глубокие функциональные нарушения наблюдались после денервации почки и после ее ауто-трансплантации без последующей хирургической реиннервации. В этих группах отчетливо выявлялось снижение клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и почечного кровотока денервированной и пересаженной почки, причем наиболее резкое угнетение этих функций начиналось

через 4—6 месяцев после операции, а затем угнетение прогрессирует на протяжении 2 лет.

Во второй группе опытов после денервации и реиннервации и в четвертой группе после аутотрансплантации почки с хирургической ее реиннервацией в первые 1—2 месяца также отмечалось некоторое нарушение указанных функций, однако, во-первых, это расстройство не было столь значительным, а во-вторых, оно было временным и за этим следовало практически полное функциональное восстановление почки.

На основании изложенного можно заключить, что причиной такого благотворного влияния, по-видимому, явилось «благополучное» вращание подшитого нервного сплетения в почку и прорастание полноценных нервных волокон вплоть до отдельных функциональных единиц почки.

Заслуживает внимания обнаруженная асинхронность нормализации отдельных функций реиннервированной почки. Вначале восстанавливался почечный кровоток (во второй группе через 1 месяц, а в четвертой — через 2 месяца), затем фильтрационная функция (через 4 месяца) и в самом конце — реабсорбционная функция (соответственно через 4 и 6 месяцев после операции).

Благодаря отмеченной динамике можно судить об определенной этапности в нейрорегенераторных процессах в почке и полагать, что подшитые нервы вначале прорастали по ходу предшествовавших магистральных нервных стволов почки, а затем разветвлялись до уровня терминальных рецепторов почки, что сопровождалось нормализацией функций почки на соответствующих уровнях.

Функции единственной пересаженной реиннервированной почки восстанавливались в той же последовательности, что и при сохранении контрлатеральной почки, но в более ранние сроки, так что полная нормализация показателей наступала уже через 2 месяца.

В заключение можно отметить, что так как хирургическая реиннервация денервированной почки и почечного трансплантата по методу И. Д. Кирпатовского [1] оказывает благотворное адаптационно-трофическое влияние на почку, предотвращает ее функциональную депрессию и обеспечивает полноценное функционирование в течение длительного времени, указанный метод может быть рекомендован для широкого применения в клинической практике, в частности при пересадке почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кирпатовский И. Д. В кн.: Вопросы почечной недостаточности и пересадки почек (Тр. Университета Дружбы Народов им. П. Лумумбы). М., 1969, 111—114.
2. Кирпатовский И. Д., Быкова Н. А. Пересадка почки, «Наука», М., 1969.
3. Лебедев А. А. Аутотрансплантация почки, «Наука», М.-Л., 1971.
4. Надельсон Ф. Э. Экспер. хирургия и анестез., 5, 10—11, 1966.
5. Назаришвили Г. И. Тр. Ин-та урологии, Тбилиси, 4, 1967, 177—184.
6. Швалев В. Н. Иннервация почек, «Наука», М.-Л., 1965.
7. Шпуга Г. М. О функции пересаженной почки, Автореф. докт. дисс., Иваново, 1956.

თ. შიოშვილი

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ა. წულუკიძის სახელობის
უროლოგიისა და ნეფროლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი ე მ ე

დენერვირებული და აუტოტრანსპლანტირებული თირკმლის პარციალური ფუნქციები, სპონტანური და ქირურგიული რეინერვაციის დროს, შევისწავლეთ 2 წლის განმავლობაში, 62 ძაღლზე.

ექსპერიმენტის შედეგები მოწმობენ, რომ თირკმლის ორთოტოპიკური დენერვაცია და აუტოტრანსპლანტაცია მისი ქირურგიული რეინერვაციის გარეშე (სპონტანური რეინერვაციის დროს) იწვევს თირკმლის ფილტრაციულ-რეაბსორბციული ფუნქციისა და სისხლის ნაკადის დაქვეითებას. ეს დაქვეითება განსაკუთრებით თვალსაჩინოა ოპერაციიდან 4—6 თვის შემდეგ, და სულ უფრო და უფრო მატულობს 2 წლის განმავლობაში.

დენერვირებული თირკმლისა და თირკმლის ტრანსპლანტატის ქირურგიული რეინერვაცია, ი. კირპატოვსკის მეთოდით, თირკმლის ადაპტაციურ-ტროფიკულ ფუნქციაზე დადებითად მოქმედებს, იცავს თირკმელს ფუნქციური დეპრესიისაგან და უზრუნველყოფს მის ხანგრძლივ სრულფასოვან მოქმედებას. ეს მეთოდი შეიძლება გამოყენებულ იქნას კლინიკაში.

CHANGE OF PARTIAL FUNCTIONS OF DENERVED KIDNEY AND KIDNEY AUTOTRANSPLANT UNDER CONDITIONS OF SPONTANEOUS AND OPERATIVE REINNERVATION

T. I. SHIOSHVILI

Institute of Urology and Nephrology, Ministry of Health of the Georgian SSR, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

The partial functions of kidneys after their denervation and autotransplantation under conditions of spontaneous and operative reinnervation by Kirpatovski method have been studied in dynamics for 2 years on 62 dogs.

The results showed, that orthotopic denervation and autotransplantation of kidneys without their operative reinnervation (with spontaneous reinnervation) were attended by the reduction of kidneys filtration and reabsorption functions and renal blood flow. It should be noted that the strongest depression of those functions began 4—6 months after the operation and then depression grew progressively worse for 2 years.

Operative reinnervation of denerved kidney and a kidney transplant by Kirpatovski method had a wholesome adaptation — trophic effect on the kidney, prevented from its functional depression, providing its normal functioning over a long period of time. The method can be recommended for clinical use.

ВЛИЯНИЕ ГИДРОКОРТИЗОНА И РЕТАБОЛИЛА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПУЛЬПИТА

Т. И. Чхатарашвили, М. А. Бурдули

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 18.II.1977

Эксперимент проводили на кlyкках молодых собак. Создавались модели острого гнойного пульпита. В начальных фазах воспаления применялся гидрокортизон. В фазе репарации кортикостероид заменялся анаболическим стероидом — ретаболилом. Установлено, что гидрокортизон при длительном воздействии приводит пульпу к гибели, однако после кратковременного влияния гидрокортизона пульпа не теряет жизнеспособность и применение ретаболила стимулирует репаративные способности ткани.

При воспалительных процессах глюкокортикоиды, понижая проницаемость капилляров, задерживают образование экссудации. Они особенно показаны, когда воспаление развивается в замкнутых полостях. В связи с этим возникла мысль о возможности применения кортикостероидов в стоматологической практике. Появились сообщения о применении глюкокортикоидов с целью лечения пульпитов отдельно или в комбинации с антибиотиками [9, 8, 7, 1, 3, 2].

Одни авторы отмечают положительные результаты и считают, что этот метод открывает новые перспективы в деле лечения пульпитов, а кортикостероиды являются самыми эффективными фармакологическими средствами при шадящей терапии [8, 5, 3].

Другие авторы признают, что кортикостероиды в комбинации с антибиотиками, хотя и быстро снимают болевой симптом, подавляют воспалительные, в частности экссудативные, явления, но пульпа теряет способность образования твердой ткани, так как понижается ее пластическая функция [4].

Подчеркивая общее угнетающее действие глюкокортикоидов на мезенхимные ткани и, следовательно, на дентинопоз, ряд авторов утверждает, что они на фоне инфекции должны неминуемо привести пульпу к гибели, вызывая ее метаплазию; единственным критерием, по которому можно судить об успешном излечении пульпы, является ее способность образовывать твердую ткань, а строители этой ткани — фибробласты и одонтобласты особенно поражаются глюкокортикоидами [6].

Исходя из всего вышесказанного, мы задались целью:

1. В эксперименте на животных воспроизвести пульпит.
2. На модели искусственно воспроизведенного пульпита изучить влияние глюкокортикоида гидрокортизона на воспаленную ткань.
3. Через 48 часов воздействия глюкокортикоидом отменить этнотропное и применять патогенетическое средство, стимулирующее репаративные способности пульпы — анаболический стероид ретаболил, с целью выявления оставшихся пластических способностей пульпы.

Опыты по воспроизведению воспаления пульпы с последующим воздействием лекарственными средствами были поставлены нами на щенках 2—3-месячного возраста.

Под эфирным наркозом в клыках как верхней, так и нижней челюсти создавали полости типа глубокого карнуса. После углубления полости до просвечивания, через тонкий слой дентина пульпы круглым бором вскрывали пульпарную камеру и травмировали участок коронковой пульпы; полость оставляли открытой на 3 дня с целью получения экспериментальной модели гнойного пульпита.

Через трое суток после трепанации полость промывали физиологическим раствором, осушали ватой и на обнаженную пульпу, избегая всякого давления, наносили тампон с суспензией гидрокортизона (фирмы «Рихтер», Венгрия), затем полость пломбировали.

Из контрольных зубов через 48 ч удаляли тампон с гидрокортизоном и оставляли повязку с анаболическим стероидом — ретаболилом.

Зубы экстрагировались спустя 7, 14, 28 дней.

С целью морфологического изучения пульпы все экстрагированные зубы, беспрестанно охлаждая в физиологическом растворе, пилили с помощью алмазных сепарационных дисков, осторожно освобождали пульпу и немедленно фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина на 48 ч. После фиксации объекты промывали в проточной воде и проводили через ряд восходящих спиртов; после второй порции абсолютного спирта проводили через спирт-хлороформ, хлороформ, хлороформ-парафин и заливали в парафин.

Парафиновые срезы окрашивались гематоксилином-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. В срезах кислые мукополисахариды выявлялись раствором толуидинового синего при различных значениях pH-среды, рибонуклеиновая кислота (РНК) — методом Браше, щелочная фосфатаза — кальций-кобальтовым методом по Гомори, проводилась реакция на шифф-йодную кислоту (ШИК) по Мак-Манусу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На седьмые сутки воздействия гидрокортизоном в центральной части пульпы отмечается очаг некроза, потеря клеточного строения и гомогенизация ткани. Одонтобласты и фибробласты вокруг очага поражения подвергаются дистрофическим изменениям. В цитоплазме одонто-



Рис. 1. На 7 сутки после воздействия гидрокортизоном: в центральной части очаг некроза, вокруг ткань подвергается дистрофическим изменениям. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 300$

бластов и фибробластов наблюдается вакуолизация, клетки претерпевают сетчатую дистрофию (рис. 1).

Количество коллагеновых волокон резко увеличивается, они становятся грубыми. Видны стенки резко расширенных сосудов, эндотелиальных клеток.

Гистохимически отмечается неспецифическая пиронинофилия и потеря метакромазии. В зоне некроза наблюдается накопление ШИК-положительного материала. Волокнистые массы по ван Гизону красятся в темно-красный цвет и дают интенсивную ШИК-реакцию. Ферментная активность щелочной фосфатазы полностью отсутствует.

Через 14 суток ткань пульпы представлена сеточкой, состоящей местами из толстых, местами из тонких фибрилл. Фибриллы строят петли различной величины и формы. Петли в основном лишены каких-либо включений. Однако наблюдаются участки, где в петлях расположены дистрофически измененные ядра клеток. Фибриллы красятся по ван Гизону в темно-бурый цвет и дают ШИК-положительную реакцию. Основное вещество отсутствует, исчезает метакромазия. Реакция на щелочную фосфатазу отрицательная.

Через месяц вокруг светлой полости остаются одни фибриллы, исчезают и ядра, остатки прежней жизнедеятельности. Ткань пульпы подвергается необратимым дистрофическим и некробиотическим изменениям.

Таким образом, длительное влияние гидрокортизона вызывает метаплазию пульпы, оказывает угнетающее влияние на все элементы соединительной ткани; при наличии гнойного воспаления ухудшает течение инфекционного процесса, понижает пластическую функцию пульпы и неминуемо ведет ее к гибели.

Результаты наших наблюдений показывают, что на седьмые сутки после влияния гидрокортизона и ретаболила на течение пульпита в центральной части ткани пульпы обнаруживается очаг поражения, клеточный инфильтрат с быстро прогрессирующими процессами разрушения; иногда наблюдаются только скопления обломков ядер. Непосредственно вокруг кладбища клеток бурно развивается реакция — образован вал из сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов, макрофагов, лимфоцитов. За пределами очага поражения отмечается нестроя картина процесса возрождения: идет клеточная пролиферация за счет многоядерных формирований с разделением ядра на 3—4 и больше дочерних ядер. Клеточное деление сопровождается дифференцировкой, а также воспроизведением клеточных структур. Наблюдается новообразование сосудов, в стенках которых видны юные, бледные эндотелиальные клетки. По всей ткани разбросаны крупные макрофаги, в цитоплазме которых наблюдаются светлые вакуоли. Основание тканевого возрождения создано эпителиоидными клетками, которые довольно крупные, кругловатые; ядро светлое, пузырькообразное. От этих клеток в стороны отходят отростки; в дальнейшем они теряют эпителиоидную форму, становятся веретенообразными, а восстановив свои синцитиальные связи, приобретая звездчатую форму, напоминают фибробласты.

Ближе к периферическому слою фибробласты, являясь предшественниками одонтобластов, вытягиваются, располагаясь в несколько рядов. В этом ряду среди фибробластов находятся и крупные макрофаги.

Клеточный вал вокруг кисты дает яркую ШИК-положительную диастазоустойчивую реакцию, интенсивно красится пиронином и обладает повышенной активностью щелочной фосфатазы.

В цитоплазме макрофагов и эпителиоидных клеток отмечается наличие ШИК-положительного и пиронинофильного материалов. Фибробласты ШИК-негативны, но дают умеренно-повышенную пиронинофилию. В зоне размножения и дифференцирования фибробластов основное

вещество при окраске толуидиновым синим дает β -метахромазию, исчезающую после инкубации срезов в растворе тестикулярной гиалуронидазы. Сосудистые мембраны при окраске шифф-йодной кислотой ярко малинового цвета, утолщены. Эндотелиальные клетки дают положительную реакцию на РНК и ШИК-позитивны. Периферический слой ярко красится пиронином, ШИК-реакция положительная, повышена активность щелочной фосфатазы. Вновь образованные тончайшие волокна дают отчетливо положительную ШИК-реакцию.

Через 14 суток клетки периферического слоя приобретают обычную ориентацию. Среди одонтобластов уменьшается число мигрирующих макрофагов. Под слоем одонтобластов имеется избыток возрожденных капилляров с сочными эндотелиальными клетками. Клетки звездчатой формы образуют «клеточный синцитий», сплошную протоплазматическую сеть; в этом синцитии отчетливо видны волокна, постепенно превращающиеся в коллагеновые волокна. Процесс усиленной пролиферации занимает зону вокруг очага поражения. В центре очага обнаруживается киста с обломками некротических масс.

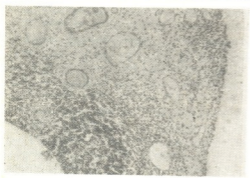


Рис. 2. Через месяц после воздействия ретаболилом: в клеточном вале вокруг кисты происходит процесс репаративной регенерации. Окраска гематоксилином и эозинном. $\times 120$

Периферический слой ярко красится пиронином и шифф-йодной кислотой, отмечается высокое содержание щелочной фосфатазы. Клетки субодонтобластического слоя умеренно красятся пиронином, основное вещество дает β -метахромазию, эндотелий сосудов дает яркую ШИК-реакцию.

Вокруг кисты клетки ярко красятся пиронином и шифф-йодной кислотой, отмечается повышение активности щелочной фосфатазы.

Спустя месяц одонтобласты почти восстанавливают нормальную структуру и ориентацию. Пододонтобластический слой представлен вновь образованными капиллярами и клетками звездчатой формы; среди молодых фибробластов находятся единичные макрофаги; их число увеличивается по направлению кисты, объем кисты значительно уменьшен; вокруг в тонком слое клеточного вала происходит процесс репаративной регенерации (рис. 2).

Одонтобласты при окраске на РНК красятся умеренно, ШИК-позитивны, дают яркую реакцию на щелочную фосфатазу. Клетки промежуточного слоя ШИК-негативны, умеренно красятся пиронином, основное вещество при окраске толуидиновым синим дает β -метахромазию.

Таким образом, после кратковременного воздействия гидрокортизоном пульпа сохраняет свои пластические свойства и под влиянием стимулирующего действия анаболического стероида — ретаболила — проявляет тенденцию восстановления своей нормальной структуры и функции.



Анализируя результаты исследований, мы пришли к выводу, что гидрокортизон при длительном воздействии на воспаленную пульпу ухудшает течение воспалительного процесса и ускоряет гибель тканей. Следовательно, глюкокортикоид — гидрокортизон — угнетающе действует на ткани пульпы, вызывает метаплазию, подавляет действие всех клеточных элементов. Можно с уверенностью сказать, что гидрокортизон не только подавляет размножение фибробластов и разрастание, возрождение, соединительной ткани, но в конце концов на фоне инфекции приводит клеточные элементы и, значит, всю пульпу к гибели.

После месячного воздействия гидрокортизоном на воспаленную пульпу не остается ни один клеточный элемент — свидетель прежней жизни.

Однако при гнойном воспалении, когда антибиотики оказываются малоэффективными, воспалительный процесс распространяется на всю пульпу и гибель последней неизбежна, необходимо прибегнуть к воздействию и противовоссудативными средствами. После кратковременного воздействия гидрокортизоном пульпа не теряет свои пластические свойства и, справившись в некоторой степени с воспалительными явлениями, она в благоприятных условиях, в нашем случае под воздействием анаболического стероида — ретаболила, включается в процесс репаративной регенерации и проявляет тенденцию к восстановлению своей нормальной структуры и функции.

ლიტერატურა

1. Иванов В. С., Семенова Н. Я., Гуторова Л. С., Иванова Е. В. *Стоматология*, 3, 27—29, 1967.
2. Лейбур Э. Э. *Стоматология*, 6, 28—31, 1972.
3. Сохадзе Ц. В. Консервативное лечение пульпитов биомициново-гидрокортизоновой пастой. Автореф. канд. дисс., Тбилиси, 1968.
4. Fischer G. H. *Obst. Z. Stomat.*, 60, 10, 383—388, 1963.
5. Kiriaty A. A. *J. Dent. Res.*, 37, 886—901, 1958.
6. Maeglin B. *Obst. Z. Stomat.*, 61, 209—212, 1964.
7. Schroeder A. *Ind. Dent. J.*, 12, 3, 356—373, 1962.
8. Schroeder A., Triadan H. *Oral Surg.*, 15, 3, 345—350, 1961.
9. Stanictoti G., Schinta G. *Stomatologia*, 8, 4, 323—327, 1961.

ჰიდროკორტიზონისა და რეტაბოლილის გავლენა ექსპერიმენტული პულპიტის მიმდინარეობაზე

მ. ჩხატარაშვილი, მ. ბურდული

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

ცდები ჩატარებულია ახალგაზრდა ძალღების ეშვებზე. შექმნილია მწვევე ჩირკოვანი პულპიტის ექსპერიმენტული მოდელი, მასზე შემდგომი მედიკამენტური ზემოქმედებისათვის. ანთების დასაწყის ფაზაში გამოვიყენეთ ჰიდროკორტიზონი, რეპარაციის ფაზაში ჰიდროკორტიზონი შევეცვალეთ ანაბოლიური სტეროიდით — რეტაბოლილით.

აღმოჩნდა, რომ ჰიდროკორტიზონის ხანგრძლივი ზემოქმედება იწვევს პულპის ქსოვილის ნეკროზს. ჰიდროკორტიზონის რეტაბოლილით შეცვლა იწვევს პულპის რეპარაციული უნარის სტიმულირებას, რაც ხელს უწყობს პულპის ჰისტოლოგიური სტრუქტურისა და ფუნქციის აღდგენას.

THE EFFECT OF HYDROCORTISONE AND RETABOLIL ON THE
COURSE OF EXPERIMENTAL PULPIT



T. J. CHKHATARASHVILI, M. A. BURDULI

The State Medical Institute, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

The experiments were carried out on the puppy canines, on which the models of acute suppurative pulpitis were produced. In initial phases of inflammation hydrocortisone was applied. In the reparation phase corticosteroid was replaced by anabolic steroid-retabolil.

Hydrocortisone applied for a long period of time was shown to bring about disintegration of the pulp. However if hydrocortisone is applied for a short period, the pulp remains viable, and the application of retabolil stimulates reparative facilities of the tissue.

ИНДУКЦИЯ ОПУХОЛЕЙ У КРЫС ПРИ СОВМЕСТНОМ ПЕРОРАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ ДИНИТРОЗОПИПЕРАЗИНА

З. Г. Григорашвили, А. А. Гоголи, Н. М. Харадзе

*Научно-исследовательский институт санитарии и гигиены им. Г. М. Натадзе
МЗ ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 3.1.1978

Представлены результаты изучения различных этапов становления злокачественного роста в некоторых органах у крыс при пероральном введении пиперазина и нитрита. Показана реальная возможность образования (путем нитрозирования) канцерогенного динитрозоппиперазина при взаимодействии пиперазина и нитрита в желудке крыс в широком диапазоне рН среды.

Эксперимент позволяет проследить различные этапы становления злокачественного роста и открывает перспективу гигиенической профилактики рака.

За последние десятилетия среди множества факторов, способствующих возникновению опухолей, большое значение придается загрязнению внешней среды различными химическими канцерогенными веществами, среди которых особое внимание стали привлекать нитрозосоединения [5, 6, 10, 14].

В отличие от ранее известных эндогенных канцерогенов, эндогенные нитрозосоединения образуются в результате реакции нитрозирования, не свойственной живым организмам [4, 17]. Эта реакция легко протекает в биологических средах, если обеспечивается контакт нитрозирующего агента и соответствующего амина.

В настоящее время доказано, что реакция нитрозирования с образованием нитрозосоединения протекает в кислой среде неферментативно [19, 20], а в щелочной — при участии бактериальной флоры [12, 13].

Модельными опытами на крысах [10, 11] было показано, что у отдельных вторичных аминов отсутствует способность нитрозировать в желудке — в связи с созданием сравнительной щелочной реакции, противодействующей нитриту.

Однако проведенными исследованиями [4, 19, 20] было доказано, что реакция нитрозирования с образованием нитрозосоединений протекает в кислой среде неферментативно. Вероятно, наиболее благоприятные условия для синтеза нитрозосоединений существуют в желудке при его нормацидном или гиперацидном состоянии; в этом месте обеспечивается длительный контакт обоих предшественников нитрозосоединений.

Вопрос о возможной роли эндогенных N-нитрозосоединений в генезе злокачественных опухолей человека возникает в связи с тем, что в последние годы в экспериментах доказана способность некоторых предшественников N-нитрозоаминов (метилмочевины, дифениламина, метиланилина, морфолина и др.) вступить в реакцию ни-

трозирования с нитритами и образовать *in vivo* в желудке канцерогенные нитрозосоединения [3, 8, 19, 20].

Несмотря на то, что подобные наблюдения немногочисленны и еще нуждаются в дальнейшем всестороннем изучении, они представляют большой интерес в разрезе этиологии и патогенеза злокачественных опухолей человека, приобретают важное значение для поиска пищевых факторов антиканцерогенеза и, таким образом, будут способствовать становлению еще одного аспекта гигиенической профилактики рака.

Целью настоящей работы явилось изучение возможности индуцирования опухолей у крыс при длительном пероральном введении им предшественников динитрозопиперазина.

В первой группе 18 животных получали 46,0 мг/кг пиперазина и нитрита натрия в концентрации 0,5%. Во второй группе 18 животных получали 4,6 мг/кг пиперазина и нитрита натрия в концентрации 0,5%. Третья группа (18 животных) получала 0,46 мг/кг пиперазина (ПДК) и нитрита натрия в концентрации 0,5%; четвертая группа (контрольная) — 25 животных, 8 из которых получали 46,0 мг/кг пиперазина с питьевой водой, 8 — нитрит натрия в концентрации 0,5%, а 9 содержали на обычном рационе вивария.

Качественное обнаружение N-нитрозосоединений в содержимом желудка проводили с помощью тонкослойной хроматографии по Кюллеру [16]. Выделенное вещество подвергали спектроскопическому исследованию (ИК-спектры снимались на приборе «VR-10», а электронные — на приборе «Specord UV-vis».

Материал для патогистологического исследования брали из разных органов экспериментальных животных в разные этапы эксперимента, фиксировали в 12%-ном растворе нейтрального формалина; применяли общепринятые методы приготовления гистологических препаратов, окрашивали их гематоксилин-эозином и микрофуксином по ван Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования по качественному обнаружению N-нитрозосоединений в содержимом желудка у крыс показали, что при сопоставлении значений R_f -веществ из содержимого желудка и свидетелей оказалось, что их значения (во всех 3-х группах) в разной степени соответствуют динитрозопиперазину ($R_f = 0,12$). Однако на хроматограмме контрольной группы животных пятна, соответствующие динитрозопиперазину, обнаружены не были. Спектральные характеристики исследуемого вещества подтверждают, что выделенный препарат, полученный с помощью тонкослойной хроматографии, соответствует структуре динитрозопиперазина [1, 2, 15].

Таким образом, полученные результаты подтверждают реальную возможность образования из вторичных аминов (пиперазина) и нитрита натрия в желудке животных канцерогенного динитрозопиперазина.

Согласно данным этих опытов, совместное введение пиперазина и нитрита в дозе 46,0 мг/кг (I группа животных) по сравнению с другими группами животных вызвало наиболее выраженное канцерогенное действие. У некоторых животных I и II группы, у которых опухоли не развились, в поздние сроки опыта выявлены патологические изменения слизистой оболочки пищевода (рис. 1) и межальвеолярных пере-

горонок легких*, аналогичные тем, что развиваются при воздействии канцерогенного динитрозопиперазина [7, 10, 11]. У отдельных подопытных животных (I, II группы), исследованных через 11—12 месяцев от начала опыта, помимо множественных мелких папилломатозных разрастаний слизистой оболочки пищевода (I группа), был обнаружен один случай более крупного опухолевого узла, локализирующегося в верхней его трети. У отдельных животных I группы были обнаружены аденомы легких, а также опухоли печени (рис. 2). У 9 животных контрольной группы, не подвергавшихся никаким воздействиям, морфоструктурные изменения во внутренних органах не выявлены.



Рис. 1. Очаг гиперплазии эпителия в пищеводе: видна гиперплазия эпителиального покрова пищевода (гематоксилин-эозин, ув. 8×40)

Наши результаты во многом согласуются с наблюдениями, полученными в опытах на крысах при совместном введении нитритов и вторичных аминов — метилбензиламина, метиламилина, морфолина, диметилмочевинны, дифениламина и других синтетических продуктов, получивших широкое применение в различных отраслях народного хозяйства, однако не встречающихся в качестве составных частей пищевых продуктов или медикаментов [18, 20, 21].

Достаточно высокий процент выхода опухолей пищевода, легких, а также печени при совместном введении пиперазина и нитрита (44,5%), по сравнению с данными о выходе опухолей при введении готового канцерогена (77,6%) [7, 10, 11], доказывают интенсивность процессов нитрозирования пиперазина в кислой среде желудка (табл. 1). Кроме того, интенсивность канцерогенеза в наших опытах оказалась более выраженной, что проявлялось



Рис. 2. Солидная гепатома печени: видна опухолевая ткань с гигантскими атипичными клетками печени; рядом ткань печени (гематоксилин-эозин, ув. 7×8)

* Патоморфологические препараты консультировала зав. кафедрой патологической анатомии Тблмединститута, профессор Т. И. Деканосидзе, за что приносим ей искреннюю благодарность.

в сравнительно высокой частоте индукции опухолей (I группа) и появлении в конце эксперимента ряда злокачественных новообразований. То, что у животных в наших опытах возникли опухоли преимущественно тех же локализаций, что и у других авторов, вводящих готовый канцероген, еще раз подтверждает факт об образовании в желудке у подопытных животных канцерогенного динитрозопиперазина [7, 9, 17]. В третьей группе животных в процессе эксперимента опухоли ни у одного животного не были выявлены. Однако полученные данные о цитологических изменениях лейкоцитов периферической крови у крыс третьей группы (изменения показателей фагоцитарной активности и внутриклеточного метаболизма важнейших цитохимических ингредиентов лейкоцитов), а также результаты тонкослойной хроматографии и ИК-спектроскопии, в какой-то степени подтверждают проведение

Таблица 1
Результаты опытов по индукции опухолей у крыс при совместном пероральном введении пиперазина и нитрита

| Воздействие | Доза, мг/кг | Число крыс | Продолжительность воздействия | Срок обнаружения первой опухоли | Локализация, число и характер опухолей | | | | | |
|-----------------------------|-------------|------------|-------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|-----------|---------|-----------------------|-----------------|--------------|
| | | | | | пищевод | | легкие | печень | молочная железа | |
| | | | | | плоскоклеточный рак | папилломы | аденомы | гепатоцеллюлярный рак | аденокарцинома | фиброаденома |
| I группа | | | | | | | | | | |
| Пиперазин | 46,0 | 18 | 14 мес. | 9 мес. | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 1 |
| Нитрит натрия | 0,5% | | | | | | | | | |
| II группа | | | | | | | | | | |
| Пиперазин | 4,6 | 18 | 14 мес. | 11 мес. | — | 3 | 2 | — | 1 | — |
| Нитрит натрия | 0,5% | | | | | | | | | |
| III группа | | | | | | | | | | |
| Пиперазин | 0,46 (ПДК) | 18 | 14 мес. | | — | — | — | — | — | — |
| Нитрит натрия | 0,5% | | | | | | | | | |
| IV группа (контроль) | | | | | | | | | | |
| Пиперазин | 46,0 | | | | | | | | | |
| Вода | — | 8 | " | — | — | — | — | — | — | — |
| Нитрит натрия | 0,5% | 8 | " | — | — | — | — | — | — | — |
| Вода | — | | | | | | | | | |
| Общий рацион | — | 9 | " | — | — | — | — | — | — | — |

процессов нитрозирования пиперазина в желудке у крыс и образование канцерогенного динитрозопиперазина. Следовательно, животные этой группы, опухоли у которых не были индуцированы даже в поздние сроки опыта, указывают на образование в желудке крыс канцерогенного динитрозопиперазина в ультрамалых дозах, которые за

указанный период эксперимента, по-видимому, не были в состоянии дать канцерогенный эффект.

Оценивая значение данной реакции нитрозирования как возможный источник образования канцерогенных веществ, следует отметить, что с пиперазином и нитритом человек может иметь постоянный контакт. Известны данные о распространенности в окружающей среде нитритов и пиперазина, в частности нитритов и нитратов в продуктах питания (мясные продукты, сыр, консервы и др.), пиперазина в медикаментах и в питьевых водах — в качестве промежуточного продукта производства этилендиамина и ряда химических веществ, поступающих со сточными водами во внешнюю среду.

О возможном значении реакции нитрозирования в генезе опухолей отдельных органов человека свидетельствуют и эпидемиологические данные. Так, уже установлена прямая связь между высоким содержанием нитритов в питьевой воде и повышенной заболеваемостью раком пищевода и желудка в некоторых районах Англии и Колумбии [13, 14]. Кроме того, установлено, что в тех районах (провинциях) Чили, где имеются богатые залежи селитры, заболеваемость и смертность от рака пищевода и желудка наивысшие [22]. Изучается возможное значение этого фактора и в Японии [23].

Таким образом, широкое распространение во внешней среде нитритов, нитратов и пиперазина (как в виде конечного, так и промежуточного продукта химической промышленности) создает реальные возможности контакта этих веществ, и, следовательно, образования нитрозаминов, которые, поступая в организм, увеличивают потенциал канцерогенного риска. Углубленное изучение отмеченного вопроса будет способствовать становлению еще одного аспекта гигиенической профилактики рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беллами Л. Инфракрасные спектры сложных молекул, ИЛ, М., 1963.
2. Беллами Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул, ИЛ, М., 1971.
3. Григорашвили З. Г., Гоголи А. А., Харадзе Н. М., Григорашвили Г. З., Захарова Н. Л. Изв. АН ГССР, сер. биол., 44, 322—326, 1978.
4. Карташева Л. А. Вопросы онкологии, 23, 8, 54—57, 1977.
5. Шабад Л. М. О циркуляции канцерогенов в окружающей среде. «Медицина», М., 1973.
6. Шабад Л. М. Эндогенные бластомогенные вещества. «Медицина», М., 1969.
7. Швембергер И. И. Вопр. онкологии 6, 105—116, 1965.
8. Gallea V., Preda N., Pora N. Intern. Agenc. for Research. on Cancer, WHO Lyon, 1975, 121—125.
9. Garcia H., Keefer L., Linsky W., Wenyon C. Z. Krebsforsch., 74, 179, 1970.
10. Druckrey H. In: Transplacental carcinogenes, Lyon, 4, 1973, 45—58.
11. Druckrey H., Landschutz Ch., Ivancovic S. Z. Krebsforsch., Bd. 73, 371—386, 1970.
12. Druckrey H., Landschutz Ch. Z. Krebsforsch., Bd. 76, 45—58, 1971.
13. Hill M., Hawksworth G. In: N-nitrosocompounds: analysis and formation, Lyon, IARC Scientific Publication, 3, 116—121, 1972.
14. Hill M., Hawksworth G., Tattersall R. J. Cancer, 28, 6, 562—567, 1973.
15. Klein I., Berkowitz N. J. Am. Chem. Soc., 81, 516—521, 1959.
16. Krollier E. Dtsch. Lebensmitt. Rundschau, 63, 303—306, 1967.



17. L i j n s k y W. AMBJO 5, 2, 67—71, 1976.
18. M i r v i s h S. J. Nat. Cancer Inst., 46, 6, 1183—1193, 1971.
19. S a n d e r I. Arch. Hyg. Bact., 151, 22—27, 1967.
20. S a n d e r I., B ü r k l e G. Z. Krebsforsch., 73, 54—59, 1969.
21. S a n d e r I., S e i f F. Arzneimittel-Forsch., 19, 1089—1094, 1969.
22. Z a l d i v a r R. Z. Krebsforsch., 75, 1—3, 1970.
23. S u g i m u r a T., F u g i m u r a S. Nature, 216, 5119, 943—944, 1975.

ვირთაგვეგზში სიმსივნეების ინდუქცია დინიტროპიპერაზინის წინამორბედების კერძალურად მიღების შედეგად

ზ. ზრიგორაშვილი, ა. გოგოლი, ნ. ხარაძე

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს გ. ნათაძის სახელობის სანიტარიისა და პოეინის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

ვირთაგვეგზზე თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიისა და ინფრაწითელი სპექტროსკოპიის გამოყენებით შესწავლილ იქნა დინიტროპიპერაზინის წარმოქმნისა და ამ ნივთიერების მიერ სხვადასხვა ორგანოებში სიმსივნეების გამოწვევის შესაძლებლობა პიპერაზინისა და ნატრიუმის ნიტრიტის პერორალურად ერთდროულად მიღების შედეგად.

გამორკვეა, რომ პიპერაზინისა და ნატრიუმის ნიტრიტის ურთიერთმოქმედების შედეგად ვირთაგვის კუჭში, ნიტროზირების გზით, ჩნდება იმის რეალური შესაძლებლობა, რომ წარმოიქმნას კანცეროგენული დინიტროპიპერაზინი.

ცხოველთა უმრავლესობას ყველაზე ადრეული ცვლილებები საყლაპავი მილის ლორწოვანას დიფუზურკეროვანი გასქელებით და ფილტვების ალვეოლარული ეპითელის გაძლიერებული პროლიფერაციით გამოაჩნდა.

საცდელ ცხოველებში საყლაპავის, ფილტვებისა და ღვიძლის სიმსივნეების დიდი რაოდენობა (44,5%) იმის დამადასტურებელია, რომ ამ ცხოველთა კუჭის მკავე არეში ინტენსიურად ხდებოდა პიპერაზინის ნიტროზირება.

TUMOR INDUCTION BY CONCURRENT ORAL ADMINISTRATION OF DINITROSOPIPERAZINE PRECURSORS IN RATS

Z. G. GRIGORASHVILI, A. A. GOGOLI, N. M. KHARADZE

G. M. Natadze Institute of Sanitation and Hygiene, Georgian Ministry of Health, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

In experiments on rats possibility of dinitrosopiperazine formation as a result of concurrent oral administration of piperazine and sodium nitrite and possible tumor induction by dinitrosopiperazine in various organs were studied by thinlayer chromatography and infrared spectroscopy.

Real possibility has been shown of carcinogenic dinitrosopiperazine formation (by nitrosation) in the stomach of rats due to the interaction between piperazine and sodium nitrite.

In most animals of the first two groups earliest changes were evidenced both by diffusive nidus thickening of oesophageal mucosa and increased proliferation of the epithelium between lung alveoli.

High incidence (44,5%) of oesophageal, lung and liver tumors is indicative of intense nitrosation of piperazine in gastric acidic medium of experimental animals.

УДК 577.151

БИОХИМИЯ

КИНЕТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МАЛАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ЛИМОНА

Т. А. Садуншвили, Н. Н. Нуцубидзе

Институт биохимии растений АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 6.2.1978

Из молодых листьев лимона выделена малатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.37) и очищена в 560 раз.

Исследована кинетика действия фермента в отношении субстрата — щавелевоуксусной кислоты и кофермента — НАДН как в оптимальных (рН 7,8), так и в неоптимальных (рН 5,2) условиях.

Зависимость скорости ферментативной реакции от концентрации щавелевоуксусной кислоты и НАДН при рН 7,8 описывается гиперболической (с коэффициентами кооперативности $n_H = 1,0 \pm 0,2$), а при рН 5,2 сигмовидной (с коэффициентами кооперативности $n_H = 1,8 \pm 0,2$) кривыми.

Малатдегидрогеназа — один из важнейших ферментов цикла дин-трикарбоновых кислот. Широкая распространенность и большая значимость указанного фермента является причиной глубокой заинтересованности многих исследователей.

Работы посвящены, главным образом, исследованию локализации, изоферментного спектра, молекулярных масс, явлениям диссоциации-реассоциации, регуляции и кинетики действия малатдегидрогеназы [6, 9, 12]. Согласно некоторым исследованиям малатдегидрогеназа представляет собой аллостерический фермент [1, 13].

Недостаточно исследована малатдегидрогеназа многолетних сельскохозяйственных растений [2—4], особенно цитрусовых [5].

В качестве объекта исследования нами были выбраны листья лимона. Лимонное растение, как известно, характеризуется усиленным обменом органических кислот, накапливающих в плодах в больших количествах наряду с лимонной и яблочную кислоту, уровень которой в свою очередь регулируется малатдегидрогеназой.

В настоящей работе приводятся данные о частичной очистке и кинетических свойствах малатдегидрогеназы листьев лимона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Объектом исследования служили молодые листья лимона сорта «Новогрузинский», из которых изготовлялся ацетонный препарат.

Активность малатдегидрогеназы определялась спектрофотометрически при 340 мμ по скорости окисления НАДН [11]. Реакционная смесь содержала 0,1 мл ферментного препарата, 0,1 мл раствора щавелевоуксусной кислоты, нейтрализованной NaOH (в конечной концентрации $1,6 \times 10^{-5}$ — $3,8 \cdot 10^{-3}$ М), 0,1 мл раствора НАДН (в конечной концентрации $2,17 \cdot 10^{-6}$ — $3,9 \cdot 10^{-4}$ М) и 0,05 М фосфатного буфера соответствующей рН (рН 7,8 или 5,2) — общий объем 3 мл.

За единицу активности принималось количество фермента, вызывающее окисление 1 мкмоль НАДН за 1 мин.

Удельная активность рассчитывалась как число единиц фермента на 1 мг белка ферментного препарата. Белок определялся на каждом этапе очистки по методам Лоури [10] и Варбурга и Христиана [14]. Стандартная кривая строилась на бычьем сывороточном альбумине.

Фракционирование малакдегидрогеназы из суммарного ферментного препарата проводилось ступенчато, дважды перекристаллизованным порошком сернокислого аммония.

Хроматографирование проводилось на колонке из ДЭАЭ-целлюлозы (7×4 см). Элюирование осуществлялось увеличивающимися концентрациями NaCl в 0,05 М фосфатном буфере, pH 7,5.

Гель-фильтрация малакдегидрогеназы проводилась на колонке из сефадекса G-100 (2,0×90 см) 0,05 М фосфатным буфером, pH 7,5.

Все операции выделения и очистки проводились в холодной комнате при температуре 0 — +4°C.

Использовались следующие реактивы: НАДН фирмы «Boehringer» (ФРГ), щавелевоуксусная кислота и ДЭАЭ-целлюлоза фирмы «Reanal» (Венгрия), сефадексы G-50, G-100 фирмы «Pharmacia» (Швеция), дважды перекристаллизованные неорганические соли отечественного производства.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первую очередь были установлены оптимальные условия экстрагирования фермента из ацетонового препарата листьев лимона.

Было показано, что для полного экстрагирования фермента не требуются особые условия — фермент полностью экстрагируется при ис-

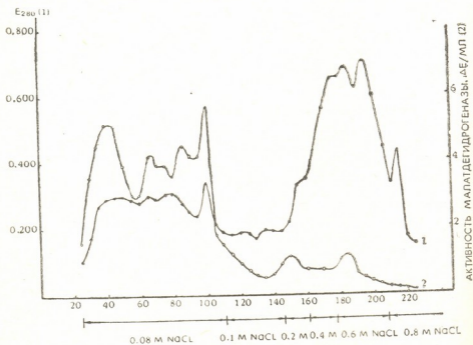


Рис. 1. Профиль элюции белка (1) и малакдегидрогеназы (2) из колонки с ДЭАЭ-целлюлозой

пользовании 0,05 М фосфатного или трис.HCl буфера, pH 7,5— 8,0. Максимальная же активность малакдегидрогеназы проявляется в фосфатном буфере.

Ацетоновый препарат гомогенизировался в 0,05 М фосфатном буфере, рН 7,5, двукратно, в соотношении 1:20 и 1:10 с последующим центрифугированием при 20000хg в течение 25 мин. Полученные супернатанты соединялись и фракционировались дважды перекристаллизованным порошком сернокислого аммония. Основная масса малатдегидрогеназы оказалась во фракции 30—80% насыщения. Для полного осаждения белка раствор после добавления сернокислого аммония уравнивался в холодильнике в течение ночи. Затем центрифугировался при 20000хg — 30 мин. Белок растворялся в малом объеме 0,05 М фосфатного буфера, рН 7,5 и диализировался против 0,005 М фосфатного буфера, рН 7,5 до полного удаления SO_4^{2-} ионов.

Диализированный раствор белка хроматографировался на колонке из ДЭАЭ-целлюлозы, предварительно уравновешенной 0,05 М фосфатным буфером, рН 7,5. Элюаты собирались по 3 мл. В каждой фракции определялись малатдегидрогеназная активность и белок.

На рис. 1 представлен профиль элюции малатдегидрогеназы из колонки с ДЭАЭ-целлюлозой (7×4 см). Как видно из рисунка, малатдегидрогеназа в основном элюировалась 0,08 М раствором NaCl в 0,05 М фосфатном буфере.

Таблица 1

Результаты одного из опытов по очистке малатдегидрогеназы от ацетонового препарата листьев лимона

| Стадия очистки | Общий объем, мл | Активность на 1 мл ферментного препарата, кол-во окисленного НАД.Н., мкмоль | Общая активность, кол-во окисленного НАД.Н., мкмоль | Белок, мг/мл | Общий белок, мг | Удельная активность, кол-во окисленного НАД.Н., мкмоль | Степень очистки, кратность |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------|-----------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
| Экстракт ацетонового препарата | 220 | 0,810 | 178,17 | 27,0 | 5940,0 | 0,029 | — |
| Фракция осаждения $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 30—80% насыщения | 40 | 0,434 | 173,64 | 12,6 | 554,4 | 0,360 | 13 |
| Фракция, элюированная из колонки с ДЭАЭ-целлюлозой | 35 | 2,492 | 87,22 | 2,0 | 70,5 | 1,290 | 45 |
| Фракция, элюированная из колонки с сефадексом G-100 | 15 | 1,005 | 15,07 | 0,64 | 9,6 | 1,640 | 56 |

Активные фракции фермента соединялись, концентрировались с сефадексом G-50, центрифугировались при 20000хg в течение 20 мин и диализировались.

Дальнейшая очистка малатдегидрогеназы осуществлялась гель-фильтрацией на колонке из сефадекса G-100 (2×90 см), предварительно уравновешенной 0,05 М фосфатным буфером, рН 7,5.

На рис. 2 показаны профили элюции белка и малатдегидрогеназы из колонки с сефадексом G-100. Как видно, малатдегидрогеназная активность полностью локализована лишь во втором белковом пике, чем и обусловлена высокая степень очистки фермента на этой стадии.

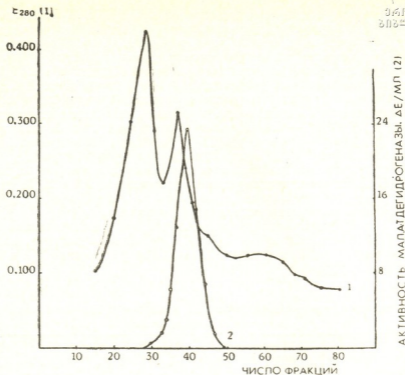


Рис. 2. Профиль элюции белка (1) и малатдегидрогеназы (2) из колонки с сефадексом G-100

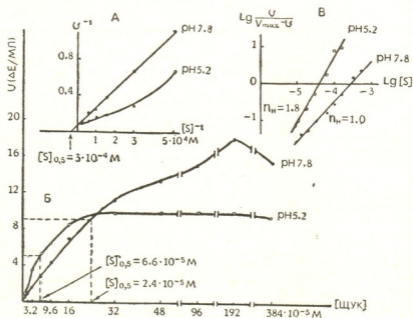


Рис. 3. Зависимость активности малатдегидрогеназы от концентрации щавелевоуксусной кислоты при pH 7,8 и 5,2: а — в координатах v от $[S]$; б — методом двойных обратных величин; в — графическим методом Хилла



Активные фракции соединялись, концентрировались и хранились в замороженном состоянии для дальнейших исследований.

Результаты одного из опытов по очистке малатдегидрогеназы из ацетонового препарата представлены в табл. 1.

По сравнению же с исходным гомогенатом листьев малатдегидрогеназа очищена в 560 раз (так как удельная активность фермента в ацетоновом препарате \approx в 10 раз превышает его удельную активность в гомогенате).

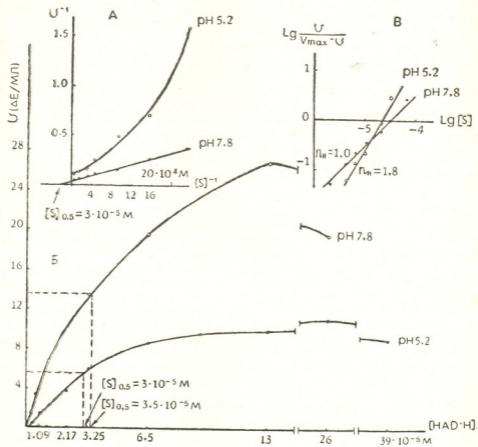


Рис. 4. Зависимость активности малатдегидрогеназы от концентрации НАД·Н при рН 7,8 и 5,2: а — в координатах v от $[S]$; б — методом двойных обратных величин; в — графическим методом Хилла

В первую очередь был установлен рН-оптимум действия малатдегидрогеназы. Он оказался равным 7,8. Вследствие весьма высокой активности малатдегидрогеназы ферментный препарат перед опытом разбавлялся таким образом, чтобы изменение экстинкции в течение 1 мин колебалось в пределах 0,030—0,100. В этом случае скорость реакции была линейна и пропорциональна концентрации фермента.

Кинетику действия матадегидрогеназы изучали в отношении субстрата — щавелевоуксусной кислоты и кофермента — НАД·Н как в оптимальных условиях действия фермента — рН 7,8, так и в неоптимальных — рН 5,2, поскольку известно, что от рН зависит конформационное



состояние многих ферментов и, следовательно, их кинетическое поведение [4, 6, 7, 15].

На рис. 3 показана зависимость активности малатдегидрогеназы от увеличивающейся концентрации щавелевоуксусной кислоты при рН 7,8 и 5,2. Эта зависимость исследовалась в присутствии $1,3 \cdot 10^{-4}$ М раствора НАД.Н.

Как видно из рис. 3а, при рН 7,8 максимальная скорость (V_{max}) достигается при концентрации субстрата $1,92 \cdot 10^{-3}$ М, а концентрация полунасыщения — $[S]_{0,5} = 2,4 \cdot 10^{-4}$ М. При рН 5,2 максимальная скорость достигается при сравнительно низкой концентрации субстрата — $3,2 \cdot 10^{-4}$ М, соответственно $[S]_{0,5} = 5,7 \cdot 10^{-5}$ М.

Для определения истинных значений кинетических параметров фермента экспериментальные данные были обработаны по методу двойных обратных величин Лайнуивера и Берка (рис. 3б). Как видно, зависимость активности фермента от концентрации субстрата при рН 7,8 в координатах $1/v$ от $1/[S]$ дает прямую линию ($[S]_{0,5} = 3,0 \cdot 10^{-4}$ М), а при рН 5,2 — вогнутую, что может указывать на сигмоидный характер этой кривой на рис. 3а и на кооперативность взаимодействия центров связывания субстрата при рН 5,2.

Для проверки этого предположения мы рассчитали коэффициенты кооперативности (n_n) графическим методом Хилла (рис. 3в). В действительности при рН 5,2 $n_n = 1,8$, что указывает на наличие кооперативности. При рН 7,8 $n_n = 1,0$.

Таким образом, зависимость активности малатдегидрогеназы от концентрации щавелевоуксусной кислоты при рН 7,8 описывается гиперболической, а при 5,2 — сигмоидной кривыми.

Кинетику действия малатдегидрогеназы изучали также в отношении кофермента НАД.Н. В этом случае концентрация субстрата — щавелевоуксусной кислоты была постоянной и равнялась $1,92 \cdot 10^{-3}$ М.

На рис. 4 показана зависимость активности малатдегидрогеназы от увеличивающейся концентрации НАД.Н при рН 7,8 и 5,2.

Как видно из рис. 4а, при рН-оптимуме максимальная скорость достигается при концентрации НАД.Н $1,3 \cdot 10^{-4}$ М и соответственно $[S]_{0,5} = 3,5 \cdot 10^{-5}$ М, а при рН 5,2 — при более высокой концентрации субстрата — $2,6 \cdot 10^{-4}$ М и соответственно $[S]_{0,5} = 3,0 \cdot 10^{-5}$ М.

Концентрация полунасыщения ($[S]_{0,5}$), рассчитанная с координатах $1/v$ от $1/[S]$ (рис. 4б), при рН 7,8 равна $2,8 \cdot 10^{-5}$ М, а при рН 5,2 не определяется, что указывает на сигмоидный характер кривой зависимости скорости реакции от концентрации НАД.Н в этих условиях. Коэффициенты же кооперативности, рассчитанные графическим методом Хилла (рис. 4в), при рН 7,8 и 5,2 равны 1,0 и 1,8 соответственно.

Как показали расчеты коэффициентов кооперативности, зависимость активности малатдегидрогеназы от концентрации НАД.Н при рН 7,8 описывается гиперболической, а при 5,2 сигмоидной кривыми.

Тот факт, что кинетическое поведение (кинетические кривые) малатдегидрогеназы с уменьшением рН меняется (с гиперболической на сигмоидную), как в отношении субстрата, так и кофермента, указывает на аллостерическую природу воздействия водородных ионов на молекулу фермента, следовательно, ионы водорода выступают в качестве аллостерических эффекторов растительной малатдегидрогеназы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кретович В. Л., Карякина Т. И., Ткемаладзе Г. Ш., Сидельникова Л. И. ДАН СССР, 189, 1389—1392, 1969.
2. Ткемаладзе Г. Ш., Морчиладзе З. Н. Сообщения АН ГССР, 69, 2, 457—460. 1973.

3. Ткемаладзе Г. Ш., Нуцубидзе Н. Н., Наскидашвили Н. Г., Морчиладзе З. Н., Соселия М. Ф., Садунишвили Т. А. *Тезисы докладов V научной сессии Ин-та биохимии растений АН ГССР*, 63—64, Тбилиси, 1975.
4. Ткемаладзе Г. Ш., Садунишвили Т. А. *Биохимия*, 42, 8, 1491—1498, 1977.
5. Abou-Zamzam A. M., Wallace A. *Biochim. Biophys. Acta E*, 220, 3, 396—409, 1970.
6. Bolotina I. A., Markovich D. S., Volkenstein M. V., Zavodsky P. *Biochim. Biophys. Acta*, 132, 2, 271—281, 1967.
7. De Robichon-Szulmajster H., Magee P. T. *Europ. J. Biochem.*, 3, 4, 492—501, 1968.
8. Kitto G. B., Wasserman P. M., Kaplan N. O. *Proc. Nat. Acad. Sci., USA*, 578—582, 1966.
9. Kuzamitsu H. K. *Arch. Biochem. Biophys.*, 125, 1, 383—387, 1968.
10. Lowry O., Rosenbrough N., Farr A., Randall R. *J. Biol. Chem.*, 193, 265—267, 1951.
11. Ochoa S. *Methods Enzymol.*, 1, 735—736, 1955.
12. O'Sullivan S. A., Wedding R. T. *Plant Physiol.*, 49, 117—121, 1972.
13. Sanwal B. D. *J. Biol. Chem.*, 244, 7, 1831—1835, 1969.
14. Warburg O., Christian W. *Biochem. J.*, 310, 384—386, 1941.
15. Wittenberger C. L., Fulko I. G. *J. Biol. Chem.*, 242, 12, 2917—2923, 1967.

ლიმონის მალატდეჰიდროგენაზის კინეტიკური თვისებები

თ. სადუნიშვილი, ნ. ნუცუბიძე

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მეცნიერთა ბიოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

ლიმონის ფოთლებიდან გამოყოფილია და 560-ჯერ არის გაწმენდილი მალატდეჰიდროგენაზა (ფკ 1.1.1.37).

ნაჩვენებია, რომ მალატდეჰიდროგენაზის აქტივობის დამოკიდებულება შეაუწმარმევისა და ნად. H-ის კონცენტრაციაზე pH 7,8-ის პირობებში ჰიპერბოლური (კოოპერატიულობის კოეფიციენტებით $n_H = 1,0 \pm 0,2$), ხოლო pH 5,2-ის პირობებში—სიგმოიდური (კოოპერატიულობის კოეფიციენტებით $n_H = 1,8 \pm 0,2$) მრუდებით არის გამოხატული.

KINETIC PROPERTIES OF MALATE DEHYDROGENASE FROM CITRUS LEMON

T. A. SADUNISHVILI, N. N. NUTSUBIDZE

Institute of Plant Biochemistry, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

Malate dehydrogenase (EC 1. 1. 1. 37) from *Citrus lemon* leaves has been isolated and purified 560 times.

The dependence of the malate dehydrogenase activity upon substrate—oxalacetic acid and NAD.H concentrations at pH 7.8 is expressed by hyperbolic curves (cooperative coefficients $n_H = 1.0 \pm 0.2$), while at pH 5.2 sigmoid curves are obtained (cooperative coefficients $n_H = 1.8 \pm 0.2$).

УДК 595.427

ЗООЛОГИЯ

МАТЕРИАЛЫ ПО ЭКОЛОГИИ РАЗМНОЖЕНИЯ КОЛХИДСКОГО УСАЧА

Г. М. Гогмачадзе

Тбилисский государственный университет

Поступила в редакцию 2.12.1977.

Сроки размножения колхидского усача в разных реках Западной Грузии различны. В Риони, Бзыби и Чорохи они начинаются 10 июня и заканчиваются 20 августа, а в реках Кинтриши, Натансби и Чаквисцкали начинаются с 20 мая и заканчиваются 5 сентября.

Плодовитость колхидского усача меняется вместе с ростом рыбы и колеблется с 1117 до 25 256 икринок. Также с прибавлением веса растет и его абсолютная плодовитость — она колеблется в пределах 4095—29 326.

Колхидский усач интенсивно размножается вечером, при закате солнца, в мелкой воде, на песчано-гравийном грунте.

Специальное изучение экологии размножения этого ценного вида в пределах ареала не проводилось, но в работах грузинских ихтиологов [2, 8, 9, 10] вместе с другими вопросами рассмотрены вопросы экологии размножения колхидского усача в Ткибульском водохранилище и в некоторых реках Грузии. Поэтому представляло большой интерес изучение этого вопроса на примере наиболее типичных усачевых рек Колхидской низменности, а именно: Риони, Бзыби, Чорохи, Кинтриши, Аджарисикали, Чаквисцкали и Псоу.

В статье подробно освещается гидрологический и гидрохимический режимы нерестового участка этих рек, возрастной состав и сроки нерестового периода, плодовитость по размеру и весу, годовая динамика коэффициента зрелости и некоторые вопросы, связанные с экологией размножения колхидского усача.

Изучение этих вопросов, на наш взгляд, важно не только для выяснения экологии размножения, но и для решения некоторых практических задач по воспроизводству отдельных популяций этого вида, а в дальнейшем для разработки технологии искусственного разведения колхидского усача.

Материал и методика.

Сроки и места нереста усача определялись путем наблюдений за состоянием зрелости половых продуктов рыб, по наличию текущих производителей и икры на нерестилищах. Отложенную икру собирали посредством скребка шириной в 30 см с захватом около 0,3 м². Пробу разбирали на месте и икру фиксировали в 2%-ном растворе формалина. Всего собрано 218 проб икры с естественных нерестилищ из разных рек Западной Грузии. На нерестилищах в нерестовый период производились регулярные наблюдения за гидрологическим, гидрохимическим и гидробиологическим режимами воды.

Способы размножения и места кладки икры определяют приспособлений организма и, прежде всего, условия дыхания развивающихся эмбрионов. Колхидский усач относится к рыбам, откладывающим икру на каменисто-галечный грунт быстротекущих рек. Нерестовым участком колхидского усача в реках Западной Грузии являются средние части водоемов, поэтому нами дается подробный анализ этих участков.

Все реки (Риони, Бзыбь, Чорохи, Кинтриши, Аджарисцкали, Чаквисцкали, Псоу) берут начало в предгорьях Кавказа на большой высоте и обладают всеми свойствами горных рек: большим падением и огромными скоростями и значительным расходом воды. В верховьях эти реки протекают в глубоких скалистых ущельях, образуя перепалы. Уклоны большинства их в верховьях колеблются от 0,03 до 0,05. В нижнем течении реки, выходя на равнины, имеют незначительные уклоны и замедленные скорости течения.

Уровень воды в реках представляет собой весьма переменчивую величину. Характерной особенностью уровня режима рек Западной Грузии является прохождение паводков в весенний период года, что вызвано таянием снега в горах и ливнями ранней весной и осенью.

Самый большой расход воды наблюдается в р. Риони, где по многолетним данным средний годовой расход воды равен 481,0 м³/с, максимальный 2240 м³/с, минимальный — 165 м³/с. Средний годовой расход воды р. Чорохи составляет 220 м³/с, максимальный — 1030 м³/с, минимальный — 57,0 м³/с.

В остальных реках расход воды значительно ниже.

Высокие колебания уровня воды характерны для рр. Риони, Чорохи и Бзыбь, более стабильные — Аджарисцкали, Натанеби, Псоу, Кинтриши и Чаквисцкали.

Речные грунты Западной Грузии отличаются большим разнообразием. В верхнем и частично в среднем течении доминируют коренные грунты (скальные или каменистые), местами, особенно в нижнем течении рек, характерны и наносные грунты (галечные, песчаные и илистые). Нужно отметить, что наиболее богато заселенными грунтами являются стабильные грунты (камни и крупная галька) верхнего и среднего течения рек Западной Грузии, и именно эти участки изучаемых рек являются нерестовыми для колхидского усача.

Большое значение для развития (или, наоборот, угнетения) жизни в реке имеет распределение содержания взвешенных частиц в воде в течение года.

По многолетним данным наибольшим содержанием взвешенных частиц характеризуется р. Чорохи (335 кг/с), что не может не отразиться на особенностях экологии представителей гидрофауны этой реки.

Наименьшее содержание взвешенных частиц наблюдается в реках Чаквисцкали (0,07 кг/с) и Кинтриши (0,11 кг/с), что является одним из положительных факторов, определяющих рост представителей гидрофауны этих рек.

Содержание взвешенных веществ в воде в течение года изменяется в реках Бзыбь, Аджарисцкали, Кинтриши, Чаквисцкали, Натанеби и Псоу, но с меньшим содержанием, чем в реках Риони и Чорохи. В связи с этим вышеуказанные реки обладают высокой прозрачностью почти в течение всего года.

Температура воды является одним из решающих факторов среды, оказывая влияние не только на развитие отложенной икры, но и на скорость созревания гонад рыб. Температурным режимом в значи-

тельной степени обусловлены сроки нереста и его продолжительность. Температурные условия мест нереста колхидского усача рек даются в табл. 1.



Т а б л и ц а 1
Температурные условия нереста колхидского усача в реках Западной Грузии

| Родоемы | Колебания температуры, °С | | Средняя температура нереста |
|-------------|---------------------------|----------|-----------------------------|
| | минимум | максимум | |
| Риони | 15,1 | 18,2 | 16,6 |
| Бзыбь | 15,0 | 17,7 | 16,3 |
| Чорохи | 15,2 | 18,1 | 16,6 |
| Кинтриши | 15,4 | 20,6 | 18,0 |
| Чаквисцкали | 15,6 | 21,3 | 18,4 |
| Натанеби | 14,3 | 19,1 | 17,2 |
| Псоу | 15,0 | 18,3 | 16,6 |

Данные табл. 1 свидетельствуют о том, что нерест в вышеуказанных реках Западной Грузии различается температурными условиями. Нерестилищам рек Кинтриши и Чаквисцкали свойственно более раннее и высокое прогревание воды нерестовых участков. Следовательно, нерест в этих реках начинается раньше, чем в остальных реках и кончается на несколько недель позже, чем в реках Риони, Бзыбь и Чорохи.

Нужно отметить, что отдельные особи нерестятся при температуре воды выше 20°C.

Нерестовые участки вышеуказанных рек характеризуются низкой степенью общей минерализации, почти нейтральной рН и полным насыщением воды кислородом.

П. А. Дрягин [3, 4], изучая половые циклы рыб, установил, что порционный тип икреметания является первичным, более общим и пластичным, а одновременный — вторичным, в известной мере специализированным и менее изменчивым.

Колхидский усач относится к видам с порционным типом икреметания. Ранней весной усачи со зрелыми половыми продуктами поднимаются вверх по рекам для нереста, а после вымета каждой порции икры возвращаются в прежние места, где находятся до наступления очередного срока вымета икры. У крупных усачей старшего возраста нерест начинается на несколько дней раньше, чем у младших возрастных групп.

У самцов колхидского усача в период нереста вымет молок осуществляется порционно, так что один самец может участвовать в оплодотворении икры нескольких самок.

Колхидский усач для рек Западной Грузии является жилой формой, поэтому нерестится в водоеме, в котором обитает, поднимаясь в верховье рек, и после вымета икры остается там же или ищет более подходящее место для вымета очередных порций икры. Самцы усача младшего возраста рано приходят на нерестилища и нерестятся сначала с самками более старшего, а потом более младшего

возраста. Нерест колхидского усача, как самцов, так и самок, начинается со второй половины мая. Самцы нерестятся с двухгодичного возраста, а самки, начиная с трехлетнего возраста (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Возрастной состав впервые нерестящихся особей усача в %

| Возраст | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ | Всего |
|---------|----|----|----|----|-------|
| ♀♀ | — | 5 | 78 | 17 | 100 |
| ♂♂ | 20 | 75 | 5 | — | 100 |

В начале нерестового периода (май, июнь) на нерестилищах встречались более крупные самки размером (без С) 23—28 см, весом 750—800 г (возраст 6—7 лет), позднее на нересте наряду со старшими попадались и самки более младшего возраста с максимальным весом до 400 г, в возрасте до 6 лет. В этот период гонады усачей на сентябрь—октябре находятся в III-й стадии зрелости.

Следует отметить, что вплоть до сентября на нерестилищах встречаются самки с гонадами на VI и VI—II стадии зрелости. С сентября на нерестилищах производители обычно не встречаются.

Неоднородность в стадии зрелости гонад выражена и в осенний период, когда у большинства особей заканчивается нерестовый сезон, а у некоторых он еще продолжается. Так например, в сентябре встречались самки с гонадами VI—II стадий зрелости, хотя обычно у большинства самок гонады находились на III и III—IV стадиях зрелости.

У самцов в семенниках одновременно встречались половые продукты на разных стадиях сперматогенеза и поэтому лишь с трудом можно установить стадию зрелости семенников общепринятым методом.

Колхидский усач при достижении половозрелости, по-видимому, нерестует каждый год. Это видно из того, что гонады усачей уже в сентябре—октябре находятся в III-й стадии зрелости.

В нерестовый период обычно на одну самку приходится 2—4 самца. Вместе с этим при общем соотношении полов 1=1 у младших возрастов преобладают самцы, у старших — самки. Продолжительность периода размножения колхидского усача 3—4 месяца, точнее — он начинается с 20 мая и заканчивается 25 августа.

Порционное икротетание, которое характерно для колхидского усача, по мнению П. А. Дрягина [3], возникло в условиях теплого климата с более или менее длительным вегетационным периодом.

Как указывает Г. В. Никольский [6], растянутый и порционный нерест, являясь приспособлением, направленным на лучшее использование молодью кормовой базы в течение вегетационного периода, обычно наблюдается у рыб, обитающих в низких широтах.

Г. В. Никольский [7] считает, что рыбы с одновременным нерестом могут происходить от порционно-нерестящихся и наоборот. Это определяется, в первую очередь, климатическими условиями. Например, по Ю. А. Абдурахманову [1] куринский усач во время нереста в нижней части р. Куры мечет икру порционно, а в верховьях — одновременно.

Порционность икротетания колхидского усача можно проследить по составу овоцитов в яичнике, коэффициенту зрелости гонад и по текучести половых продуктов.

В зрелом яичнике усача можно различить следующие группы икринок: 1) зрелые, диаметром от 1,9 до 2,3 мм, крупные икринки

оранжевого цвета; 2) незрелые, более светлые икринки диаметром от 1,1 до 1,6 мм; 3) непрозрачные икринки диаметром менее 0,6 мм.

Т а б л и ц а 3

Плодовитость колхидского усача различных размерных групп

| Средняя длина тела | Среднее количество икринок в яичнике | | | | | | Общая плодовитость | Количество икринок на 1 см длины тела | № |
|--------------------|--------------------------------------|----|----------|----|----------|----|--------------------|---------------------------------------|-----|
| | 1 порция | % | 2 порция | % | 3 порция | % | | | |
| 12—14 | 510 | 46 | 400 | 36 | 207 | 18 | 1117 | 86 | 8 |
| 14—17 | 1440 | 37 | 1274 | 33 | 1139 | 30 | 3853 | 227 | 25 |
| 17—18 | — | — | 3006 | 67 | 1484 | 33 | 4490 | 249 | 17 |
| 18—19 | 4091 | 56 | 2012 | 21 | 1233 | 23 | 7336 | 375 | 12 |
| 19—20 | 8106 | 63 | 3002 | 23 | 1872 | 14 | 12980 | 649 | 15 |
| 20—21 | — | — | 11129 | 58 | 8003 | 42 | 19132 | 870 | 8 |
| 21—22 | 14622 | 69 | 4868 | 23 | 1612 | 8 | 21102 | 959 | 11 |
| 22—23 | 12900 | 57 | 7609 | 34 | 2102 | 9 | 22611 | 983 | 9 |
| 23—28 | 12208 | 48 | 8624 | 34 | 4424 | 18 | 25256 | 902 | 5 |
| Итого | 7697 | 54 | 4214 | 29 | 2453 | 17 | 14364 | 679 | 110 |

При определении плодовитости порционно-нерестящихся рыб по Дрягину [40] необходимо учитывать общую плодовитость по каждому отдельному вымету и плодовитость по остаточной икре.

Из табл. 3 видно, что общая плодовитость усача постепенно возрастает по мере увеличения размера. Наименьшая плодовитость, равная 1117 икринок, наблюдалась у самок длиной 12—14 см. Наибольшая (24 256 тыс.) — у самок длиной 25 см. Средняя плодовитость колхидского усача для самок размером 12—28 см равна 14 364 икринок. Среднее количество икринок первой порции равнялось 7 697 икринок, второй порции — 4214 икринок и третьей порции — 2453 икринок.

Т а б л и ц а 4

Динамика плодовитости колхидского усача в зависимости от веса

| Вес рыбы | Средний вес рыбы в г | Абсолютная плодовитость | | | Общая плодовитость | Тыс. шт. на 1 кг веса рыбы | № |
|----------|----------------------|-------------------------|---------|--------|--------------------|----------------------------|----|
| | | крупная | средняя | мелкая | | | |
| 50—150 | 100 | 2047 | 1411 | 637 | 4035 | 40,95 | 25 |
| 150—250 | 200 | 4115 | 2157 | 2000 | 8272 | 41,35 | 22 |
| 250—350 | 300 | 7312 | 3806 | 1758 | 12876 | 42,90 | 14 |
| 350—450 | 400 | 12310 | 4666 | 2160 | 19132 | 48,00 | 15 |
| 450—550 | 500 | 12208 | 8624 | 4424 | 25256 | 50,50 | 7 |
| 550—650 | 600 | 14895 | 9228 | 5203 | 29326 | 48,89 | 2 |

Плодовитость усача на каждый см длины тела рыбы равняется в среднем 679 икринок с колебаниями в пределах 86—983 шт. С увеличением веса самок имеется тенденция к повышению относительной плодовитости колхидского усача на единицу веса тела самок (табл. 4).

Наименьшая плодовитость, равная 4095 икринок, наблюдалась у самок весом 100 г, а наибольшая (29326) — весом 60 г.

Бажнейшая закономерность, которой подчиняются изменения абсолютной плодовитости колхидского усача, это — увеличение ее до определенных пределов по мере роста рыбы. Более крупные самки откладывают больше икры, чем мелкие, причем у большинства самок корреляция плодовитости с весом выше, чем с длиной, а корреляция с длиной выше, чем с возрастом.

Между возрастом самок колхидского усача и их абсолютной плодовитостью также наблюдается определенная зависимость: чем старше рыба, тем выше ее плодовитость.

Таблица 5

Годовая динамика коэффициента зрелости колхидского усача (в% к весу гонад)

| Месяц | I | II | III | IV | V | VI | VII | VIII | IX | X | XI | XII |
|-------|-----|-----|------|-----|-----|------|-----|------|------|------|-----|-----|
| ♀♀ | 5,4 | 6,8 | 8,1 | 9,6 | 9,9 | 12,1 | 9,4 | 7,3 | 2,9 | 3,8 | 4,2 | 5,2 |
| NV | 5 | 12 | 9 | 2,2 | 45 | 58 | 33 | 62 | 18 | 28 | 10 | 8 |
| ♂♂ | 3,2 | 3,6 | 3,72 | 3,4 | 3,8 | 2,9 | 3,1 | 3,38 | 3,46 | 3,51 | 3,3 | 3,2 |
| NV | 8 | 5 | 16 | 35 | 75 | 62 | 55 | 32 | 38 | 18 | 22 | 5 |

Относительную плодовитость колхидских усачей по сравнению с таковой у других рыб Грузии можно признать высокой, по крайней мере она в два раза превышает относительную плодовитость храмули.

Годовая динамика коэффициента зрелости колхидского усача представлена в табл. 5.

Таблица 6

Изменение коэффициента зрелости колхидского усача в перестовый период в %

| Пол и зрелость гонад | Время отбора | N | Коэффициент зрелости | |
|----------------------------------------|--------------|----|----------------------|-----------|
| | | | средний | колебания |
| Самки IV стадии | 23—28.V.73 | 18 | 8,1 | 4,3—14,0 |
| Самки V стадии | 8.VI.73 | 29 | 9,9 | 6,9—12,9 |
| Самки V—VI стадий | 18.VI.73 | 5 | 12,25 | 9,1—15,4 |
| Самки VI—II стадий | 23.VI.73 | 12 | 4,69 | 3,2—6,18 |
| Самки перед выметом второй порции икры | 15.VII.63 | 8 | 9,45 | 5,8—13,1 |
| Самки после вымета второй порции икры | 22.VII.73 | 23 | 2,15 | 1,1—3,21 |

Как видно из табл. 5, наибольший коэффициент зрелости гонад у самок бывает во время нереста и колеблется от 9,1 до 15,4%.

После нереста коэффициент зрелости значительно падает и колеблется от 1,1 до 3,2%, а в конце осени опять повышается. Зимой колеблется в пределах от 3,5 до 7,2%. Весной опять повышается и в среднем равен 8,1%.

Коэффициент зрелости самцов усача колеблется в пределах от 1,8—5,0%; наименьший отмечен в июне (2,9%), наибольший в мае (3,8%).

Анализируя данные табл. 6, можно сделать следующие выводы: 1) созревание гонад при переходе III стадии в IV протекает сравнительно медленно; 2) вес гонад после вымета первой порции икры сокращается по сравнению с таковым в предыдущей стадии зрелости в три раза; 3) после вымета первой порции икры в яичнике среди остаточной икры ясно видны икринки второй порции; 4) созревание второй порции икры происходит в течение 18—23 дней. Вес гонад за время после вымета первой порции икры до V стадии зрелости второй порции увеличивается в 2,5 раза; 5) после вымета второй порции икры вес гонад резко снижается.

Нерест колхидского усача в реках Западной Грузии происходит при температуре не ниже 15°C. В период нереста усач перемещается в верхнее течение, где реки и их притоки изобилуют перекатами, естественными котлами и разными углублениями и щелями под камнями, которые служат укрытием для икры и личинок. Для нереста усачи выбирают участки с мелкокаменистым или песчано-каменистым грунтом.

У колхидских усачей массовый нерест происходит в ночное время до восхода солнца. Подойдя к месту нереста, самки и самцы начинают «бурить», т. е. сильно плескаться, мутя таким образом воду. Для вымета икры самка трется анальным плавником о грунт, роя в нем ямку, в которую мечет икру. Самцы постоянно следуют за самками и сразу же оплодотворяют выметанную икру. Один самец, выделяя неоднократно сперму, может участвовать в оплодотворении икры нескольких самок. При сильном всплескивании самцов и самок отложенная и оплодотворенная икра частично смешивается с песком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурахманов Ю. А. Рыбы пресных вод Азербайджана, Изд-во АН Аз. ССР, Баку, 165—194, 1962.
2. Деметрашвили М. Г. Тр. I научного совещания, посвященного изучению и рыбохозяйственному использованию внутренних водоемов Грузии, Батуми, 41—50 1963.
3. Дрягин П. А. Тр. ВНИОРХ, 21, 1939, 81—119.
4. Дрягин П. А. Тр. ВНИОРХ, 28, 1949, 3—113.
5. Дрягин П. А. Тр. ВНИОРХ, 30, 1952, 12—65.
6. Никольский Г. В. В сб.: Очерки по общим вопросам ихтиологии, Изд-во АН СССР, М.-Л., 1953, 199—206.
7. Никольский Г. В. Тр. биологической станции «Борок», 2, 1956, 25—31.
8. Эланидзе Р. Ф. Тр. Ин-та зоологии АН ГССР, XV, 1956, 111—164.
9. Эланидзе Р. Ф. Тр. Ин-та зоологии АН ГССР, XVII, 1960, 83—87.
10. Эланидзе Р. Ф. Тр. Ин-та зоологии АН ГССР, XVIII, 1961, 53—70.



თ. გოგმაჩაძე

თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

რ ე ზ ი უ მ ე

კოლხური წვერას გამრავლების ვადები დასავლეთ საქართველოს მდინარეებში სხვადასხვაა. რიონში, ბზიფსა და ჭოროხში ის იწყება 10 ივნისს და მთავრდება 20 აგვისტოს, ხოლო მდინარეებში კინტრიშში, ნატანებსა და ჩაქვისწყალში — 20 მაისს და მთავრდება 5 სექტემბერს.

კოლხური წვერას ნაყოფიერება იცვლება თევზის ზრდასთან ერთად და მერყეობს 1117-დან 25256 ქვირითამდე. წონის მატებასთან ერთად იზრდება ამ თევზის აბსოლუტური ნაყოფიერება და ცვალებადობს 4095-დან 29326 ფარგლებში.

კოლხური წვერა ინტენსიურად მრავლდება საღამოს, მზის ჩასვლის დროს, თხელ წყალში, სილნარქვიშიან გრუნტზე.

MATERIAL FOR THE ECOLOGY OF REPRODUCTION OF COLCHIS BARBEL (BARBUS)

T. M. GOGMACHADZE

State University, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

The terms of reproduction of Colchis barbel are different in the rivers of the Western Georgia. For the rivers Rioni, Bzyb, Chorokhi they begin on June 10, and end on August 20, but for the rivers Kintrishi, Natanebi and Chakvistskhali, from May 20 and end on September 5.

The fertility of Colchis barbel changes with the increase of the quantity of fish and varies from 1,117 to 125, 256 roes. With the increase of weight increases its absolute fertility as well, and it varies within the limits of 4,095—29,326.

The Colchis barbel spawns intensively in the evening, at sunset, in shallow water, on sandy-gravel soil.

О ПОЧКАХ ВОЗОБНОВЛЕНИЯ СУБНИВАЛЬНЫХ РАСТЕНИЙ КАЗБЕГИ (Центральный Кавказ)

З. Г. Гамцелидзе

Институт ботаники АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 17.2.1978

Проведено экобисморфологическое исследование почек возобновления субнивальных растений. Выявлен большой процент растений с открытыми почками. По степени сформированности побега будущего года в почках возобновления в конце вегетационного периода растения изучаемого пояса подразделяются на группы и подгруппы. Установлено, что сроки цветения зависят от степени сформированности цветков в почках возобновления.

Для более глубокого познания перезимовывания и ритма развития растений большое значение имеет изучение почек возобновления. Почка, будучи видоизмененным побегом, приспособленным к жизни в неблагоприятных условиях, является органом возобновления [10].

Проведен ряд исследований биологических особенностей почек возобновления в горных условиях [7, 8, 12, 13, 15, 18, 19, 20], а субнивальная зона Кавказа в этом отношении остается слабо изученной [4].

Нами изучались некоторые экобисморфологические особенности почек возобновления различных видов растений субниваального пояса Центрального Кавказа (материал был собран в конце вегетации — октябрь, ноябрь 1973—1976 гг., у подножия вершин Казбеги и Куро от 3100 м до 3800 м над уровнем моря).

Климат субниваального пояса влажный, с прохладным коротким летом и продолжительной суровой зимой. По многолетним наблюдениям метеорологической станции, расположенной на высоте 3656 м н. у. м., среднегодовая температура воздуха равна $-6,1^{\circ}$, температура января -15° , а самых теплых месяцев (июль-август) ниже $+10^{\circ}$. Годовая сумма осадков 1074 мм, наибольшая месячная сумма осадков (в августе) 192 мм, наименьшая (в январе) 33 мм. Средняя годовая скорость ветра 6—4 м/с.

При обработке материала основное внимание было уделено заложению генеративных и вегетативных органов и степени развития цветка в почке. Почки возобновления каждого вида брались в 10—20-кратной повторности, фиксировались в 70%-ном спирте. Продольные анатомические срезы рассматривались под бинокулярной лупой МВС-1 и под микроскопом МБИ-1. Зарисовка схем делалась с помощью рисовального аппарата РА-4.

У травянистых растений почки возобновления могут быть открытыми (без специальных почечных чешуй), закрытыми (снабженными специальными почечными чешуями) и пролептическими (почечные чешуи осенью начинают раскрываться и новые побеги выходят за пределы почечных покровов).



Субнивальные растения по степени открытия почек распределялись следующим образом:

I — растения, которые имеют открытые почки возобновления. Они составляют 40% от общего числа исследуемых видов: *Primula bayeronii*, *Senecio taraxacifolius*, *Minuartia imbricata*, *Cerastium polymorphum*, *Lamium tomentosum*, *Saxifraga exarata*, *Delphinium caucasicum* и др.;

II — растения, у которых почки возобновления закрытого типа (25%): *Scrophularia minima*, *Jurinella subacaulis*, *Symphyloloma graveolens*, *Trisetum bushianum* и др.;

III — растения с пролептическими почками (35%): *Potentilla gelida*, *Alchimilla sericea*, *Alchimilla chlorosericea*, *Tripleurospermum subnivale*, *Alopecurus glacialis*, *Senecio karjaginii* и др.

В субнивальном поясе в условиях суровой зимы открытые почки возобновления прикрыты остатками отмерших частей растений и влагалищами отмерших листьев (*Jurinella subacaulis*, *Symphyloloma graveolens* и др.), а иногда погружены в верхний слой почвы (*Lamium tomentosum*, *Cerastium polymorphum*) или находятся глубоко в почве (*Delphinium caucasicum*).

У *Saxifraga mollis* зимующие почки прикрыты розеткообразующими клубеньками, которые частично погружены в почву.

А у таких вечнозеленых растений, как *Saxifraga exarata*, *Saxifraga ruprechtiana* и др. почки возобновления (генеративные почки) защищены розеточными зелеными листьями.

У растений, которые имеют закрытые и пролептические почки, почечный покров образуется плотными чешуями и отмершими старыми листьями (*Scrophularia minima*, *Senecio karjaginii* и др.).

Примечательно, что у многих субнивальных растений имеются прилистники, которые плотно облегают основание стебля и этим предохраняют почки возобновления от повреждения (*Alchimilla sericea*, *Alchimilla chlorosericea* и др.).

Кроме этих приспособлений, для благоприятного перезимовывания субнивальных растений, как известно, немаловажную роль играет снежный покров, который защищает почки возобновления от обмороживания.

Таким образом, из исследуемых видов наибольшую группу составляют растения с открытыми почками (40%), затем — растения с пролептическими раскрывающимися почками (35%) и растения с закрытыми почками (25%).

Чем же обусловлено существование столь большого числа растений с открытыми почками возобновления в субнивальном поясе? Интересную точку зрения об отсутствии почечных чешуй высказывают Б. А. Тихомиров [16] и И. Г. Серебряков: «Отсутствие почечных чешуй у арктических и альпийских растений связано с тем, что почечные чешуи у них реметаморфизировались в зеленые ассимилирующие листья, обычно зимующие под защитой снегового покрова и частично — под защитой мохового покрова. Фактором этого реметаморфоза почечных чешуй в зеленые листья в тундровой зоне и высокогор-



Степень сформированности побега в почках возобновления некоторых растений
субнивального пояса перед перезимовыванием

| В и д | Степень развития цветка в почках возобновления |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | 2 |
| <i>Alchimilla sericea</i> | Соцветие заложено. Цветок дифференцирован. Развита оба круга чашелистиков, тычинки и завязь сформированы, столбик и рыльце недоразвиты, гинангий в виде бугорка. |
| <i>Alchimilla chlorosericea</i> | Соцветие заложено. Цветок дифференцирован. Развита оба круга чашелистиков, тычинки и завязь сформированы, столбик и рыльце недоразвиты. |
| <i>Alopecurus glacialis</i> | Соцветие заложено. Цветки начинают дифференцироваться. Колосовые чешуи в виде бугорков. |
| <i>Cerastium polymorphum</i> | Соцветие не заложено. |
| <i>Delphinium caucasicum</i> | Соцветие заложено. Начинают закладываться бугорки листочков околоцветника. |
| <i>Draba siliquosa</i> | Соцветие заложено. Цветок дифференцирован. Развита чашелистики и лепестки, сформированы тычинки, пестик еще не сформирован. |
| <i>Erigeron uniflorus</i> | Соцветие заложено. Цветки не дифференцированы. |
| <i>Jurinella subacaulis</i> | Соцветие заложено. Цветок дифференцирован. Развита лепестки, сформированы тычинки. |
| <i>Lamium tomentosum</i> | Соцветие не заложено. |
| <i>Minuartia imbricata</i> | Цветки заложены, но не дифференцированы. |
| <i>Potentilla gelida</i> | Цветки заложены и дифференцированы. Хорошо развито подчашие, развиты чашелистики и лепестки, сформированы тычинки. Пестик еще не сформирован. |
| <i>Primula bayernii</i> | Соцветие заложено. Цветок дифференцирован. Развита чашелистики, лепестки венчика, тычинки и пестик. |
| <i>Saxifraga mollis</i> | Цветки заложены и дифференцированы. Развита чашелистики, лепестки. Сформированы тычинки, пестик не сформирован. |
| <i>Saxifraga exarata</i> | Цветки заложены и полностью дифференцированы. |

| 1 | 2 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Scrophularia minima</i> | Соцветие заложено. Цветки в соцветиях на различных стадиях развития. В нижней части соцветия цветки полностью дифференцированы. Развиты чашелистики, лепестки, тычинки, пестик. Верхушечные цветки в соцветии полностью не дифференцированы, не дифференцирован пестик |
| <i>Senecio taraxacifolius</i> | Соцветие заложено. Цветки не дифференцированы. |
| <i>Senecio karjagini</i> | Соцветие заложено. Цветки в виде бугорков. |
| <i>Symphyloma graveolens</i> | Соцветие заложено. Цветки полностью дифференцированы. |
| <i>Tripleurospermum subnitale</i> | Соцветие заложено. Цветки не дифференцированы. |
| <i>Trisetum buschianum</i> | Соцветие не дифференцировано |

ных альпийских поясах было резкое сокращение вегетационного периода. Путем реметаморфоза растения получают возможность удлинить период фотосинтезирующей деятельности» [12].

Канадский ученый Д. Б. О. Севиль (цитируется по Матвеевой [9]) незащищенность почек возобновления почечными чешуями объясняет тем, что твердые почечные чешуи препятствуют быстрому весеннему

Таблица 2

Число видов и процент участия растений с заранее заложеными генеративными органами в почках возобновления в различных ботанико-географических областях

| Географические области и растительные сообщества | Число видов | Растения с заранее заложеными генеративными органами в почках возобновления в % | А в т о р |
|-----------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Горные тундры Хибин и Приполярного Урала | 49 | 80—90 | Серебряков [11] |
| Арктические тундры западной части Таймыра | | 100 | Серебряков [11] |
| Северо-восточная Гренландия | 185 | 93,5 | Соренсен (цит. по Вихиревой-Басильковой [3]) |
| Луговые степи Курского заповедника | 142 | 29 | Борисова-Гуленкова [2] |
| Полупустыни Прикаспия (Джамбык) | 70 | 32 | Белостоков [1] |
| Малый Кавказ. Верхняя часть альпийского пояса (г. Арагац) | 60 | 88,3 | Восканиан [4] |
| Большой Кавказ. Субнивальный пояс (Казбети) | 78 | 88 | Гамцемлидзе |

развитию и, следовательно, не создают приспособленности к короткому арктическому вегетационному периоду. Надо отметить, что для субниваляного пояса, как и для Арктики, характерен относительно короткий вегетационный период.

По степени сформированности побега будущего года в почках возобновления в конце вегетационного периода растения субниваляного пояса подразделяются на две группы: I — растения, в почках возобновления которых побеги будущего года сформированы полностью, включая не только вегетативные органы, но и соцветия и отдельные цветки (рис. 1); II — растения, в почках возобновления которых сформирована лишь вегетативная часть побега, а соцветия и зачатки цветков формируются в течение следующего вегетационного периода (рис. 2).

Из изученных 78 видов субниваляных растений у 68 (88%) генеративные побеги в почках возобновления закладываются в год, предшествующий цветению, и только у 10 видов (12%) в год цветения.

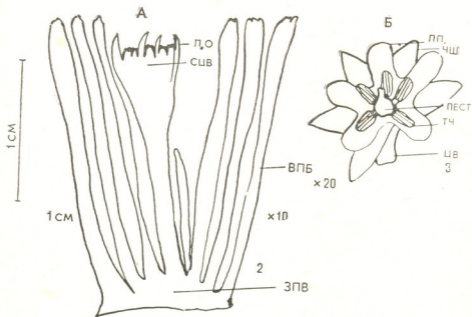


Рис. 1. А — Продольный срез почки возобновления *Primula bayernii* (побеги будущего года сформированы полностью, включая соцветия и цветки); Б — цветок полностью дифференцирован; ЗПВ — зимующая почка возобновления; ПВП — паузная вегетативная почка; ВПБ — вегетативный побег; СЦВ — соцветие; ЦВ — цветок; ЛП — лепесток; ЧШ — чашелистик; ТЧ — тычинка; ПЕСТ — пестик; ЦВБ — цветочные бугорки; ЛО — листочки обертки; ВП — вегетативная почка

В пределах первой группы, по степени развития цветка в почках возобновления (табл. 1), можно выделить три подгруппы растений: 1. В почках возобновления цветки будущего года сформированы полностью; они дифференцированы, развиты чашелистики, лепестки, венчик, тычинки, пестик (рис. 1): *Primula bayernii*, *Scrophularia minima* и др.

II. В почках возобновления цветки будущего года сформированы не полностью; развиты чашелистики, лепестки, сформированы тычинки, но пестик еще не сформирован (Рис. 3); *Saxifraga mollis*, *Potentilla gelida*, *Alchimilla sericea*, *Alchimilla chlorisericea*, *Draba siliquosa*, *Jurinella subacaulis* и др.

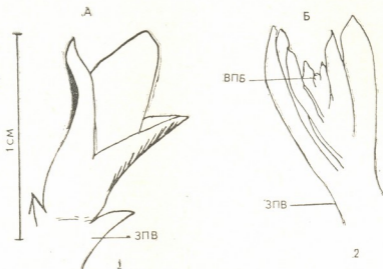


Рис. 2. А — почка возобновления *Cerastium polymorphum*; Б — продольный срез почки возобновления; сформирована лишь вегетативная часть побега. Обозначения те же, что на рис. 1

III. В почках возобновления соцветия и цветки не дифференцированы или только начинают дифференцироваться (рис. 4): *Senecio karjagini*, *Tripleurospermum subnivale*, *Senecio taraxacifolius*, *Alopecurus glacialis*, *Delphinium caucasicum*, *Erigeron uniflorus* и др.

По времени зацветания растения первой и второй подгруппы принадлежат к феноритмотипу раннелетнего и среднелетнего цветения, а растения третьей подгруппы к феноритмотипу среднелетнего и среднелетне-позднелетнего цветения. Следует отметить, что растения, в почках возобновления которых соцветия и зачатки цветков формируются в год цветения, принадлежат к феноритмотипу позднелетнего цветения.

Как уже отмечалось, почки возобновления большинства субниважных растений Казбеги зимуют с сформированными побегами (включая соцветия и цветки) будущего года.

Исследования, проведенные на Малом Кавказе (Арагац, Армения), показали, что из 60 видов растений верхнеальпийского пояса горы Арагац 53 вида (88,3%) цветочную почку закладывают в год, предшествующий цветению [4].

На Памире исследователями установлено, что большинство видов в почках возобновления имеют сформированные цветки и соцветия будущего года [7, 8, 15].

Большой процент с заранее заложенными соцветиями и цветками насчитывается и в тундровой зоне [3, 5, 6, 11, 14, 17].

При сравнении растительных сообществ разных географических областей (табл. 2) выяснилось, что высокогорные и тундровые сооб-

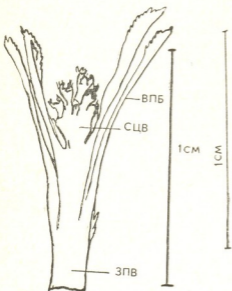


Рис. 3. Продольный срез почки возобновления *Alchimilla sericea*: соцветие заложено, цветки будущего года не сформированы полностью. Обозначения те же, что на рис. 1

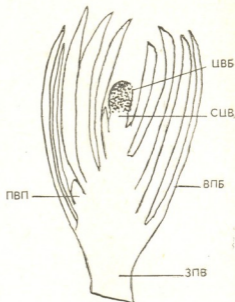


Рис. 4. Продольный срез почки возобновления *Alopecurus glacialis*: соцветие и цветки не дифференцированы. Обозначения те же, что на рис. 1

щества характеризуются большим процентом видов с заранее заложенными генеративными органами в почках возобновления. Наши данные подтверждают заключение И. Г. Серебрякова: «Чем короче вегетационный период, тем больше в составе растительности процент видов с заранее заложенными соцветиями, что обеспечивает более быстрое прохождение цикла сезонного развития. Максимальный процент таких видов поэтому наблюдается в тундровой зоне и высокогорных поясах» [14].

ЛИТЕРАТУРА

1. Белостоков Г. П. Бюл. МОИП., отд. биол., XVII, 6, 68—80, 1962.
2. Борисова-Гуленкова М. А. Бюл. МОИП., отд. биол., XV, 6, 78—91, 1960.
3. Вихирева-Василькова В. В. Ботан. журн., 47, 8, 1141—1151, 1962.
4. Восканян В. Е. Ботан. журн., 51, 2, 257—265, 1966.
5. Гаврилюк В. А. ДАН СССР, 137, 2, 448—450, 1961.
6. Гаврилюк В. А. В сб.: Приспособление растений Арктики к условиям среды, «Наука», М.-Л., 1966, 226—266.
7. Кишковский Т. Н. Ботан. журн., 35, 6, 657—664, 1950.
8. Кишковский Т. Н., Артюшенко З. Г. Ботан. журн., 36, 5, 523—527, 1951.



9. Матвеева И. В. Ботан. журн., 53, 9, 1395—1398, 1973.
 10. Падеревская М. Н. Ботан. журн., 48, 2, 192—198, 1963.
 11. Серебряков И. Г. Уч. зап. МГПИ им. Потемкина, 37, 2, 3—20, 1954.
 12. Серебряков И. Г. Бюл. МОИП, отд. биол., XVI, 5, 78—97, 1961.
 13. Серебряков И. Г. Бюл. МОИП, отд. биол., XVII, 3, 65—81, 1962.
 14. Серебряков И. Г. Бюл. МОИП, отд. биол., XIX, 5, 62—74, 1964.
 15. Стешенко А. П. В сб.: Растительность и растениеведческое освоение Памира. Душанбе, 1967, 170—203.
 16. Тихомиров Б. А. Ботан. журн., 37, 5, 629—638, 1952.
 17. Тихомиров Б. А. В сб.: Очерки по биологии растений Арктики, Изд-во АН СССР, М.-Л., 1963, 1—154.
 18. Яшина А. В. В сб.: География снежного покрова, Изд-во АН СССР, М.-Л., 1960, 106—112.
 19. Яшина А. В. В сб.: Роль снежного покрова в природных процессах. Изд-во АН СССР, М., 1961, 137—165.
 20. Holway S., Ward B., Ecology, 46, 1—2, 73—83, 1965.

ყაზბეგის სუბნივალური სარტყლის მცენარეთა განახლების კვირტების შესახებ (ცენტრალური კავკასიონი)

წ. ზამთარში

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ბოტანიკის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი ე

შესწავლილ იქნა ყაზბეგის სუბნივალური სარტყლის მცენარეთა განახლების კვირტების ეკობიომორფოლოგია.

გამოირკვა, რომ შესწავლილ მცენარეთა უმეტესობას (40%) ახასიათებს ღია კვირტები, ხოლო ამათზე ნაკლები რაოდენობისაა პროლუპტიკური (35%) და დახურული კვირტების მქონე (25%) მცენარეები.

გამოირკვა ისიც, რომ სუბნივალური სარტყლის მცენარეთა უმრავლესობას განახლების კვირტებში ჯერ კიდევ შემოდგომაზე აქვს ჩასახული მომავალი წლის ვეგეტაციური და გენერაციული ორგანოები. ასე, მაგალითად, 74 სახეობის განახლების კვირტების შესწავლისას აღმოჩნდა, რომ 68 სახეობას (88%) ყვავილობის წინა წელს განახლების კვირტებში ჩასახული აქვთ როგორც ვეგეტაციური, ასევე გენერაციული ორგანოები, 10 სახეობას (12%) კი მხოლოდ ვეგეტაციური ორგანოები.

მცენარეები, განახლების კვირტებში ყვავილების განვითარებისა და ფორმირების ხარისხის მიხედვით, რამდენიმე ჯგუფად არის დაყოფილი. ცალკეული ჯგუფის მცენარეები, ყვავილობის დროს მიხედვით, სხვადასხვა ფენორიტმობას მიეკუთვნებიან.

ON THE RENEWING BUDS OF SUBNIVAL PLANTS FROM KAZBEGI (CENTRAL CAUCASUS)

Z. G. GAMTSEMLIDZE

Institute of Botany, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

Summary

The ecobiomorphological characteristics of renewing buds of different kinds of plants were studied in subnival belt of Kazbegi.

The material was collected at the end of the vegetation period (October, November) of 1973—1976 at the foot of the mountain Kazbegi and Kuro on an average 3100 to 3800 *m* above sea level.

The largest group of the observed species represents the plants with open buds.

The renewing buds of the majority subnival plants pass the winter with the formed shoots of the following year, including flosicule and flowers. Thus for example, out of 78 species growing in the subnival belt of Kazbegi the generative shoots of the renewing buds of 68 species (88%) originate in the year previous to flowering and only 10 species (12%) in the year of flowering.

According to the rate of the flower formation in the renewing buds, the plants of the observed belt are divided into different subgroups.

The plants of these separate subgroups, according to the time of flowering belong to different types of phenorhythmicity.

УДК 576.851.48:576.858.9

МИКРОБИОЛОГИЯ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МУТАНТНОГО ШТАММА *E. COLI* M₁₇

З. И. Алавидзе, Т. Г. Чанишвили

Тбилисский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток
МЗ СССР

Поступила в редакцию 28.11.1977

Получен мутантный клон *E. coli* M₁₇. По морфологии и культуральным свойствам клон не отличается от исходного; характеризуется высокой антагонистической, ферментативной активностью и резистентностью к 25 клонам фагов. Адсорбционная способность и длительность латентного периода фагов на исходном и мутантном штаммах резко отличаются.

Фагоустойчивость мутантного штамма *E. coli* M₁₇ сохраняется при глубинном культивировании и пассировании через организм человека и приживается в нем на более длительное время.

Мутантный штамм *E. coli* M₁₇ и приготовленные из него 3 экспериментальные серии колибактерина апробированы в ГИСК им. Тарасевича.

Во второй половине XX века микробиологическая промышленность, основанная на использовании ферментативной деятельности микроорганизмов, приобретает важное значение. Продукты микробиологического синтеза — антибиотики, стероидные препараты, некоторые алкалоиды, полимеры, аминокислоты, ферменты и бактериальные препараты — прочно вошли как в народнохозяйственную, так и в медицинскую практику.

Обязательным условием развития современной микробиологической промышленности является получение и использование высокоактивных штаммов-продуцентов.

Однако нередко случается, когда при технологическом процессе наблюдается лизис культур вследствие фаговой инфекции, что приводит к большому экономическому ущербу [3, 4, 6]. Поэтому для промышленного производства того или иного препарата важно иметь не только достаточно активный, но и устойчивый к литическому действию фага штамм.

Штамм *E. coli* M₁₇ является производственным штаммом препарата колибактерина, который характеризуется высокой фагочувствительностью. Изучены взаимоотношения фагов с клеткой хозяина, установлена частота фагоустойчивости в отношении отдельных клонов и смеси фагов. Результаты проведенных исследований приобретают особую важность в связи с тем, что были отобраны мутантные клоны *E. coli* M₁₇. Изучение биологических свойств мутантного клона является целью настоящей работы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе были использованы фаги FM₁₇, клоны № 5 и № 15, T2, ДДVI, свободные фаги, выделенные из кишечника детей.

Бактериальный штамм *E. coli* M₁₇. Мутантный штамм и экспериментальные серии были проверены согласно методике, предложенной технологическим регламентом по следующим показателям:

1. Определение количества живых бактерий.
2. Бактериологическая частота полуфабриката и готового препарата.
3. Безвредность.
4. Агглютинизбельность.
5. Антагонистические свойства.

Активность фагов в отношении исходного и мутантного штаммов производили двухслойным агаровым методом Грациа [1].

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антагонистические показатели 3 фагоустойчивых мутантов, отобранных из 2825 клонов, во время изучения частоты фагоустойчивости *E. coli* M₁₇ приведены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, указывают, что мутант № 3 обладает наилучшими антагонистическими свойствами. Поэтому в дальнейшем работа велась на этом мутантном штамме. По морфологии и культуральным свойствам штамм не отличается от обычного, представляя собой короткую с несколько закругленными концами грамотрицательную палочку, ферментирует с образованием газа глюкозу, лактозу, маннит, мальтозу и сахарозу; желатину не разжижает и образует индол.

Фагочувствительность исходного и мутантного штаммов ориентировочно изучена на твердой питательной среде путем нанесения капель фага с титром 10⁶—10⁷. Результаты учитывались на 18 ч инкубации при температуре 37°C. Установлено, что при высокой фагосенсибельности штамма *E. coli* M₁₇ его мутант проявляет резистентность.

Таблица
Антагонистические показатели фагоустойчивых клонов *E. coli* M₁₇

| Штаммы | | Опыт | | | |
|--------------------------------|-----------------|------|----|----|----|
| <i>E. coli</i> M ₁₇ | <i>Shigella</i> | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Клон № 1 | Fl 337 | 59 | 73 | 70 | 72 |
| | Fl 170 | 95 | 91 | 90 | 97 |
| | S 5063 | 95 | 99 | 93 | 81 |
| Клон № 2 | Fl 337 | 60 | 59 | 63 | 71 |
| | Fl 170 | 82 | 81 | 79 | 81 |
| | S 5063 | 84 | 72 | 80 | 74 |
| Клон № 3 | Fl 337 | 79 | 81 | 83 | 79 |
| | Fl 170 | 95 | 98 | 93 | 95 |
| | S 5063 | 99,9 | 95 | 98 | 87 |

Ввиду того, что изучение сенсibilityности штаммов на твердой питательной среде капельным методом не дает представления об активности фагов, была изучена эффективность посева по Грациа [1].

Полученные данные дают основание считать, что все 25 фагов, взятых в опыт, хорошо размножаются на исходном штамме *E. coli* M₁₇, тогда как на мутантном штамме репродукционная способность фага отсутствует или очень низка.

Наряду с этим необходимо отметить, что даже после многократных пассажей фагов на мутантном штамме не удалось повысить эффективность посева фага, тогда как на *E. coli* M₁₇ после трех пассажей титр увеличился на 2—3 порядка.

Мутантный штамм, хранившийся в лиофилизированном состоянии в условиях +2, +4°C, изучали по стабильности культурально-морфологических свойств и фагоустойчивости 3 раза в месяц. Опыты показали, что при хранении в условиях рефрижератора штамм не терял первоначальные свойства в течение полутора лет.

Для определения скорости реверсии изучалась стабильность фагоустойчивости на 0,3%-ном мартеновском агаре в условиях +2°, +4°C с последующим пассированием на 1,5%-ный агар по истечении 3—4 месяцев. Установлено, что на искусственных питательных средах мутантный штамм обладал фагоустойчивостью до 5-й генерации, после чего отмечалось нарастание числа ревертантов, что приводило к реверсии фагоустойчивого штамма к исходному *E. coli* M₁₇. При культивировании мутантного штамма на селективной фагосодержащей среде реверсия к дикому типу не наблюдалась.

Известно, что во время приобретения фагорезистентности нарушается способность штамма адсорбировать фаговую частицу, прекращается проникновение фаговой ДНК, внутриклеточное развитие и выход фага из клетки [2, 7, 8].

Для уточнения, какой же из этих этапов нарушен в данном случае, была изучена взаимосвязь фагов с мутантной клеткой хозяина.

При размножении фага FM₁₇ на исходном штамме *E. coli* M₁₇ уже через 12 мин 85% фага адсорбируется, латентный период длится 10 мин, после чего в течение 11 мин титр фага резко повышается. Совершенно иначе ведет себя фаг M₁₇ на мутантном штамме. Во-первых, он адсорбируется очень медленно (в течение 5 ч адсорбируется 16,8% фаговых частиц); во-вторых, та часть, которая адсорбируется на клетках, не десорбируется даже через 24—48 ч. Вызвать десорбцию добавлением 0,5 M NaCl не удалось.

Иная картина наблюдается у клона № 15. На том же мутантном штамме адсорбция вовсе не происходит и, естественно, нет никакой урожайности.

Совершенно противоположные результаты получены в опытах с фагами T2, ДДVI и клона № 5. Через 6 ч после инфекции адсорбируется 36, 35, 40% фага и только через 18—22 ч наблюдается выход фага. Латентный период фага на исходном штамме — 15, 19, 22 мин, а на мутантном — 18—22 ч.

Проверка адсорбционной способности и длительности латентного периода показала резкую разницу между исходным и мутантным штаммами. Это различие определяется блокированием различных процессов, важных для размножения фагов.

Так как адсорбция фага FM₁₇ на мутантном штамме протекает значительно медленно, а десорбция и выход фага при длительном наблюдении не обнаруживается, можно предположить, что в этом случае у фага поврежден фагорецептор и нарушен механизм внутриклеточного размножения.

Фагоустойчивый мутант утрачивает способность адсорбировать клон № 15 в результате повреждения фагорецепторов.

Репродукция фагов T2, ДДVI и клона № 5 на мутантном штамме протекает гораздо дольше.

Ввиду того, что *E. coli* M₁₇ является производственным штаммом-продуцентом препарата колибактерина, необходимо было выращивание штамма в реакторе с соблюдением требований, предусмотренных регламентом и МРТУ-42. Во время изготовления 3 экспериментальных серий (в полном соответствии с регламентом и МРТУ-42) была изучена фагочувствительность популяции в динамике (в течение 5 ч).

Фагоустойчивость сохранялась во время всего периода глубинного культивирования.

По своим культурально-морфологическим, физическим, биохимическим, серологическим свойствам и по фагорезистентности экспериментальные серии не отличались от мутантного штамма.

Особенно важное значение имеет уточнение вопроса, сохраняет ли полученный препарат фагоустойчивость при проведении через организм человека. Для этой цели были проведены опыты на 20 добровольцах. На каждом добровольце проверяли 100 клонов. Всего из 2000 проверенных клонов 86—90% оказались фагоустойчивыми, а 10—14% — фагочувствительными к отдельным клонам фагов.

Для уточнения вопроса, влияет ли фагосодержание в кишечнике на приживаемость колибактерина в организме человека были проведены опыты на 20 добровольцах, которые были разделены на 2 группы:

1. 10 человек принимали фагоустойчивый колибактерин из экспериментальной серии.
2. 10 человек принимали препарат серийного выпуска Пермского НИИВС (серия 149-1 № 1333 от 1976 г.).

Колибактерин принимали 2 раза в сутки за 30—40 мин до еды в течение 10 дней. Наличие *E. coli* M₁₇ в кишечнике проверяли после прекращения приема препарата в течение месяца, с интервалом 5 дней.

На 30-й день после прекращения приема из общего количества проверенных клонов обнаружилось от 1 до 2% фагоустойчивого *E. coli* M₁₇. Во второй группе после прекращения приема, начиная с 5 дня по 10 дней, кишечная палочка M₁₇ в 3 случаях не была обнаружена, у 7 человек на 10 день она составляла 2%, на 15 день не удалось обнаружить даже единичной колонии кишечной палочки M₁₇.

Полученные данные дают основания считать, что фагоустойчивый штамм намного лучше приживается в организме человека.

Фагоустойчивый штамм и 3 экспериментальные серии колибактерина апробированы в ГИСК им. Тарасевича.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что во время кишечных заболеваний для восстановления микробного ценоза в содержимом кишечника применяется препарат из живых микробов — колибактерин [5, 9].

Высокая фагосенсibilität колибактерина, по всей вероятности, влияет на эффективность и на приживаемость в организме человека. Поэтому получение фагоустойчивого штамма с сохранением ферментативной и антагонистической активности весьма актуально.

Получен мутактный штамм с множественной фагоустойчивостью и высокими антагонистическими показателями.

Проверка фагочувствительности исходного и мутантного штаммов в отношении 25 клонов фагов дала совершенно разную картину. При высокой фагочувствительности исходного штамма его мутант проявляет резистентность, тогда как по морфологии и культуральным свойствам они не отличаются друг от друга.

Путем изучения взаимоотношения фагов с мутантной клеткой хозяина и сопоставления полученных результатов с результатами взаи-



მოთხოვნები ს ისოდიონი კლეთი უსოფილი რეზიკი რილიჩიი კაკ ვ. ადსორბიციონიი სპოსობიი, თაკ ი ვ დლიტელონი ლატიენტი პერიოდი. რეზულტიი პასირიონიი ი პრივიუიეობიი მუტანტიი შტამიი ვ ორგანიზმიი კელიუიკიი ნაკიადიი პოკიადიი ეო პრეიუიუიუიეობიი სპო რიენიუიი ს ისოდიონიი, პოეოთუ ვნიდრენიე მუგანტიი შტამიი ვ პროიუვიდუიო პრეპარატი კოლიბაკტერიი ნუიიო სჩიტიი ვესმა პერსპექტიუიი.

ლიტერატურა

1. Адамс М. Бактериофаги, ИЛ, М., 1961, 382—459.
2. Браун В. Генетика бактерий, «Наука», М., 1968, 134—143.
3. Ильина Т. С., Жданов В. Г. Микробиология 3, 17—20, 1964.
4. Казаченко В. И., Гольдаты С. З. Антибиотики, 7, 10—12, 1965.
5. Ратнер С. И., Вильшанская Ф. Л. В кн.: Применение колибактерина для профилактики и лечения кишечных заболеваний, технология его производства «Мир», М., 1967, 195.
6. Тренина Г. А., Соловьева Н. Я., Филатова А. Д. Микробиология, 3, 27—28, 1967.
7. Стент Г. Молекулярная биология вирусов бактерий, «Мир», 1965, 181—195.
8. Хейс Ц. Генетика бактерий и бактериофагов, ИЛ, М., 1962, 131—142.
9. Юхвидова Ж. М., Левитан М. Х. Неспецифический язвенный колит, «Медицина», М., 1969, 53—72.

E. coli M₁₇-ის მუტანტური შტამის ბიოლოგიური თავისებურებანი

ზ. ალავიძე, თ. ხანიშვილი

სსრკ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ვაქცინებისა და შრატების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

მიღებულია მუტანტური შტამი *E. coli* M₁₇, რომელიც მორფოლოგიური და კულტურალური თვისებებით საწყისი შტამისგან არ განსხვავდება. ეს შტამი ხასიათდება მაღალი ანტაგონისტური და ფერმენტული აქტივობით მდგრადია 25 სხვადასხვა ფაგის მიმართ. ფაგების აღსორბცია და ლატენტური პერიოდის ხანგრძლივობა მკვეთრად არის განსხვავებული საწყისსა და მუტანტურ შტამებში.

მუტანტური შტამი *E. coli* M₁₇ ფაგებისადმი მდგრადობას ინარჩუნებს სიღრმითი კულტივირების პირობებში და ადამიანის ორგანიზმში ვადასვლის დროს. ხასიათდება აქტიური გამრავლების უნარით.

მუტანტური შტამი *E. coli* M₁₇ და მისგან მიღებული კოლიბაქტერიის 3 ექსპერიმენტული სერია აპრობირებულია მოსკოვის ტრასევიჩის სახელობის სამედიცინო და ბიოლოგიური პრეპარატების სტანდარტიზაციისა და კონტროლის სამეცნიერო-კვლევით ინსტიტუტში.

BIOLOGICAL PECULIARITIES OF THE MUTANT STRAIN OF
E. COLI M₁₇



Z. I. ALAVIDZE, T. G. CHANISHVILI

The Institute of Vaccines and Sera, Ministry of Health, Tbilisi, USSR

Summary

The mutant strain of *E. coli* M₁₇ has been obtained. By morphological and cultural properties the clone does not differ from the original one. It is characterized by a high antagonistic and enzymatic activity and by resistancy to 25 clones of phages. The adsorption ability and latent period of the phages in the original and mutant strains strongly differ.

The phage resistancy of the mutant strain of *E. coli* M₁₇ is retained in deep cultivation. It is characterized by the ability to active multiplication in the human body. The mutant strain of *E. coli* M₁₇ and prepared from it experimental series of the colibacterin preparations were approbated at the Tarasevich State Institute of Standardization and Control of Medical and Biological Preparations.

УДК 576.858

ВИРУСОЛОГИЯ

ПРИМЕНЕНИЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ МЕТОДИКИ РЕАКЦИИ ИНГИБИЦИИ ЭЛЮЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ (РИЭ) ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ АНТИНЕЙРАМИНИДАЗНЫХ АНТИТЕЛ ПРИ ГРИППОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н. В. Топурия, А. Н. Найхин, Г. М. Денисов

Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа МЗ СССР, Ленинград

Поступила в редакцию 14.1.1978

Полученные результаты свидетельствуют о приемлемости РИЭ для массовых серологических исследований инфекций, вызываемых гриппом.

При этом РИЭ по отношению к РТГА и РСК обладает возможностью дополнительно диагностировать определенное количество гриппозной инфекции, что позволяет расширить диапазон серологической идентификации гриппа.

Высокий процент совпадения результатов РИЭ и РТГА с расширенным набором антигенов является надежным обоснованием высокой специфичности этого теста.

Как известно, резистентность к вирусу гриппа определяется не только антигемагглютинирующими (анти-ГА), но также и антинейраминидазными (анти-НА) антителами [2].

К сожалению, методика постановки реакции подавления нейраминидазной активности (РПНА) непригодна для массовых серологических исследований антинейраминидазных антител, а адекватной ей серологической реакции до сих пор в практике не было.

В 1977 году Аллиард и Орам [3] разработали новый, относительно простой способ выявления антинейраминидазных антител, так называемую реакцию ингибиции элюции вируса с эритроцитами (РИЭ). Реакция основана на том, что элюция вируса гриппа с эритроцитов является энзиматическим процессом, катализируемым вирусной нейраминидазой, и что этот феномен может быть ингибирован антинейраминидазными антителами. Таким образом, количественное определение уровня ингибиции элюции вируса с эритроцитами в присутствии антисыворотки осуществляется методом титрования количества антител к нейраминидазному компоненту вируса гриппа. При параллельной постановке РПНА [1] и РИЭ были получены вполне сопоставимые данные.

Вместе с тем сведения о реальной диагностической ценности указанной реакции в специальной литературе пока отсутствуют. В настоящей статье приводятся результаты попыток частично восполнить этот пробел. В основу работы положена РИЭ по Аллиард и Орам с некоторыми методическими видоизменениями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вирусы гриппа:

X-7 (рекомбинант, содержащий НО и N2-1 А/Сингапур/1/57);

X-15 (рекомбинант, содержащий Нсq/Prague /1/ 56 и N2-2 А/Гонконг/1/68);

X-32 (рекомбинант, содержащий H1A/9/46 и N2-3A/Виктория /3/72);

X-42 (рекомбинант, содержащий Neq/Prague /1/ 56 и N2-3A/Порт-Чалмерс /1/ 73);

A/PR /8/ 34 (HON1);

A/Хабаровск /74/ 77 (H1N1);

A/Сингапур /1/ 57 (H2N2-1);

A/Гонксинг /1/68 (H3N2-2);

A/Виктория /35/ 72 (H3N2-3);

A/Порт-Чалмерс /1/ 73 (H3N2-2);

A/Виктория /3/ 75 (H3N2-3).

Сыворотки. Исследовали парные сыворотки, полученные от людей, переболевших ОРЗ в 1974—1975 гг., а также парные сыворотки волонтеров, привитых в клиническом отделе ВНИИ гриппа живой гриппозной вакциной: штамма А/Ленинград 323 /76/ 10 (H3N2-3). Сыворотки для постановки реакции прогревали при 56°C в течение 1 ч с целью удаления вирус-нейтрализующих ингибиторов.

Постановки РИЭ. Наряду с оригинальным методом Аплиярд и Орам использовали его модификацию. С этой целью исследуемые сыворотки в объеме 1 капли (0,025 мл) разводили физиологическим раствором NaCl в плексиглазовых панелях от 1:10 до 1:320. К каждому разведению сыворотки добавляли 1 каплю раствора, содержащего 16 АЕ вируса-рекомбинанта. Вместо козьих эритроцитов, рекомендуемых Аплиярд и Орам, в работе использовали 1%-ную взвесь эритроцитов кур, по 2 капли которой вносили на каждую лунку. С целью создания оптимальных условий для элюции вируса с эритроцитов панели инкубировали во влажной атмосфере в течение 16 ч. Затем по 1 капле надосадочной жидкости из каждой лунки переносили в новые панели, и в лунки вновь добавляли по 2 капли 1%-ной взвеси куриных эритроцитов. Реакцию учитывали через 1 ч. В пробах, где вирус был нейтрализован антинейраминидазными антителами, он не элюировал и не содержался в надосадочной жидкости, а следовательно, добавленные куриные эритроциты не агглютинировались. За титр антинейраминидазных антител принимали разведение сыворотки, в которой имело место промежуточное состояние между полной гемагглютинацией и элюцией эритроцитов.

При постановке РИЭ макрометодом объем каждого ингредиента реакции равняли 0,2 мл.

РТГА ставили общепринятым методом с использованием 1%-ной взвеси эритроцитов человека нулевой группы крови и 4 АЕ вируса гриппа.

Постановки РСК производили капельным способом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе исследований была сопоставлена диагностическая ценность РИЭ в микро- и макровариантах методик.

Как видно из табл. 1, при параллельном исследовании указанными методами 18 сывороток крови здоровых людей были получены вполне сопоставимые результаты. В 56% случаев результаты исследований совпали полностью, а в остальных — не превышали одного разведения.

Полученные результаты позволили в дальнейших исследованиях использовать микрометод РИЭ.

В табл. 2 представлены результаты параллельного исследования сывороток лиц, которым привили вакцинный штамм вируса гриппа А/Ленинград/323/76 (H3N 2-3), в РИЭ (с рекомбинантным штаммом X-32) и РТГА с вирусом А/Виктория /3/75 (H3N2-3). Из таблицы вид-

но, что у 36 человек (43,4%) из 83 по данным РИЭ была документирована сероконверсия антинейраминидазных антител. В РТГА диагностическое нарастание титра антигемагглютининов было документировано у 35 человек (42,2%). Совпадение положительных результатов диагностики (по данным двух тестов) установлено у 18 человек (21,7%). Общие результаты диагностики (положительные и отрицательные) совпали в 57,7% случаев.

Таблица 1
Сравнительные результаты постановки РИЭ в микро- и макромодификации с сыворотками здоровых людей

| Номер сыворотки | Обратные величины титров антинейраминидазных антител по данным | |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------|
| | макротест РИЭ | микротест РИЭ |
| 1 | 10 | 10 |
| 2 | 20 | 20 |
| 3 | 40 | 20 |
| 4 | 10 | 10 |
| 5 | 20 | 10 |
| 6 | 40 | 40 |
| 7 | 40 | 20 |
| 8 | 40 | 20 |
| 9 | 10 | 10 |
| 10 | 20 | 10 |
| 11 | 40 | 20 |
| 12 | 10 | 20 |
| 13 | 20 | 10 |
| 14 | 10 | 10 |
| 15 | 10 | 10 |
| 16 | 10 | 10 |
| 17 | 10 | 10 |
| 18 | 10 | 10 |
| средний геометрический титр антител | 1:68,1 | 1:61,1 |

Следует отметить, что из 36 сероконверсий, документированных в РИЭ, 28 (77,5%) были подтверждены в РТГА при параллельном исследовании.

Таблица 2
Параллельная диагностика иммунологических сдвигов в крови лиц, которым прививался вакцинный штамм вируса гриппа А (по данным РИЭ и РТГА)

| Показатели | Обследовано лиц | Результаты диагностики | | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| | | Всего диагностировано сероконверсий по данным | | Число лиц | | Дополнительно диагностировано сероконверсий | | Общие результаты диагностики по данным РИЭ и РТГА совпали |
| | | РИЭ | РТГА | давших нарастание титров антител одновременно в РИЭ и РТГА | не ответивших сероконверсиями по данным 2 тестов | в РИЭ без подтверждения в РТГА | в РТГА без подтверждения в РИЭ | |
| абс. ч. | 83 | 36 | 35 | 18 | 30 | 17 | 18 | |
| % | 100 | 43,4 | 42,2 | 21,7 | 36,1 | 24,8 | 21,7 | 57,8 |

добавили сыворотки этих людей с восемью антигенами гриппа А и 26 (72,2%) в РИЭ с рекомбинантами Х-42, Х-15 и Х-7.



საქართველოს
საზოგადოებრივი
საბავშვო ჯანდაცვის
სამსახური

При исследовании парных сывороток людей, переболевших ОРЗ, было установлено, что диагностический показатель РИЭ с рекомбинантом Х-42 и РТГА с антигеном *A/Port Ghalmers /1/ 73* соответствовал 13,8%, РСК — 19,0% (табл. 3).

Таблица 3

Параллельная диагностика гриппозной инфекции по данным РИЭ, РТГА и РСК

| Показатели | Обследовано лиц | Результаты диагностики | | | | | | |
|------------|-----------------|-----------------------------------------------|------|------|---------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------|-----------|
| | | Всего диагностировано сероконверсий по данным | | | Дополнительно диагностировано сероконверсий в РИЭ | | Общие результаты диагностики совпали по данным | |
| | | РИЭ | РТГА | РСК | без подтверждения в РТГА | без подтверждения в РСК | РИЭ и РТГА | РИЭ и РСК |
| абс. ч. | 58 | 8 | 8 | 11 | 4 | 7 | 50 | 41 |
| % | 100 | 13,8 | 13,8 | 19,0 | 6,9 | 21,1 | 86,2 | 71,0 |

Общее совпадение результатов РИЭ и РТГА документировано в 86,2%, РИЭ и РСК — в 71,0% случаев. По данным РИЭ дополнительно диагностировано сероконверсий без подтверждения в РТГА — 6,9%, без подтверждения в РСК — 21,1%.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о приемлемости апробированной модификации РИЭ для массовых серологических исследований инфекций, вызываемых гриппом А. При этом РИЭ по отношению к РТГА и РСК обладает возможностью дополнительно диагностировать определенное количество гриппозной инфекции, что позволяет расширить диапазон серологической идентификации гриппа.

Высокий процент совпадения результатов РИЭ и РТГА с расширенным набором антигенов является надежным обоснованием высокой специфичности этого теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Эймар-Апри М., Калеман М., Доудл У., Лейвер У., Шилд Дж., Уэбстер Р. Бюллетень ВОЗ, 48, 212—215, 1974.
2. Aymard Henry M., Coleman M. T., Dowdle W. R., Lawer W. G., Schild G. C., Webster R. G. Bulletin of the World Health Organization 48, 199—202, 1973.
3. Applyard G., Oram J. J. Genyrial, 34, 137—144, 1977.

მართროციტიზამიდან გრიპის ვირუსის ელუციის ინჰიბიციის მოდიფიცირებული მეთოდის გამოყენება გრიპის ინფექციის დროს ანტიინფერამინიდაზული ანტისხეულების გამოსამუშავებლად

ნ. თოფურია, ა. ნაიზინი, ზ. ღენისოვი

ლენინგრადის გრიპის საკავშირო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ მოდიფიცირებული მიკრომეთოდი შეიძლება გამოიყენოს გრიპის ვირუსით გამოწვეული დაავადების დროს, ანტინეირამინიდაზული ანტისხეულების მასიური სეროლოგიური გამოკვლე-



ვის ჩასატარებლად. ელუციის ინჰიბიციის რეაქცია, ჰემაგლუტინაციის შეფერვებისა და კომპლემენტის შებოჭვის რეაქციებთან ერთად, საშუალოდ იძლევა გაფართოვდეს გრიპის ვირუსის შესწავლის სეროლოგიური დიაგნოზი.

ანტინეირამინიდაზული ანტისხეულების გამომკლავნების (ელუციის ინჰიბიციის გზით) რეაქცია იმდენად ემთხვევა ჰემაგლუტინაციის შეფერვების რეაქციით მიღებულ შედეგებს, რომ შეიძლება ეილაპარაკოთ ახალი მეთოდის მაღალ სპეციფიურობაზე.

APPLICATION OF A MODIFIED METHOD OF INHIBITION OF RED CELL ELUTION TO REVEAL ANTINEURAMINIDASE ANTIBODIES IN THE INFLUENZA INFECTION

N. V. TOPURIA, A. N. NAIHIN, G. M. DENISOV

Institute of Influenza, Ministry of Health, Leningrad

S u m m a r y

The results obtained testify that the modified micromethod may be used in the influenza-virus-induced disease for a mass serological study of antineuraminidase antibodies. Inhibition of elution, in conjunction with that of hemoagglutination and complement connection, enables to extend the scope of serological identification of the influenza virus.

High percentage of coincidence of the results yielded by inhibition of elution and hemoagglutination is a reliable substantiation of high specification of this test.

УДК 575.191

ГЕНЕТИКА

ИЗУЧЕНИЕ ХРОМОСОМНЫХ АБЕРРАЦИЙ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ ПРИ ЗАРАЖЕНИИ ВИРУСОМ ГРИППА А1/3711

А. Г. Пирцхелани

НИИ перинатальной медицины, акушерства и гинекологии МЗ Грузинской ССР
Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 9.1.1978.

Исследовано влияние вируса гриппа А1/3711 на хромосомы беременных мышей, их плодов и эмбрионов. Заражение беременных мышей указанным вирусом вызывает достоверные aberrации хромосом матерей, их плодов и эмбрионов. Выяснилось, что к гриппозной инфекции более чувствителен хромосомный аппарат эмбрионов. Вирус гриппа вызывает два типа повреждения хромосом: единичные (хромосомные и хроматидные aberrации) и диффузные (фрагментация, пульверизация, деспирализация, набухание, слипание и лизис хромосом). Диффузные повреждения вызывались чаще, чем единичные.

Известно, что патология и гибель эмбрионов и плодов может обуславливаться повреждающим действием различных вирусов, в частности вирусом гриппа. Гриппозная инфекция у беременных занимает значительное место среди этиологических факторов, обуславливающих самопроизвольные аборты, преждевременные роды и внутриутробную гибель плодов [4, 5, 10, 14].

Эмбриотоксическое действие вируса гриппа было показано и в эксперименте [2, 7]. В предыдущих наших опытах было показано, что при однократном заражении мышей вирусом гриппа А1/3711 в первые 5 дней беременности значительная часть эмбрионов погибает.

В настоящее время известно, что вирус гриппа оказывает повреждающее действие на наследственные структуры как *in vivo*, так и *in vitro* [3, 6, 8, 11]. Однако воздействие указанного вируса на хромосомы эмбрионов изучено крайне недостаточно. В наших предыдущих исследованиях было показано [9], что *in vivo* вирус гриппа АО/PR₈ оказывает повреждающее действие на хромосомный аппарат эмбрионов.

В настоящей работе было изучено действие вируса гриппа А1/3711 на хромосомы беременных мышей, их эмбрионов и плодов в динамике развития инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Работа выполнялась на беспородных белых мышах. Первым днем беременности считали день обнаружения влагалищных пробок у самок после подсаживания к ним самцов.

Мышей в различные сроки беременности заражали интраназально (по 0,2 мл) аллантоисным вирусом гриппа А1/3711 в дозе 10⁶ ЭИД₅₀ на 0,2 мл.

Хромосомные препараты 4-дневных зародышей готовились мето-

дом Гарковского [15] в модификации Баранова [1]. Хромосомные препараты в период ранней имплантации и активного органогенеза готовились по методу Врублевской и Дыбана [16]. Хромосомы плодов с 14-го дня после зачатия до родов изучали в клетках печени, а хромосомы беременных самок определяли в клетках костного мозга [13]. Изучение плодов и 8—12-дневных эмбрионов производили через 1, 3 и 5 суток после инфицирования, а зародышей до имплантации — на третий день инфицирования. Беременных мышей обследовали на 1, 3, 5, 7, 10 и 15 сутки после заражения. Всего использовано 106 беременных мышей, 85 плодов, 95 эмбрионов (8—12-дневных) и 85 бластоцист. Тотальные препараты окрашивали молочнокислым орсеином и исследовали под микроскопом МБИ-6 при увеличении 90×10 .

Статистическую обработку материала проводили, используя критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вирус гриппа А1/3711 является апатогенным для мышей вирусом и при интраназальном заражении не вызывает гибели животных. Однако этот вирус у беременных мышей, их эмбрионов и плодов вызывает два основных типа структурных изменений хромосом: хромосомные aberrации в виде единичных разрывов хроматид с сопутствующими одиночными и парными фрагментами (рисунк, 6—7) и диффузные поражения хромосом, при которых все или большая часть хромосом претерпевали грубые изменения (рисунк, 2—5). Аналогичные структурные изменения хромосомного аппарата при заражении вирусом гриппа А2 (Гонконг) 68 и поливируса наблюдали и другие исследователи [6, 12].

Результаты цитогенетического анализа клеток костного мозга беременных мышей в различные дни после заражения вирусом гриппа представлены в таблице, из которой явствует, что по сравнению с контролем вирус гриппа вызывает достоверное увеличение ($P < 0,001$) частоты структурных изменений хромосомного аппарата, причем изменения хромосом наблюдались уже с первого дня после заражения. Число этих изменений постепенно нарастало и достигало наиболее высокого процента на пятые сутки после инфицирования. Спустя 5 дней чис-

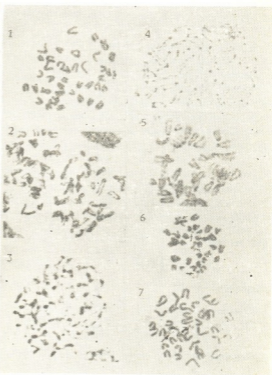


Рисунок. Изменение хромосом беременных мышей, их плодов и эмбрионов под действием вируса гриппа А1/3711: 1 — метафаза с морфологически неизменными хромосомами; 2 — склеивание и лизис хромосом; 3 — фрагментация хромосом, переходящая в пульверизацию; 4 — деспирализация хромосом, переходящая в фрагментацию; 5 — набухание хромосом; 6 — хроматидные разрывы различных групп хромосом; 7 — парный ацентрический фрагмент



сло aberrантных клеток значительно понижалось, а на 15-й день после заражения происходила полная нормализация хромосомного аппарата.

Анализ хромосомных aberrаций плодов (таблица) показал, что при гриппозной инфекции число клеток с хромосомными aberrациями у плодов достоверно выше ($P < 0,001$), чем у беременных мышей. Цитогенетический анализ в этой серии производили на 1, 3 и 5 день после инфицирования. Четко выраженный эффект воздействия вируса (43,0%) отмечался на пятый день после заражения и в эти сроки повышалась частота спонтанных абортос и внутриутробной гибели плодов.

Исследование хромосом в клетках 8—12-дневных эмбрионов в различные дни после заражения вирусом гриппа (таблица) показало, что хромосомы эмбрионов более чувствительны к воздействию вируса гриппа, чем хромосомы плодов и беременных самок. Наиболее высокий процент хромосомных нарушений (68,0) отмечен на 5 сутки инфицирования в контроле 9,5% ($P < 0,001$).

Таблица

Количество структурных нарушений хромосом в клетках матери, плода, эмбриона и бластоциста в зависимости от дня инфицирования

| Серия исследования | Количество исследований | День исследования после инфицирования | Число исследованных метафаз | Число aberrантных метафаз | | | | Общее число aberrантных метафаз | |
|--------------------|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|-----------------|---------------------------------|-----------------|
| | | | | с единичными aberrациями хромосом | | с диффузными поражениями хромосом | | абс. число | проценты |
| | | | | абс. число | проценты | абс. число | проценты | | |
| Мать — опыт | 16 | 1-й | 1120 | 34 | $3,0 \pm 0,5$ | 67 | $5,98 \pm 0,7$ | 101 | $8,0 \pm 0,8$ |
| | 15 | 3-й | 1080 | 71 | $6,5 \pm 0,7$ | 154 | $14,2 \pm 1,0$ | 225 | $20,7 \pm 1,2$ |
| | 16 | 5-й | 960 | 92 | $9,5 \pm 0,9$ | 162 | $16,8 \pm 1,2$ | 254 | $26,3 \pm 1,4$ |
| | 13 | 7-й | 752 | 54 | $7,1 \pm 0,9$ | 96 | $12,7 \pm 1,2$ | 150 | $19,8 \pm 1,2$ |
| | 15 | 10-й | 990 | 51 | $5,1 \pm 0,6$ | 91 | $9,1 \pm 0,9$ | 142 | $14,2 \pm 1,1$ |
| | 15 | 15-й | 975 | 20 | $2,05 \pm 0,4$ | 33 | $3,3 \pm 0,57$ | 53 | $5,3 \pm 0,72$ |
| Контроль | 16 | | 1200 | 22 | $1,8 \pm 0,37$ | 41 | $3,4 \pm 0,5$ | 63 | $5,2 \pm 0,7$ |
| Плод — опыт | 20 | 1-й | 1024 | 58 | $5,6 \pm 0,7$ | 122 | $11,9 \pm 1,01$ | 180 | $17,5 \pm 1,1$ |
| | 22 | 3-й | 660 | 62 | $9,3 \pm 1,1$ | 171 | $26,0 \pm 1,7$ | 233 | $35,3 \pm 1,8$ |
| | 21 | 5-й | 436 | 52 | $12,1 \pm 1,5$ | 135 | $30,9 \pm 2,2$ | 187 | $43,0 \pm 2,3$ |
| Контроль | 22 | | 1100 | 25 | $2,2 \pm 0,6$ | 57 | $5,1 \pm 0,6$ | 82 | $7,3 \pm 0,7$ |
| Эмбрион — опыт | 25 | 1-й | 825 | 76 | $9,2 \pm 1,0$ | 115 | $13,9 \pm 1,2$ | 191 | $23,1 \pm 1,4$ |
| | 30 | 3-й | 945 | 170 | $18,0 \pm 1,2$ | 274 | $29,0 \pm 1,4$ | 144 | $47,0 \pm 1,6$ |
| | 10 | 5-й | 232 | 55 | $23,2 \pm 2,7$ | 104 | $44,8 \pm 3,2$ | 158 | $68,0 \pm 3,06$ |
| Контроль | 30 | | 1200 | 40 | $3,4 \pm 0,5$ | 74 | $6,1 \pm 0,6$ | 114 | $9,5 \pm 0,8$ |
| Бластоциста — опыт | 44 | 3-й | 92 | 17 | $18,4 \pm 1,6$ | 46 | $50,0 \pm 3,2$ | 63 | $68,4 \pm 4,8$ |
| | Контроль | 4 | | 96 | 5 | $5,2 \pm 1,2$ | 11 | $11,4 \pm 2,5$ | 16 |

Изучение влияния вируса гриппа А1/3711 производили также на хромосомах 4-дневных эмбрионов, т. е. на стадии бластоцисты. На 3-й день инфицирования изучили 92 метафазы 44 бластоцистов. В опытной группе обнаружено 68,4% метафаз с aberrациями хромосом (в контроле $16,6 \pm 3,7$).

Как в предыдущем случае, в бластоцистах при гриппозной инфекции число хромосомных aberrаций было достоверно выше, чем у плодов и беременных самок. При сравнении 4-дневных эмбрионов с 8—12-

дневными зародышами видно, что частота хромосомных аберраций/одинакова и в обеих группах достигает 68%. Но частота аберраций в бластоцистах достигает этих показателей на 3 день инфицирования, а на стадии активного органогенеза — на 5 день инфицирования.

Анализ полученных данных показал, что при заражении вирусом гриппа у матерей, а также у плодов и эмбрионов, диффузные изменения хромосом встречаются в два раза чаще, чем единичные поражения. Также было установлено, что во многих метафазах встречалось набухание, слипание и деспирализация хромосом.

У 4-дневных эмбрионов из диффузных поражений хромосом деспирализация встречалась до 70% случаев. При заражении в эти сроки имплантировалось примерно 30% эмбрионов, последнее позволяет говорить о том, что бластоцисты с деспирализацией хромосом не имплантируются и этот вид диффузного изменения хромосом является наиболее тяжелым поражением.

Повышенная частота диффузных поражений хромосом у эмбрионов при заражении вирусом гриппа А1/3711, по-видимому, является основой эмбриотоксического действия вируса. Мнение о том, что поражение хромосом при гриппозной инфекции является причиной гибели эмбрионов было высказано некоторыми исследователями ранее [2], но оно не подтверждалось данными эксперимента. Наши результаты позволяют предположить, что поражение хромосом (особенно их диффузные изменения) является основой эмбриотоксического действия вируса гриппа.

Механизм указанного действия в настоящее время до конца не выяснен. Как показали вирусологические исследования, вирус легко проникает через плацентарный барьер, достигает эмбриональных тканей и сохраняется в них несколько дней. Поэтому можно полагать, что вирус гриппа оказывает прямое альтернирующее действие на эмбриональные ткани. С другой стороны, нельзя исключить и роль материнского организма, ибо изменения, возникшие в нем при гриппозной инфекции, могут усиливать или модифицировать нарушения эмбриональных клеток [3].

Таким образом, несмотря на то, что указанный вирус не является патогенным для белых мышей и не вызывает их гибели, введение этого вируса беременным животным приводит к серьезным хромосомным поражениям, которые проявляются в прекращении имплантации бластоцист, в рассасывании эмбрионов, выкидышах и преждевременных родах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В. С. Онтогенез, 3, 1976, 229—238.
2. Бариляк И. Р., Кучерова Н. Т. Архив анат., II, 1972, 53—58.
3. Бышовец Т. Ф. Цитология и генетика, I, 1975, 19—21.
4. Голубев Л. Н. В сб.: Физиология и патология внутриутробного плода и новорожденного, «Здоров'я», Киев, 1965, 136—139.
5. Козловская Л. А. Вopr. вирусол., 4, 1958, 241—242.
6. Медведева М. Н., Водейко Г. М., Голубев Д. В. Цитология, 6, 1972, 753—759.
7. Оганесян О. Т. В кн.: Грива, «Медицина», М., 2, 1966, 164—166.
8. Пирцхелани А. Г., Кристесашвили Д. И., Корсантия Б. М. Мат. к заседанию секции генетических аспектов проблемы «Человек и биосфера» МНТС при ГКНТ СМ СССР, М., 1976, 28.
9. Пирцхелани А. Г. Мат. III съезда Грузинского общества генетиков и селекционеров, «Медицнереба», Тбилиси, 1977, 103.

10. Утегенова К. Д. *Здравоохранение Казахстана*, 7, 1958, 48—50.
11. Фролов А. Ф., Белякова Е. М., Дядюн С. Т. *Цитология и генетика*, 6, 1974, 545.
12. Barch H. D., Habermehl K. O., Diefenthal W. *Exp. Cell Res.*, 4, 1967, 167.
13. Ford C. E., Wollam D. *Exper. Cell Res.*, 32, 1963, 320—326.
14. Swan C., Tostevin A., Moore B., Mayo H., Black J. *Med. J. Austr.*, 2, 1943, 201—204.
15. Tarkowski A. K. *Cytogenetics*, 6, 1966, 394—400.
16. Wroblewska L. J., Dyban A. P. *Stain Technol.*, 44, 1969, 147—150.



ქრომოსომული აბერაციების შესწავლა ქოქოსფორებში, მათი განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე, გრიპის ვირუს A1/3711-ით ინფიცირების დროს

ა. ფირცხელანი

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს პერინატალური მედიცინისა და მენოპა-გინეკოლოგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

გამოკვლეულ იქნა მკე თაგვების, მათი ნაყოფებისა და ემბრიონების ქრომოსომების ცვლილებები გრიპოზული ინფექციის A1/3711 გამოვლენით. გამოიკვია, რომ ამ ვირუსით მკე თაგვების ინფიცირება იწვევს დედების, მათი ნაყოფებისა და ემბრიონების ქრომოსომების მნიშვნელოვან ცვლილებებს. გრიპოზული ინფექციის მიმართ ყველაზე მეტად მგრძობიარე ემბრიონების ქრომოსომული აპარატი აღმოჩნდა.

გრიპის ვირუსი იწვევს ქრომოსომათა, როგორც ცალკეულ (ქრომოსომულ და ქრომატიდულ), ისე დიფუზურ (ფრაგმენტაცია, პულვერიზაცია, დესპირალიზაცია, შეწყება) აბერაციებს. დიფუზური დაზიანებები უფრო ხშირად გვხვდება, ვიდრე ცალკეული.

STUDY OF CHROMOSOMAL ABERRATIONS IN DIFFERENT STAGES OF MAMMALIAN DEVELOPMENT IN INFLUENZA VIRUS A1/3711 INFECTION

A. G. PIRTSKHELANI

Institute of Perinatal Medicine, Obstetrics and Gynecology, Georgian Ministry of Health, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

Chromosomes of pregnant mice, their fetuses and embryos have been studied under the influence of influenza virus A1/3711. Infection of pregnant mice by the above mentioned virus was shown to cause some clear-cut aberrations of maternal chromosomes, of their fetuses and embryos. The embryochromosomal apparatus appeared to be more sensitive to the influenza infection. The influenza virus resulted in two types of chromosome lesions: single (chromosomal and chromatic aberrations) and diffuse (fragmentation, pulverisation, despiralisation, swelling and adhesion). Diffuse lesions occurred more frequently than the single ones.

ОБ ИДЕНТИЧНОСТИ МЕМБРАННЫХ РЕЦЕПТОРНЫХ СИСТЕМ ЖИВОТНЫХ И РАСТИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК

Д. А. Ониани, А. Н. Кудрин, Б. А. Ломсадзе

Тбилисский государственный университет,

1 Московский медицинский институт

Поступила в редакцию 17.2.1978.

Изучалось изменение скорости движения протоплазмы (СДП) и разность электрических потенциалов (РЭП) в клетках харовых водорослей под влиянием физиологически активных веществ (ФАВ).

Впервые было обнаружено наличие α и β -адренорецепторов на мембранах растительных клеток, которые присущи животным клеткам. Эффект воздействия ФАВ на *Nitella syncarpa* выражается в первоначальном уменьшении СДП и РЕП или в их увеличении. Изменения эти имеют фазовый характер и подлежат закону «все или ничего». Установлена корреляция между СДП и РЭП в зависимости от температуры и концентрации нейромедиаторов. Предполагается, что α и β -адренорецепторы в *Nitella* выполняют функцию трансформации внешних факторов во внутри клетки, где мессенджером, как и в клетках животных, может быть цикл АМФ.

Полученные данные дают право предположить, что принцип действия вдренэргических веществ на *Nitella syncarpa* аналогичен принципу их действия на клетки животных.

Обнаруженное циклическое регулирование физиологически активными веществами СДП и РЭП указывает, возможно, на важную роль катехоламинов в биоэнергетике и физиологической устойчивости клеток не только животных, но и растений.

Поиск путей целенаправленного регулирования функциональных, биоэнергетических и электрохимических процессов клетки важен для понимания механизмов активности клеточных мембран и имеет большое значение для познания эффективного использования фармакологических, биохимических и химических препаратов в практических целях.

Физиологически активные вещества типа медиаторов нервной системы, широко распространенные в животных клетках [9], кроме своего действия на уровне мембран, принимают участие в регуляции процессов клеточного деления и эмбриональной моторики [2]. Они осуществляют также такие физиологические акты, как движение ресничек и жгутиков [10, 11, 12, 16], регулирование проницаемости нервных и соматических клеток [31, 46], сокращение миофибрилл [17, 40, 50, 55] и моделирование биоэнергетики клеток [52, 53, 7, 8].

Наряду с животными клетками, в клетках высших растений также были обнаружены ацетилхолин [45], циклический $3^1,5^1$ -АМФ [34, 36], серотонин [51, 33], а в клетках низших растений — ацетилхолинэстераза [38], аденилциклаза [39]. Кроме того, было установлено действие медиаторов животных клеток на подвижность протоплазмы миксомицетов [43]; обнаружена защитная роль серотонина при облучении бактерий [41], а также показано аналогичное действие стимуляторов роста растений (ауксинов) и серотонина [28].

В связи с вышеизложенным представляло интерес провести изу-

чение влияния нейромедиаторов и стимуляторов роста на таком классическом объекте общепроцессных исследований как клетки *Nitella syncarpa*. На этой модели получены данные, интересные с точки зрения биоэнергетики и биоэлектрических явлений [4, 5, 6, 37, 44, 47, 48]. Также при изучении сократительной способности протоплазмы, имеющей, по-видимому, тот же АТФ-зависимый механизм регулирования, что в мышечных клетках [3, 14, 48, 49].

Клетки харовой водоросли, имеющие хорошо наблюдаемое (под световым микроскопом) круговое движение протоплазмы и большую центральную вакуоль, удобную при использовании микроэлектродной техники, создают благоприятные возможности для измерения двух интегральных показателей клеточного метаболизма, таких как скорость движения протоплазмы [1] и величина мембранных потенциалов (29).

Исходя из вышеизложенного, перед нами была поставлена задача исследовать влияние физиологически активных веществ (ФАВ) на регуляцию скорости движения протоплазмы (СДП) и изменение потенциала покоя (ПП) клеток *Nitella syncarpa* в связи с изменением ферментативной активности. Полученные при этом результаты мы стремились сопоставить с некоторыми параметрами мышечного сокращения.

Движение протоплазмы регистрировали по методу Штруггера [32]. Мембранный потенциал измеряли с помощью стеклянных микроэлектродов по методу Камия [14]. Достоверность опыта была равна 0,99.

Чтобы в дальнейшем лучше представить картину действия ФАВ на клетку *Nitella syncarpa*, мы вкратце изложим некоторые ранее полученные данные [18—27]. Было показано, что пороговыми концентрациями для клетки являются: адреналин — 10^{-6} г/мл [19], норадреналин — 10^{-6} г/мл [18], изадрин — 10^{-7} г/мл [19], индерал — 10^{-5} г/мл [26], дигидроэрготоксин (ДГЭТ) — 10^{-7} г/мл [26], ацетилхолин — 10^{-7} г/мл [21], серотонин — 10^{-7} г/мл [21], гетероауксин — 10^{-6} г/мл [22], индол — 10^{-7} г/мл, кофеин — 10^{-7} г/мл [22] и 3', 5'-ц-АМФ — 10^{-7} г/мл [27].

Обнаружен фазовый характер специфических реакций клетки на воздействие ФАВ, которые, по нашему мнению, включаются и регулируются α и β -адренорецепторами, а также холино- и серотониновыми рецепторами плазматической мембраны.

Нужно отметить, что одновременное измерение СДП и ПП дало возможность установить существование прямой корреляции между ними. Обнаружено, что как увеличение, так и уменьшение концентрации веществ по сравнению с указанными пороговыми концентрациями вызывает уменьшение эффектов в СДП и ПП клетки [19, 20]. Высокие концентрации способствуют плазмолизу, который завершается гибелью клетки. Только лишь пороговые концентрации веществ производят наиболее адекватное действие на клетку. Отмывание веществ специальной питательной средой (СПС) в клетке восстанавливает нормальные СДП и ПП. Это обстоятельство свидетельствует о том, что указанные вещества не вступают в прочные (ковалентные) связи с биомолекулами клетки и поэтому действие их является обратимым в присутствии воды.

Установлено, что зимой и летом клетки *Nitella* слабее реагируют на воздействие ФАВ в пороговых концентрациях, чем осенью и весной. Сопоставляя и обсуждая вышеуказанные явления, мы можем полагать, что узкий (пороговый) диапазон концентраций веществ, способный запускать в наибольшей степени внутриклеточные физиологические реакции в первом приближении, вынуждает нас го-

ворить о законе «все или ничего» и обратить внимание на то, что реакция клетки на узкий диапазон концентрации веществ можно рассматривать как регуляторный механизм для осуществления адекватных физиологических функций и сохранения ее жизни (биологических функций).

Обнаружено также, что адренэргическая реакция, которая начинается сразу при действии катехоламинов (стимулирующих β -адренорецепторы), продолжается от 2 до нескольких часов, а в некоторых случаях до 2—3 дней. С каким механизмом связано избирательное продолжительное влияние β -адреностимуляторов на функции клетки, пока остается неясным. Что касается других веществ, то их эффект на клетку (свыше 4 часов) не обнаруживался. По-видимому, в действии активных веществ, в особенности стимуляторов β -адренорецепторов, имеет место последствие, зависящее от сохранения активности тех образований, на которые они действуют. Этими образованиями могут быть соответствующие рецепторы в мембранах.

С целью изучения молекулярных механизмов действия ФАВ, мы применяли 3^1 , 5^1 -ц-АМФ и ингибитор фосфодиэстеразы — кофеин [7, 8, 13]. Было установлено, что под влиянием 3^1 , 5^1 -ц-АМФ происходит замедление движения протоплазмы и уменьшение мембранного потенциала, за которым следует гибель клетки. Возможно, это было вызвано избыточным накоплением 3^1 , 5^1 -ц-АМФ в клетке. Известно, что 3^1 , 5^1 -ц-АМФ препятствует гиперполяризации мембраны и восстановлению движения протоплазмы. Аналогичное снижение СДП и ПП клетки наблюдались в опытах при совместном воздействии растительного гормона-гетероауксина с кофеином [22, 23, 24]. Следует отметить, что пороговая концентрация гетероауксина вызывала увеличение СДП и ПП. Следовательно, можно предположить, что кофеин, ингибируя фосфодиэстеразу, приводит к избыточному накоплению 3^1 , 5^1 -ц-АМФ, который и тормозит нормальный метаболизм клетки. В присутствии кофеина тормозное действие 3^1 , 5^1 -ц-АМФ на СДП и ПП усиливается. Указанное явление может быть связано с торможением энергетического обмена клетки, которое обусловлено 3^1 , 5^1 -ц-АМФ, стабилизированным кофеином. Это можно интерпретировать как результат перехода полезного воздействия 3^1 , 5^1 -ц-АМФ, при низкой концентрации, в противоположное неблагоприятное для жизни клетки воздействие при повышении его содержания в клетке. Таким образом, нужно заключить, что 3^1 , 5^1 -ц-АМФ принимает активное участие во включении тех тормозных механизмов, которыми обеспечивается сохранение жизнедеятельности растительной клетки. По всей вероятности, в этом процессе существенную роль играют сдвиги в распределении, в частности ионов кальция и калия. Из данных литературы известно [40, 50, 55, 17, 8], что деполяризация мембраны сопровождается высвобождением связанного Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума. Выяснено также, что катехоламины оказывают свое регулирующее влияние на гладкомышечные клетки сосудов через возбуждение α и β -рецепторов. В тех сосудах, где преобладает функция α -адренорецепторов, катехоламины вызывают сокращение гладких мышц [29]. В других сосудах, где преобладает функция β -рецепторов, они вызывают гиперполяризацию мембраны и релаксацию сосудов [35].

Анализируя проведенные исследования, можно сделать некоторые обобщения о механизмах действия адреналина, норадреналина, изодрина, индерала, ацетилхолина, серотонина, индола, гетероауксина, кофеина, ДГЭТ и 3^1 , 5^1 -ц-АМФ на СДП и ПП клетки *Nitella*. Поскольку нас интересовал только первоначальный эффект воздействия веществ, то наши предположения касаются именно первичных внутриклеточных изменений, которые наступают вслед за воздействием

химических агентов на клетку. Так, гормон-адреналин и изадрин действуют на специфический β -адренорецептор, который в свою очередь передает сигнал-стимул на внутреннюю поверхность плазмалеммы (рис. 1). В это время наблюдается фаза восприятия возбуждения фун-

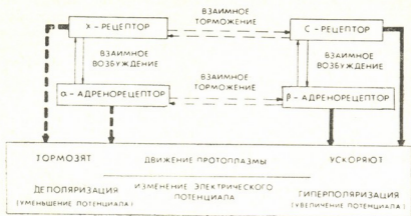


Рис. 1. Схема мембранных медиаторных систем, изменяющих скорость движения протоплазмы и потенциал покоя клетки *Nitella syncarpa*: толстые и тонкие сплошные линии со стрелками — возбуждение, прерывистые линии — торможение

кциональной частью β -адренорецептора, расположенного на внутренней поверхности плазмалеммы. После этого происходит трансформация воспринятого β -адренорецептором возбуждения в специфический физиологический стимул, при котором под микроскопом наблюдаются

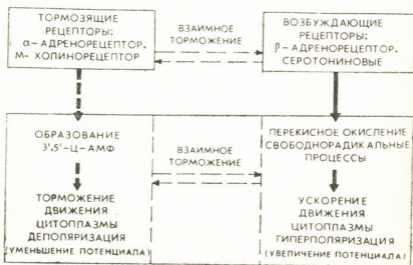


Рис. 2. Схема механизмов передачи возбуждения с медиаторных рецепторных систем плазмалеммы у *Nitella syncarpa*: толстые и тонкие сплошные линии со стрелками — возбуждение; прерывистые линии — торможение

«мерцания» протоплазмы. В некоторых случаях имеют место ее вихревые колебания, введ за которыми наступает быстрый скачок потенциала. Затем наступает фаза передачи специфического стимула на ис-



полнительные механизмы клетки. При возбуждении β -адренорецепторов наступает увеличение СДП и гиперполяризация. При возбуждении α -адренорецепторов наступает торможение СДП и деполяризация.

После экзогенного воздействия гормонов на клетку стимулируются соответствующие им рецепторы (рис. 2), расположенные в клеточной мембране плазмалеммы, посредством которых передается сигнал на внутренние части клетки. Одновременно с возбуждением мембранного рецептора стимулируется аденилциклаза, локализованная на внутренней стороне мембраны или вблизи нее, в результате чего усиливается сигнал $3', 5'$ -ц-АМФ, который, в свою очередь, активирует протеинкиназные реакции. Нужно думать, что в протоплазматическом слое стимул экзогенного воздействия может трансформироваться в физиологическое возбуждение и передаваться на другие части клетки для выполнения ее специфических функций.

Рассмотренные выше факты показывают, что логическая гипотетическая схема регуляции СДП и ПП растительной клетки *Nitella* при участии рецепторной мембранной системы существенно не отличается от общих механизмов регуляции функциональной активности животных клеток, что дает возможность предположить, что в обоих случаях (рис. 1, 2) имеет место инициирование кооперативных перестроек мембранных рецепторных систем с одного рабочего уровня на другой. Так как в данном случае имеется уравнение с двумя неизвестными, то при выключении одного неизвестного, например α -адренорецептора, остается только β -адренэргический эффект или наоборот. Установленные явления дают возможность предполагать, что фазовые изменения СДП и ПП клетки можно считать интегральными показателями обменных процессов клетки, в частности мембранных процессов, и передвижения ионов. В качестве модели животной клетки для электрофизиологических измерений можно использовать клетки харовой водоросли *Nitella syncarpa* [54].

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В. Г. Анатомия растений, «Советская наука», М., 1954.
2. Бузников Г. А. Низкомолекулярные регуляторы зародившего развития, «Наука», М., 1976.
3. Воробьева И. А., Воробьев Л. Н. Биофизика, 10, 1007—1013, 1965.
4. Воробьева И. А., Ониани Д. А., Кудрин А. Н., Воробьев Л. Н. IV Межд. биофиз. конгресс. Тезисы секционных докладов, МГУ, М., 1972, 4.
5. Воробьев Л. Н., Курелла Г. А. Биофизика, 10, 788—791, 1965.
6. Воробьев Л. Н. Труды МОИП, «Наука», М., 30, 1970, 45.
7. Клегг П., Клегг А. Гормоны, клетки, организм, «Мир», М., 1971.
8. Кометиани П. А. О механизмах действия аденозинмонофосфорной кислоты, «Мецниереба», Тбилиси, 1974.
9. Коштойац Х. С. Основы сравнительной физиологии, «Медицина», М., 1957.
10. Кудрин А. Н. Клиническая медицина, 7, 131—140, 1964.
11. Кудрин А. Н., Каторгина И. Ф. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии и фармации, М., 1971, 133—141.
12. Кудрин А. Н., Гаврилова А. Д., Гаврильева А. П. В кн.: Биогенные амины, «Медицина», М., 1976, 192—196.
13. Ленинджер А. Биохимия, «Мир», М., 1975.
14. Камия Н. Движение протоплазмы, ИЛ, М., 1962.
15. Машковский М. Д. Лекарственные средства, «Медицина», М., 1972.
16. Мэзия Д. Митоз и физиология клеточного деления, ИЛ, М., 1963.
17. Ониани Т. Н. Мембранно-миофибрилярное взаимоотношение, «Мецниереба», Тбилиси, 1970.



18. Ониани Д. А., Воробьев Л. Н., Кудрин А. Н. Сообщения АН ГССР, 73, 2, 457—460, 1974.
19. Ониани Д. А., Воробьев Л. Н., Кудрин А. Н. Хароние водоросли и их использование в исследовании биологических процессов клетки, Вильнюс, 1973, 423—432.
20. Ониани Д. А., Воробьев Л. Н., Кудрин А. Н. Сообщения АН ГССР, 73, 3, 681—684, 1974.
21. Ониани Д. А., Ломсадзе Б. А., Кудрин А. Н., Воробьев Л. Н. Сообщения АН ГССР, 77, 2, 457—460, 1975.
22. Воробьев Л. Н., Бендорайтите Д., Ониани Д. А. Симпозиум по движению протоплазмы (Тез. докл.), Пушкино-на-Оке, 1975, 65.
23. Воробьев Л. Н., Бендорайтите Д. П., Ониани Д. А. Тез. докл. 12 Межд. ботан. конгресса, 2, «Наука», Л., 1975, 327.
24. Бендорайтите Д., Воробьев Л. Н., Ониани Д. А. Докл. МОИП, Общая биология, «Наука», М., 1977, 55—56.
25. Ониани Д. А., Кудрин А. Н., Ломсадзе Б. А., Воробьев Л. Н. Сообщения АН ГССР, 82, 2, 457—460, 1977.
26. Ониани Д. А., Кудрин А. Н., Ломсадзе Б. А., Воробьев Л. Н. Сообщения АН ГССР, 87, 1, 173—176, 1977.
27. Ониани Д. А., Кудрин А. Н., Ломсадзе Б. А., Воробьев Л. Н. Мат. I Респ. конфер. по молекул. биол. и молекул. генетике, «Мецниереба», Тбилиси, 1977, 29.
28. Полевой В. В. Тр. Петергофского биологического института, 21, ЛГУ, 1972, 178—183.
29. Скулачев В. П. Трансформация энергии в биомембранах, «Наука», М., 1972.
30. Тараненко В. М. Успехи физиол. наук, 6, 1, 32—48, 1975.
31. Экклс Дж. Физиология синапсов, «Мир», М., 1968.
32. Штрюггер З. Практикум по физиологии растительных клеток и тканей, ИЛ, М., 1949.
33. Applewhite P. B. *Physiol. Behav.*, 9, 5, 869—871, 1972.
34. Beker D., Zigler H. *Planta*, 110 1, 85—89, 1973.
35. Bolton T. B. *J. Physiol.*, 19, 273—281, 1968.
36. Brewin J. J., Northcot D. H. *J. Exptl. Bot.*, 24, 82, 881—888, 1973.
37. Dainty Jack. *Ann. Rev. plant. physiol.*, 13, 379—402, 1962.
38. Deitbarn W. D. *Nature*, 194, 4, 4834, 1175—1176, 1962.
39. Flawia M. M., Torres H. H. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 69, 10, 2870—2873, 1972.
40. Hasselbach W. *Proc. Roy. Soc.*, B, 160, 81, 501—506, 1964.
41. Hernadi F., Valyi-Nagy T., Nagy Z., Jerey A. *Rd. Res.*, 16, 4, 464—470, 1962.
42. Higinbotham N. *Rev. Plant Physiol.*, 24, 25—46, 1973.
43. Hointink A. W. J., Dijk Dévan. *J. Cell Physiol.*, G, 4, 133—139, 1966.
44. Hope A. B., Walker N. A. *Austr. J. Biol., Sci.*, 14, 26, 116—119, 1961.
45. Jaffe M. J., Runescles V. C. and Tso T. C. eds. *Structural and Functional Aspects of Phytochemistry*. Acad. Press Inc., New York, 81—104, 1972.
46. Nachmanson D. *Essays of Physiological Evolution*. Pergamon Press, London, 108, 431—433, 1965.
47. Osterhaut W. J. V. Hill S. E. *J. Physiol.*, 17, 87—98, 1933.
48. Osterhaut W. J. V. *J. Gen. Physiol.*, 35, 519—527, 1952.
49. Lionel Rebbum. *J. Int. Rev. Cytol.*, 32, 1, 110—116, 1972.
50. Sadow A. *Pharmacol. Rev.*, 17, 265—270, 1965.
51. Schraudolf H. *Naturwissenschaften*, 5, 9, 462—463, 1969.
52. Zcent-Györgyi A. G. *Cell in mitosis*, N. Y., Plenum Press, 227—234, 1963.
53. Sutherland E. W. *Science*, 177, 401—408, 1972.
54. Tasaki J., Sisko K. *Biol.*, 5, N. Y., Plenum Press, 199—206, 1975.
55. Weber A. J. *Gen. Physiol.*, 52, 760—764, 1963.

ჯ. ონიანი, ა. კურდინი, ბ. ლომსაძე

თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი, მოსკოვის I სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილ იქნა *Nitella syncarpa*-ს უჯრედების პროტოპლაზმის მოძრაობის სიჩქარის ცვლილება და ელექტრულ პოტენციალთა სხვაობა ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების ზემოქმედების შედეგად. ამ პარამეტრების ცვლილებას ფაზური ხასიათი აქვს და ექვემდებარება „სულ ან არაფრის“ კანონს.

პროტოპლაზმის მოძრაობის სიჩქარის ცვლილებასა და ელექტრულ პოტენციალთა სხვაობას შორის პირდაპირი კორელაცია აღმოჩნდა ნეირომედიატორთა კონცენტრაციისა და უჯრედის არის ტემპერატურის შესაბამისად.

მცენარეული უჯრედების მემბრანებზე აღმოჩენილ იქნა α და β -ადრენორეცეპტორები, რომლებიც, როგორც ფიქრობდნენ, მხოლოდ ცხოველურ უჯრედებს გააჩნიათ: უნდა ვივარაუდოთ, რომ ამ რეცეპტორების საშუალებით ხდება გარეგანი ფაქტორების ტრანსფორმაცია უჯრედს შიგნით, სადაც ისევე, როგორც ცხოველურ უჯრედებში, შუამავალი ადენილციკლაზა უნდა იყოს.

ფიზიოლოგიურად აქტიური ნივთიერებების მიერ პროტოპლაზმის მოძრაობის სიჩქარისა და პოტენციალთა სხვაობის ციკლური რეგულირება იმის მაჩვენებელია, რომ კატექოლამინები ალბათ მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ არა მარტო ცხოველური, არამედ მცენარეული უჯრედების ბიოენერგეტიკასა და ფიზიოლოგიურ მდგრადობაში.

მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ ადრენერგული ნივთიერებები *Nitella syncarpa*-ს უჯრედებზე იმგვარად მოქმედებენ, როგორც ცხოველურ უჯრედებზე.

ON THE IDENTITY OF MEMBRANE RECEPTOR SYSTEMS IN ANIMAL AND PLANT CELLS

J. A. ONIANI, A. N. KURDIN, B. A. LOMSADZE

Tbilisi State University I Moscow Medical Institute

S u m m a r y

Change in the protoplasmic movement rate (PMR) and electric potential difference (EPD) in the cells of *chara algae* was studied under the action of physiologically active drugs (PAD).

The presence of α - and β -adrenoreceptors, that are characteristic of animal cells, on the membranes of plant cells has been shown for the first time. The effect of PAD action on the *Nitella syncarpa* cells is evidenced either by the initial decrease of EPD or their increase. The change of these parameters has a phase character and follows the law of «all or nothing». Correlation between PMR and EPD has been established depending on the temperature and neuromediator concentration.



It is suggested that the function of α - and β -adrenoreceptors in *N. glauca* is to transform exogenic factors into the cell where adenylyl cyclase can serve as a secondary mediator as it does in animal cells.

The data obtained show that the principle of the action of adrenergic drugs is analogous in plant and animal cells.

The observed cyclic regulation of PMR and EPD by PAD indicates an important role of catecholamines in bioenergetics and physiological stability of the cells not only in animals but in plants as well.

УДК 612.13+612.178+612.826

БИОКИБЕРНЕТИКА

АНАЛОГОВАЯ МОДЕЛЬ МИОГЕННОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА В ГОЛОВНОМ МОЗГУ

В. Т. Бегиашвили, В. Г. Меладзе, Н. П. Митагвария

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

Поступила в редакцию 25.10.1977

В работе описана математическая модель (реализованная на аналоговой вычислительной машине) ауторегуляции сосудистого тонуса в головном мозгу при изменениях уровня системного артериального давления.

С высокой степенью адекватности модель описывает функционирование гипотетического миогенного механизма указанной ауторегуляции и подтверждает правомочность гипотезы, положенной в основу его описания. Простота реализации модели позволяет специалистам использовать ее для дальнейших исследований витальных механизмов ауторегуляторных сосудистых реакций.

В предыдущей работе [1] нами была предложена система уравнений для описания реакций сосудов, обладающих миогенным тонусом (и, вследствие этого, гистерезисной характеристикой растяжимости), на изменения внутрисосудистого давления. При этом стенка сосуда полагается вязкоупругим телом с сосредоточенными параметрами, соответствующим элементарной модели Кельвина — Фойгта [2]. Эта система уравнений имеет следующий вид:

$$\begin{aligned}
 (1a) \quad & 2\pi\eta \frac{d}{dt} R(t) + kR(t) + P_{\text{MT}}(t) = P(t) \\
 (1б) \quad & P_{\text{MT}}(t) = P_{\text{MT}}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{n-1}) + b \int_{\tau_n}^t \frac{d}{dt} P(\tau) d\tau \\
 (1в) \quad & 0 \leq P_{\text{MT}}(t) \leq P^* \\
 (1г) \quad & \left| \frac{d}{dt} P(\tau_i) \right| \geq V \\
 (1д) \quad & \left| \frac{d}{dt} P_{\text{MT}}(t) \right| \leq B
 \end{aligned} \tag{1}$$

Здесь $R(t)$ — радиус сосуда; $P(t)$ — внутрисосудистое давление; $P_{\text{MT}}(t)$ — активное напряжение стенки сосуда, определяемое величиной миогенного тонуса; k — коэффициент упругости стенки сосуда; η — коэффициент вязкости стенки сосуда; τ_i — время интегрирования, в течение которого скорость i -го изменения давления превышала пороговую величину V ; $(n-1)$ — число предшествующих изменений давления, скорость которых превышала величину V ; P^* — максимальная величина активного миогенного напряжения стенки сосуда; b —

безразмерный коэффициент пропорциональности; В — максимально возможная скорость развития активного миогенного напряжения, Степеньки сосуда.

Получив частные решения этой системы уравнений для определенных начальных условий ($P_{MT}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{n-1}) = 0$ и $P_{MT}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{n-1}) = P^*$) и простейшего изменения внутрисосудистого давления (скачок давления амплитудой А и скоростью а), мы нашли, что при $b > 1$ сосуд, описываемый предложенной системой уравнений, способен развивать ауторегуляторные реакции. Удостоверившись, таким образом, в целесообразности дальнейшего анализа полученной системы уравнений, мы создали на базе малой аналоговой вычислительной машины МН-7 мо-

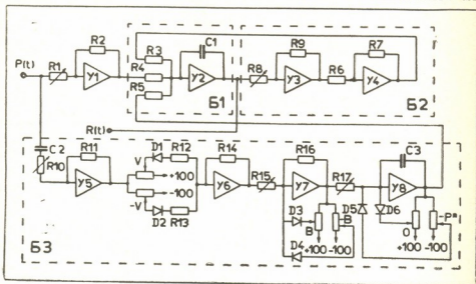


Рис. 1. Схема аналоговой модели ауторегуляции сосудистого тонуса: Б1—Б3 — блоки 1—3; P(t) — сигнал, имитирующий величину внутрисосудистого давления; R(t) — сигнал, имитирующий величину радиуса сосуда; V — пороговое напряжение, соответствующее пороговой скорости изменения внутрисосудистого давления; В — ограничивающее напряжение, соответствующее максимальной скорости развития активного миогенного напряжения; P* — ограничивающее напряжение, соответствующее максимальной величине активного миогенного напряжения; Y1÷Y8 — операционные усилители постоянного тока; R1÷R9 = 1Мом; R12÷R17 = 1Мом; R10—R11 = 0,1Мом; D1÷D6 — диоды 6X211; C1, C3 = 1 мкф; C2 = 0,05 мкф

дель, реализующую эту систему уравнений. Модель эта позволила нам получить в аналоговом виде точные решения нашей системы уравнений для таких изменений внутрисосудистого давления, которые использовались нами в физиологических экспериментах [3]. Схема этой модели приведена на рис. 1 и может быть условно разделена на три блока: Б1, Б2 и Б3.

Рассмотрим сначала функционирование блока 3 (Б3). Поступая на его вход, сигнал P(t), имитирующий внутрисосудистое давление, подается на дифференциатор (C2, Y5). На выходе дифференциатора формируется напряжение, пропорциональное скорости изменения входного сигнала, то есть:

$$U_{\text{вых } y_5}(t) = S_1 \frac{dP(t)}{dt}, \quad (2)$$

где S_1 — коэффициент пропорциональности.



Далее этот сигнал поступает на схему воспроизведения зоны нечувствительности (Д1, Д2, У6), через которую проходит лишь превышающий заданный порог $U=V$ (этим самым реализуется условие (1г) нашей системы уравнений). С выхода усилителя У6 сигнал поступает на ограничитель (У7), реализующий условие (1д) нашей системы уравнений, и затем на интегратор с ограничением (У8), который реализует функцию вида:

$$U_{\text{вых у8}}(t) = S_2 \int_t U_{\text{вх}}(t) dt. \quad (3)$$

С учетом действия предыдущих элементов блока становится ясно, что на выходе усилителя У8 мы имеем сигнал:

$$U_{\text{вых у8}}(t) = U_{\text{вых у8}}(\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_{n-1}) + S_1 S_2 \int_{\tau_n}^t \frac{d}{dt} P(\tau_n) d\tau. \quad (4)$$

Ограничивающие напряжения подобраны таким образом, что:

$$0 \leq U_{\text{вых у8}}(t) \leq U = P^*. \quad (5)$$

Таким образом, блок Б3 реализует уравнение (1б) нашей системы уравнений (1) с учетом условий (1в) — интегратор-ограничитель, (1г) — схема воспроизведения зоны нечувствительности и (1д) — ограничитель У7. Величина b определяется величинами резистора R17 и емкости С3; в наших экспериментах мы меняли ее в диапазоне от 1 до 10.

Рассмотрим теперь блок Б2. Это обычный масштабный преобразователь с инвертором, реализующий функцию вида:

$$U_{\text{вых у4}}(t) = S_3 U_{\text{вх у4}}(t). \quad (6)$$

Таким образом, если принять, что на вход блока Б2 подается сигнал, пропорциональный величине радиуса сосуда, то есть $U_{\text{вх у4}} = S_4 R(t)$ то он выдает нам напряжение:

$$U_{\text{вых у4}}(t) = S_3 S_4 R(t) = kR(t), \quad (7)$$

реализуя, следовательно, второй член левой части уравнения (1а), характеризующий упругое напряжение стенки сосуда. Величина $k = S_3 S_4$ регулируется потенциометром R6.

Наконец, блок Б1 — интегратор на усилителе У2 с тремя входами. Приняв $R3 = R4 = R5 = R$, запишем выражение для напряжения на его выходе:

$$U_{\text{вых у2}}(t) = -S_5 \int_t (U_{\text{вх1}} + U_{\text{вх2}} + U_{\text{вх3}}) dt. \quad (8)$$

Входные сигналы блока имитируют следующие величины: $kR(t)$ — с блока Б2, $P_{\text{мт}}(t)$ — с блока Б3 и $[-P(t)]$ — с блока имитации величины внутрисосудистого давления. Тогда:

$$U_{\text{вых у2}}(t) = S_5 \int_t [P(t) - kR(t) - P_{\text{мт}}(t)] dt. \quad (9)$$

Проинтегрируем теперь уравнение (1а) нашей системы (1); получим:

$$R(t) = \frac{1}{2\pi\eta} \int_t^{\infty} [P(t) - kR(t) - P_{\text{вр}}(t)] dt.$$

Следовательно, блок Б1 реализует уравнение (1а) нашей системы уравнений (1). Величина $1/2\pi\eta$ задается подбором величин $C1$ и $R = -R3 = R4 = R5$.

Таким образом, представленная схема реализует систему уравнений (1). Следует отметить, что данный вариант модели рассчитан на работу с сигналом $P(t)$, имитирующим усредненное (то есть без учета пульсовых колебаний) внутрисосудистое давление. Так как действие пульсовых колебаний давления в общем случае выражается, согласно нашим уравнениям, в постоянных небольших колебаниях сосудистого радиуса возле некоторой средней величины его, то такое упрощение вполне допустимо при изучении собственно ауторегуляторных реакций, вызываемых изменениями именно среднего уровня внутрисосудистого давления. При исследовании же влияния пульсовых колебаний на гемодинамические параметры сосудистой системы, а также в случае, если входным сигналом для модели должен служить прямой сигнал с датчика давления, подсоединенного к артериальной системе экспериментального животного, описанная схема должна быть несколько видоизменена. Модификация ее при этом сводится к некоторому усложнению той части блока Б3, которая реализует условие (1г) нашей системы уравнений, с тем, чтобы возможно было бы проводить различение по скорости изменений среднего уровня внутрисосудистого давления при наличии непрерывных пульсовых колебаний давления.

Вид функции $P(t)$ можно задавать как вручную (с наблюдением по осциллографу или самописцу), так и (в модельно-физиологическом эксперименте) использовать сглаженный сигнал с выхода датчика давления, подсоединенного к артериальной системе животного. Можно обеспечить и автоматическую подачу на модель одного и того же воздействия со строго заданными параметрами. Если при этом имитируются изменения системного артериального давления (САД), то сигнал $P_{\text{сад}}(t)$ перед подачей на модель следует пропустить через масштабный преобразователь, так как при составлении нашей системы уравнений мы условились, что давление в сосуде прямо пропорционально САД, то есть $P(t) = \gamma P_{\text{сад}}(t)$, где $\gamma \leq 1$ [1]. В наших экспериментах мы варьировали величину γ от 1 до 0,05.

Ответы реальной системы на изменения САД мы получали путем качественной регистрации местного мозгового кровотока (ММКТ) [3], так что и сопоставление результатов модельных экспериментов с данными физиологических экспериментов производилось чисто качественное. Так как в физиологическом эксперименте мы вели регистрацию изменений объемного кровотока (Q), а математическая модель воспроизводит изменения радиуса сосуда, то мы ввели в схему модельного эксперимента дополнительный блок, выполняющий перевод величины радиуса сосуда и внутрисосудистого давления в величину объемного кровотока по формуле Пуазейля:

$$Q = \frac{\pi}{8\bar{\eta}L} P \times R^4, \quad (11)$$

где $\bar{\eta}$ — относительная вязкость крови; L — длина сосуда.

Полагая величины η и L постоянными, мы осуществляли перевод величин P и R в величину Q по формуле: $Q(t) = KP(t)R^4(t)$. Схема

блока, осуществляющего этот перевод, также выполнена на аналоговой вычислительной машине МН-7 и представлена на рис. 2А. Блок функционирует следующим образом. Сигнал $P(t)$, проходя через масштабный преобразователь (VI), умножается на коэффициент $q_1 = R_2/R_1$ и подается на первый вход машинного блока деления-умно-

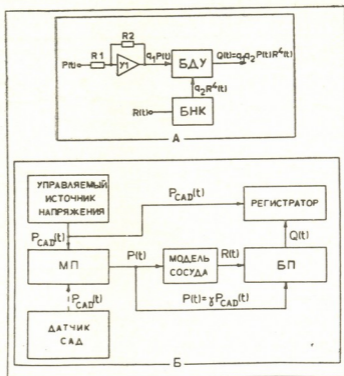


Рис. 2. Блок-схема блока перевода (БП) величины $P(t)$ и $R(t)$ в величину $Q(t)$ (А) и общая блок-схема модельного эксперимента (Б): БДУ — блок деления-умножения типа БП-17; БНК — блок нелинейных преобразований типа БНП-3; $Q(t)$ — сигнал, имитирующий величину объемного кровотока; $P_{\text{САД}}(t)$ — сигнал, имитирующий величину САД; $R_2 = 1 \text{ Мом}$; R_1 — определяется необходимой величиной q_1 ; q_1, q_2, γ — коэффициенты пропорциональности; МП — масштабный преобразователь. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1

жения типа БП-17 (БДУ). Сигнал же с модели $R(t)$ поступает на машинный блок нелинейных преобразований типа БНП-3 (БНП), на котором набрана зависимость вида

$$U_{\text{вых БНП}}(t) = q_2 U_{\text{вх БНП}}^4(t) = q_2 R^4(t). \quad (12)$$

С выхода блока БНП сигнал $q_2 R^4(t)$ подается на второй вход БДУ, так что на выходе его мы получаем сигнал:

$$U_{\text{вых БДУ}}(t) = q_1 q_2 P(t) R^4(t) = K P(t) R^4(t) = Q(t), \quad (13)$$

пропорциональный объемной скорости кровотока в нашем модельном сосуде. На рис. 2Б представлена общая блок-схема модельного эксперимента.

Подавая на модель входной сигнал, аналогичный по параметрам изменениям САД в реальной системе, мы сопоставляли реакцию модели на этот сигнал с реакцией на то же воздействие реальной

системы и по результатам такого сопоставления судили об адекватности модели реальному объекту.

На рис. 3—5 приводятся примеры такого сопоставления реакций на однотипное воздействие реального объекта (слева) и математической модели (справа). Как видно из этих рисунков, модель достаточно точно воспроизводит все виды реакций и их закономерности, наблюдаемые в реальной системе, а именно:

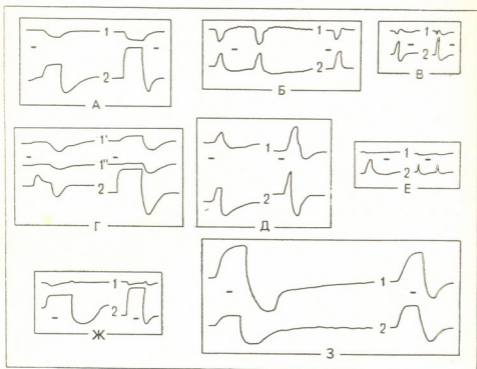


Рис. 3. Ответы реального объекта (слева) и модели (справа) на однотипные изменения САД: 1 — объемный кровоток $Q(t)$; 2 — САД. Жирная линия — отметка длины, соответствующая промежутку времени в 30 с

- 1) избыточная ауторегуляторная реакция как на повышение, так и на понижение внутрисосудистого давления — ярко выраженный «эффект Бейлисса» (рис. 3А—3В);
- 2) выраженная ауторегуляторная реакция на повышение давления и слабая (или отсутствие ее) — на понижение давления (рис. 3Г);
- 3) слабая ауторегуляторная реакция (или отсутствие ее) на повышение давления и выраженная — на понижение давления (рис. 3Д);
- 4) одинаково хорошо выраженные ауторегуляторные реакции как на повышение, так и на понижение давления (рис. 3Е—3Ж);
- 5) слабо выраженные ауторегуляторные реакции (или отсутствие их) как на повышение, так и на понижение давления (рис. 3З);
- 6) выраженная ауторегуляторная реакция на быстрые изменения внутрисосудистого давления и слабая (или отсутствие ее) — на медленные изменения давления (рис. 4А);
- 7) зависимость степени ауторегуляторной реакции от амплитуды и длительности возмущающего воздействия (рис. 4Б—4В);
- 8) повышение эффективности ауторегуляторных реакций от воздействия к воздействию при повторении последних (рис. 4Г).

На рис. 5 приведены случаи, когда реакция реального объекта характеризуется различными отклоняющимися от нормы деталями, происхождение которых на первый взгляд трудно объяснить; однако модель позволяет воспроизводить и такие реакции, а анализ уравнений, положенных в основу модели, помогает выяснить причину наблюдаемых отклонений от нормы.

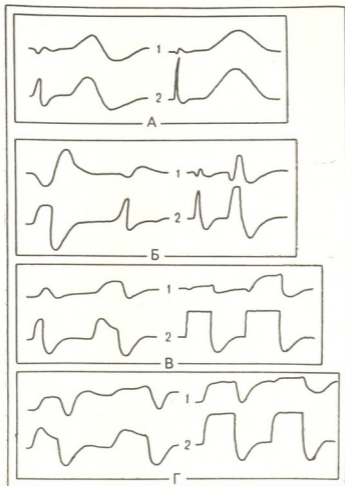


Рис. 4. Ответы реальной системы (слева) и модели (справа) на одноступенчатые изменения САД. Обозначения те же, что и на рис. 3

Анализ приведенных записей показывает достаточно хорошую степень адекватности (коэффициент корреляции 0,92) результатов моделирования и прямых экспериментальных измерений, что, помимо всего, подтверждает правомочность принятых нами при составлении уравнений положений и допущений. В частности, можно говорить о правомочности положения о существовании взаимосвязи между гистерезисным характером кривой растяжимости сосуда и его способностью развивать ауторегуляторные реакции, а также о правомочности представления стенки кровеносного сосуда в виде вязкоупругого тела с сосредоточенными параметрами, соответствующего элементарной модели Кельвина-Фойгта.

Таким образом, можно заключить, что созданная нами математическая модель и, следовательно, положенная в ее основу система уравнений (1) действительно описывают с достаточной точностью процесс функционирования механизма ауторегуляции. В пользу такого заключения говорит и хорошая сопоставимость нашей системы уравнений и отдельных ее частей с данными по многогенному тону и многогенной ауторегуляции других исследователей. Так, имеется достаточно большое

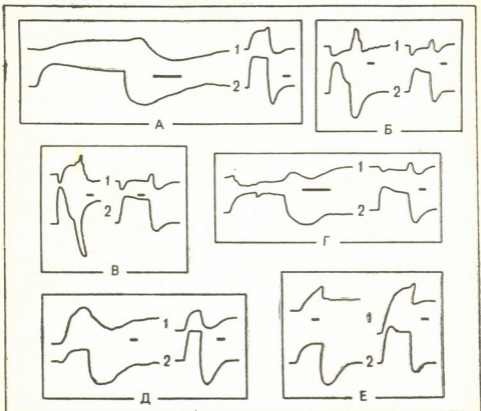


Рис. 5. Ответы реальной системы (слева) и модели (справа) на единичные изменения САД. Обозначения те же, что и на рис. 3

количество экспериментальных данных, свидетельствующих о существовании многогенного сосудистого тонуса [6, 9, 15] и о зависимости величины его от механических воздействий на стенку сосуда [9, 10, 13]. Работ, посвященных изучению закономерностей возникновения и развития этого тонуса, значительно меньше; ведутся они, в основном, в направлении изучения клеточных процессов, стоящих за многогенными реакциями сосудов [4, 5, 7, 8, 10, 14]. Результаты самых последних таких работ показывают, что реакция на динамическое растяжение связана прежде всего со скоростью изменения пассивной растягивающей силы (внутрисосудистое давление в нашем случае) [13], что хорошо согласуется с нашим положением о пропорциональности скорости развития активного многогенного напряжения скорости изменения внутрисосудистого давления. Кроме того, почти все работы по изучению многогенных реакций и многогенного тонуса сосудов подразумевают его вполне определенную конечную величину [7, 11], а некоторые и прямо ее показывают [10, 15], что говорит в поддержку нашего положения о



конечности величины активного миогенного напряжения. Положение о существовании пороговой скорости изменений внутрисосудистого давления, ниже которой не происходит изменений активного миогенного напряжения, также хорошо соотносится с результатами ряда исследователей, которые наблюдали исчезновение ауторегуляторных сосудистых реакций при уменьшении скорости изменений давления до величины, меньшей какой-то пороговой [10, 12].

Так как предлагаемая нами математическая модель характеризуется легкостью и простотой реализации и, следовательно, может быть использована всеми заинтересованными специалистами, то мы надеемся, что дальнейшие качественные и количественные исследования на этой модели и сопоставление их результатов с результатами физиологических исследований в этой области позволят сделать еще один шаг на пути определения интимных механизмов ауторегуляторных сосудистых реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бегнашвили В. Т., Меладзе В. Г., Митагвария Н. П. Изв. АН ГССР, сер. биол., 5, 3, 266—276, 1979.
2. Бленд Д. Теория линейной вязкоупругости, «Мир», М., 1965.
3. Меладзе В. Г., Бегнашвили В. Т., Гобечия Л. Ш., Церетели К. В., Митагвария Н. П. Сообщения АН ГССР, 87, 1, 169—172, 1977.
4. Bevan J. A., Ljung B. Acta Physiol. Scand., 90, 703—715, 1974.
5. Davignon J., Lorenz R. R., Shepherd S. T. Amer. J. Physiol., 209, 51—59, 1965.
6. Furchgott R. T., Bhadrakom S. J. Pharmacol. Exptl. Therap., 108, 129—143, 1953.
7. Hermesmeyer K. Circul. Res., 33, 244—251, 1973.
8. Holman M. E., Kasby C. B., Suthers M. B., Wilson J. A. F. J. Physiol., 196, 111—132, 1968.
9. Johansson B., Bohr D. F. Amer. J. Physiol., 210, 801—806, 1966.
10. Johansson B., Mellander S. Circul. Res., 36, 76—83, 1975.
11. Johnson P. C. (ed.). Circul. Res., 15, Suppl. 1, 1—291, 1964.
12. Poole E. W. Arch. Neurol. Psychiatr., 71, 640—647, 1954.
13. Sigurdsson S. B., Johansson B., Mellander S. Acta Physiol. Scand., 99, 183—189, 1977.
14. Sparks H. V. Circul. Res., 15, Suppl. 1, 254—260, 1964.
15. Uchida E., Bohr D. F. Amer. J. Physiol., 216, 1343—1350, 1969.

თავის ტვინის სისხლძარღვთა ტონუსის ავტორეგულაციის ანალოგიური მოდელი

ა. ზეინაშვილი, ვ. მელაძე, ე. შითაგვარია

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

რ ე ზ ი მ ე

ნაშრომში აღწერილია სისტემური არტერიული წნევის ცვლილების დროს თავის ტვინის სისხლძარღვთა ტონუსის ავტორეგულაციის მათემატიკური მოდელი, რეალზებული ანალოგიურ გამომთვლელ მანქანაზე.

მოდელი ადეკვატურობის მაღალი ხარისხით აღწერს აღნიშნული ავტორეგულაციის ჰიპოთეზურ მიოგენურ მექანიზმს და ადასტურებს იმ მოსაზრებათა მართებულობას, რომელნიც საფუძვლად დაედო ამ მოდელს. მოდელის

რეალიზაციის სიმარტივე საშუალებას მისცემს ყველა დაინტერესებულ მედიკოსს ციალისტს გამოიყენოს იგი სისხლძარღვთა ავტორეგულატორული მექანიზმების მექანიზმების შემდგომი კვლევისათვის.

საქართველოს
მედიკოსთა
ზიზღიძორთა

AN ANALOG MODEL OF MYOGENIC AUTOREGULATION OF THE CEREBROVASCULAR TONE

V. T. BEGIASHVILI, V. G. MELADZE, N. P. MITAGVARIA

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

S u m m a r y

The mathematical model of the cerebrovascular tone autoregulation during intermittent changes of a systemic arterial pressure is described. The model is realized on the analog computer and describes with a high degree of adequacy a functioning of hypothetic myogenic mechanism of this autoregulation. The results obtained by this model confirm correctness of the hypothesis used as a base for the model construction.

Simplicity of realization permits to use this model by all interested specialists for further investigation of intimate mechanisms of vascular autoregulatory reactions.

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 помещается краткая хроника о проведенных 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 грузинском и английском языках (не более 6 строк) — до **4 страниц** машинописи. Краткие сообщения можно иллюстрировать 1—2 рисунками.

Резюме на грузинском и английском 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. На первой странице слева приводятся индексы статьи по таблицам Универсальной десятичной классификации (УДК), 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 фамилию 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 выводов 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, инициалы и фамилии авторов, заглавие, название журнала. В конце реферата следует указать библиографические сведения, город и научное учреждение, в котором выполнена работа. Реферат должен быть подписан автором.

6. **Иллюстрации** — четкие фотографии на глянцевой бумаге и рисованные графики на кельке или белой чертёжной бумаге — следует представлять в двух экземплярах (в надписанном конверте). Надписи на иллюстрациях должны быть выполнены карандашом. На обороте иллюстрации 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 оригинальней — 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 опечаток. Выправленные корректуры возвращаются в редакцию в трехдневный срок. При задержке корректур редакция публикует статьи по первоначальным текстам.

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

12. Авторы получают бесплатно 12 отдельных оттисков.

Утверждено Президиумом Академии наук ГССР 14.II.1974 г.

0.70



Цена 70 коп.

76 204