

BIOLOGICAL SERIES

784-8  
1980



ISSN—0821-1665

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

ბიოლოგიის  
სერია  
СЕРИЯ  
БИОЛОГИЧЕСКАЯ

1980 N 6

თბილისი  
ТБИЛИСИ  
TBILISI

3780  
ТОМ  
VOL.

6

СПИСОК РАЗДЕЛОВ БИОЛОГИИ,  
ПО КОТОРЫМ ПРИНИМАЮТСЯ СТАТЬИ

Теоретическая биология  
Физиология человека и животных  
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 биокibernетика



საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე  
 ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР

**ბიოლოგიის სერია**  
**СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ**

ტომი 6, № 6  
 Том 6, № 6

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

გამომცემლობა „მეცნიერება“ • თბილისი • 1980  
 ИЗДАТЕЛЬСТВО „МЕЦНИЕРЕБА“ • ТБИЛИСИ •

სარედაქციო კოლეგია:

მთავარი რედაქტორი ვ. ოკუჯავა  
მთავარი რედაქტორის მოადგილე თ. ონიანი  
წველული მდივანი გ. ბეკია

ლ. გაბუნია, ს. ღურშიძე, მ. ზაალიშვილი, გ. თუმანიშვილი, ი. თუმაჩანოვი,  
გ. კანდელაკი, ნ. კეტხოველი, კ. ნადარეიშვილი, პ. ქომეთიანი, ბ. ყურაშვილი,  
ნ. ძიძიშვილი, თ. კვანიშვილი, შ. კვანიშვილი, ნ. ჯავახიშვილი  
პასუხისმგებელი მდივანი ს. ლაბაძე

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief V. M. Okujava  
Associate Editor T. N. Oniani  
Editorial Secretary G. L. Bekia

Sh. F. Chanishvili, T. G. Kanishvili, N. A. Djavakhishvili, S. V. Durmishidze,  
N. N. Dzidzishvili, L. K. Gabunia, G. V. Kandelaki, N. N. Ketskhovelidze,  
P. A. Kometiiani, 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, 1980

Технический редактор Н. Г. Чипашвили  
Корректор Э. Е. Кобахидзе

Сдано в набор 22.09.1980; Подписано к печати 31.12.1980; Формат бумаги  
70×108<sup>1</sup>/<sub>16</sub>; Бумага № 1; Печатных л. 8,40; Уч.-издат. л. 7,17;  
УЭ 00518 ; Тираж 1050; Заказ 3778  
Цена 70 коп.

---

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

---

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

СОДЕРЖАНИЕ — შიგნაპიკონი — CONTENTS

Н. А. Гзиршвили. Изменение концентрации натрия и калия в крови при эмоциональном стрессе, вызванном болевым раздражением крыс	485
ბ. გზირშვილი. ვირთავეების სისხლში ნატრიუმისა და კალიუმის კონცენტრაციის ცვლის ხასიათი შტეციფული გაღიზიანებით გამოწვეული ემოციური სტრესის დროს	
N. A. Gzirishvili. Change of sodium and potassium concentration in the rat blood during emotional stress caused by nociceptive stimulation	
М. Г. Жвания. Электронномикроскопическое исследование коликулло-кортикальных афферентов в некоторых ассоциативных полях большого мозга кошки	493
მ. გვანია. კატის თავის ტვინის ქერქის მე-5 და მე-19 ველეებში კოლიკური აფერენტების სინაფსური აგებულების ელექტრონულ-მიკროსკოპული გამოკვლევა	
M. G. Zhvania. Electron microscopic study of collicular afferents in associations areas 5 and 19 of the cat cerebral cortex	
И. К. Сванидзе, Е. В. Дидимова. Колебания размеров нервных и глиальных клеток в культуре ткани	499
ი. სვანიძე, ე. დიდიშვილი. ნერვული და გლიური უჯრედების ფართობის მერყეობა ქსოვილის კულტივირების პირობებში	
I. K. Svanidze, E. V. Didimova. Oscillating changes of neural and glial cell sizes in tissue culture	
А. И. Малашенков, В. С. Дубровский, Е. И. Ярлыкова, Т. В. Артюхина, Р. П. Благовещенская, Г. А. Мямлина, Е. Р. Соболева, С. И. Михайлова, Т. В. Гаприндашвили. Временные пределы безопасной аноксии миокарда в условиях кардиоплегии	506
ა. მალაშენკოვი, ვ. დუბროვსკი, ე. იარლიკოვა, ტ. არტიუხინა, რ. პ. ბლავოვეშჩენსკაია, გ. შიაშლინა, ე. სობოლევა, ს. მიხაილოვა, თ. ვაფრინდაშვილი. მოკარდიუმის უსაფრთხო ანოქსიის ხანგრძლივობის ზღვარი კარდიოპლეგიის პირობებში	
A. I. Malashenkov, V. S. Dubrovsky, E. I. Yarlykova, T. V. Artyukhina, R. P. Blagoveschenskaya, G. A. Myamlina, E. R. Soboleva, S. I. Mikhailova, T. V. Gaprindashvili. The temporary limits of safe myocardial anoxia in cardioplegia	
З. А. Латибашвили, А. И. Пшендин, В. А. Рогозкин. Активность лактатдегидрогеназы скелетных мышц крыс при разных режимах тренировки и питания	514
ზ. ლათიბაშვილი, ა. პშენდინი, ვ. როგოზკინი. ჩონჩხის კუნთებში ლაქტატდეჰიდროგენაზის აქტივობა სხვადასხვა რეჟიმით წვრთნისა და კვების დროს	
Z. A. Latibashvili, A. I. Pshendin, V. A. Rogozkin. The activity of dehydrogenase of rat skeletal muscle under different conditions of training and feeding	
Р. И. Маркхвандзе. Эффект ДДТ на состояние растворимых белков скелетных мышц	520
რ. მარხვაიძე. დდტ-ს გავლენა ჩონჩხის კუნთების ხსნად ცილებზე	
R. I. Markhvaidze. Effects of DDT on soluble proteins of skeletal muscles	
Л. Т. Челидзе. Сопоставление экологических элементов сарматских флор Западной и Восточной Грузии	526
ლ. ქელიძე. დასავლეთ და აღმოსავლეთ საქართველოს სარმატული ფლორების ეკოლოგიური ელემენტების დაპირისპირება	
L. T. Chelidze. The correlations of ecological elements of the Sarmatian floras of Western and Eastern Georgia	
И. А. Георгадзе, Л. В. Киладзе, П. И. Соловьев. Изучение гуморальных антител в процессе вакцинации и ревакцинации сибирской язвы	535

ი. გორგაძე, ლ. კილაძე, პ. სოლოვიოვი. ჰუმორალური ანტისხეულების შესწავლა ციმბირის წულუღის საწინააღმდეგო ვაქცინაციის და რევაქცინაციის პროცესში

I. A. Georgadze, L. V. Kiladze, P. I. Solovyov. Study of the humoral antibodies in the process of vaccination and revaccination against anthrax

540

ლ. ენიკოლოპოვა, ა. ნ. ბოლტინი, უ. რუხაძე, ა. გამარიანი. ქალაქ თბილისში ორგანიზებულ კოლექტივში 1976 წელს გამოყოფილი გრიპის ვირუსების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა

L. S. Enicolopova, A. N. Boltin, U. A. Rukhadze, A. A. Gamarian. The study of biological characteristics of the influenza viruses isolated in Tbilisi in 1976

545

ნ. ვ. ტოპურია, ლ. მ. გარმაშოვა, ო. ფ. მომოტ, ა. ნ. ნაიხინ, დ. ბ. გოლუბევი. Об использовании реакции ингибции элиции (РИЭ) для титрования антинейраминидазных (анти-НА) антител в крови людей

N. V. Topuria, L. M. Garmashova, O. F. Momot, A. N. Naikhin, D. B. Golubev. The use of elution inhibition reaction for the titration of antineuraminidaza antibodies in the human blood

553

ნ. გ. გოგინაშვილი, ო. ვ. მგალობლიშვილი, ზ. ი. ნაციაშვილი, ე. ნ. ახვლედიანი, მ. ფ. ჯარდიაშვილი. Антигенная активность солевых артерий крупного рогатого скота, обработанных протеолитическими ферментами

N. G. Goginashvili, O. V. Mgaloblishvili, E. I. Natsiashvili, E. N. Akhvlediani, M. F. Zardiashvili. Antigen activity of bovine carotid arteries treated by proteolytic enzymes

561

ი. რ. კორკია. Количественное соотношение клеток крови при трансплантации кожного лоскута у скальных ящериц рода *Lacerta*

I. R. Korkia. Study of the ratio of blood cells during skin transplantation in the rock lizard *Lacerta*

565

მ. კ. ბაბუნაშვილი, ბ. ს. ჯილბერფარბ. Математические характеристики биологических производства гетеротрофной клетки

M. K. Babunashvili, B. S. Zilberfarb. Mathematical characteristics of bioproduction in heterotrophic cell

Хроника  
ქრონიკა  
Chronicle

Т. А. Джалиашвили. Всесоюзная школа молодых ученых и специалистов по фармакологии

574



УДК 517.17+612.45

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

**ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НАТРИЯ И КАЛИЯ В КРОВИ ПРИ ЭМОЦИОНАЛЬНОМ СТРЕССЕ, ВЫЗВАННОМ БОЛЕВЫМ РАЗДРАЖЕНИЕМ КРЫС**

**Н. А. Гзиршвили**

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

Поступила в редакцию 23.7.1979

16.5.91

У крыс при стрессорном состоянии организма в стадии тревоги наблюдается изменение электролитного состава плазмы крови. Концентрация натрия увеличивается как через 5 мин, так и через 24 ч после нанесения болевого раздражения, тогда как концентрация калия уменьшалась существенно только через 24 ч после действия стрессора.

Введение вазопрессина IЕ подкожно вызывает уменьшение как концентрации натрия, так и калия. Такой же эффект выявляется и при введении его за 5 мин до действия болевого раздражения. Но, как видно из регрессионного анализа полученных данных, вазопрессин меняет характер и динамику концентрации натрия; изменения происходят быстро и резко, что нельзя сказать о регрессионных линиях изменения концентрации калия.

Изменение электролитного состава крови рассматривается как характерная при стрессе в стадии тревоги реакция крови, имеющая значение для включения гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы.

Изучением вопроса влияния болевого раздражения на внутреннюю среду организма занимался ряд отечественных и зарубежных исследователей. Еще в 1924—1935 гг. [4, 6, 7] изучался механизм болевой, эмоциональной анурии, вызванной в условиях хронического эксперимента электрическим раздражением кожи задней конечности собаки. Было установлено ведущее значение нейрогипофизарного гормона — питуитрина в антидиуретической реакции почки, связанной с болью. Введение питуитрина давало реакцию, соответствующую болевому раздражению, тогда как полная перерезка симпатических нервов почки и надпочечников, удаление симпатических ганглиев, перерезка блуждающих нервов на шее, а также спинного мозга на уровне I грудного позвонка не нарушали эффект антидиуретической реакции почки на болевой раздражитель [7].

О'Коннор, Райдин и Верней [15, 17] при боли, вызванной электрическим раздражением кожи, тоже наблюдали у собак задержку водного диуреза с изменением концентрации натрия в моче, которая выявлялась также и при полной денервации почек. На основании этих исследований было установлено, что АДГ (антидиуретический гормон) вазопрессин, биологическое значение которого заключается в регуляции водно-электролитного обмена, выделяется также при сильном тактильном воздействии, что позже было подтверждено и электрофизиологическими исследованиями Хейворда и Дженнингса [11, 12]. У ненаркотизированных обезьян при кожных болевых раздражениях наблюда-

ბ. ბაქრაძის ბიბ. ნაგ. 666  
 ნაბეჭდი

лось изменение электрической активности антидромно идентифицированных «специфически осмочувствительных» нейросекреторных клеток. В литературе есть данные, указывающие на увеличение АДА (антидиуретической активности) крови при страхе, вызванном помещением крыс в необычные условия [4], сильным шумом [12], геморрагическим шоком [18]; даже при глубоком наркозе болевые импульсы вызвали увеличение АДА крови [19].

Отмечается также роль АДГ как медиатора в передаче возбуждения с гипоталамуса на аденогипофиз при стрессе [2]. АДГ способствует выделению АКТГ (адренокортикотропного гормона), СТГ (соматотропного гормона) и 17 кортикостероидов. Из короткого литературного обзора видно, что эмоциональный стресс, вызванный болевым раздражением, сопровождается появлением в крови антидиуретического гормона. Эффект его действия выявляется в уменьшении выделения воды почками и увеличении концентрации натрия в моче. Однако механизм выделения АДГ, значение его при стрессе не изучены. Исходя из вышесказанного, целью нашего исследования является изучение значения гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы в адаптации организма при стрессе. В данной работе, которая является первым этапом исследований, нашей задачей было изучение характера изменения концентрации натрия и калия в крови у крыс при стрессе, вызванном действием болевого раздражения.

#### МЕТОДИКА

Опыты проводились на 46 белых крысах весом от 150 до 250 г. В первой серии (у 12 крыс) изучалась концентрация ионов натрия и калия в плазме крови — контрольная группа.

Во второй серии (11 крыс) — концентрация ионов натрия и калия в плазме крови определялась через 5 мин после болевого раздражения.

В третьей серии (10 крыс) концентрация натрия и калия определялась через 24 ч после болевого раздражения.

В четвертой серии (7 крыс) животным вводили синтетический АДГ вазопрессин и наблюдали за его влиянием на содержание натрия и калия в плазме крови.

В пятой серии вазопрессин вводили за 5 мин до болевого раздражения. Боль и реакция страха вызывались в камере Эсмана и Альперна [10]. Эта камера состоит из двух отделений: светлого (размером 20×12 см) и затемненного (25×25 см), соединяющихся отверстием. В затемненной части камеры находится электрофицированный пол (подается электрический ток напряжением 30 В). Помещали крысу в светлое отделение; она моментально, в среднем от 2 до 7 с, входила в затемненную часть камеры (рефлекс избегания света, свойственный крысам). Часть животных через 5—10 мин после нанесения электрического раздражения забивалась, часть оставалась до другого дня. Эти животные на другой день уже не входили в затемненную часть, что служило показателем страха, вызванного на фоне электрического болевого раздражения. По литературным данным реакция страха, вызванная болью, сохраняется у крыс даже в продолжении месяца [17]. Кровь бралась декапитацией. К 3 мл крови добавляли гепарин в количестве 0,01 мл. Определение концентрации натрия и калия в плазме крови производилось пламенометрически по методу Бриккер [3], с применением метода внутреннего стандарта. Для определения натрия плазма разводилась в соотношении 1:100, калия — 1:20. Опыты и взятие крови производились всегда в одно и то же время дня (с 11 до 14 ч).





В опытах с АДГ применяли синтетический вазопрессин Postactin (Ferring AB, Malmo Sweden) в количестве 1 Е. Вазопрессин вводился подкожно. Полученные данные обрабатывались методами вариационной статистики [5] с учетом следующих показателей:  $\bar{x} + m_x$  — средняя арифметическая с ошибкой;  $\sigma + m_\sigma$  — среднее квадратическое отклонение с ошибкой;  $c + m_c$  — коэффициент вариации с ошибкой;  $x \pm 2\sigma$  — субнормальная статистическая граница;  $t$  — критерии достоверности различия,  $R$  — коэффициент регрессии;  $r$  — коэффициент корреляции,  $P$  — доверительная вероятность или уровень значимости.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Как видно из табл. 1, концентрация натрия в плазме крови увеличена статистически достоверно как через 5 мин, так и через 24 ч после нанесения болевого раздражения. В обоих случаях  $p < 0,001$ . Введение АДГ (вазопрессина) вызывает в плазме крови уменьшение концентра-

Таблица 1

Изменение концентрации ионов натрия в плазме крови у крыс после нанесения болевого раздражения и введения вазопрессина, *мкэк/л*

Сводные данные

I серия	II серия	III серия	IV серия	V серия
Контроль	Через 5 мин после нанесения болевого раздражения	Через 24 ч после нанесения болевого раздражения	Влияние вазопрессина	Вазопрессин вводится за 5 мин до болевого раздражения
137,39	145,34	158,06	127,21	132,1
143,04	153,08	139,3	129,78	136,82
133,9	155,65	151,29	139,28	141,47
131,5	146,95	145,0	136,12	139,93
134,8	158,69	158,06	137,15	132,11
139,04	146,0	151,88	129,02	135,29
144,34	146,47	148,15	136,91	146,34
142,17	157,82	161,15		134,11
146,04	157,52	148,15		123,5
144,34	157,52	151,29		136,12
138,6	153,17			123,5

Данные статистической обработки изменения концентрации ионов натрия

Статистический показатель				
$\bar{x} \pm m_x$	$140,01 \pm 1,46$	$152,56 \pm 1,68$	$151, 2 \pm 2,2$	$133,63 \pm 2,23$
$\sigma \pm m_\sigma$	$4,85 \pm 0,98$	$5,35 \pm 1,14$	$6, 6 \pm 1,47$	$5,02 \pm 1,44$
$c \pm m_c$	$3,46 \pm 0, 7$	$3,5 \pm 0,74$	$4,36 \pm 0,97$	$3,75 \pm 1,08$
$x \pm 2\sigma$	$130,37 \div 149,71$	$141,86 \pm 163,26$	$138, 0 \pm 164,4$	$123,59 \div 153,71$
	$t=5,89$	$t=2,59$	$t=2,6$	$t=2,49$
	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$0,01 < p < 0,02$	$0,02 < p < 0,5$

Данные корреляционной обработки концентрации ионов натрия и калия

Na—контр., K—контр.	$r \pm m_r = -0,1 \pm 0,34$	$t = 0,3$	$0,7 < p < 0,8$
Na—через 5 мин; K—через 5 мин	$r \pm m_r = -0,002 \pm 0,34$	$t = 0,006$	$p < 0,9$
Na—через 24 ч; K—через 24 ч	$r \pm m_r = -0,01 \pm 0,35$	$t = 0,11$	$p < 0,9$
Na—вазопр.; K—вазопр.	$r \pm m_r = -0,058 \pm 0,4$	$t = 0,14$	$0,8 < p < 0,8$
Na—вазопр. + боль; K—вазопр. + боль	$r \pm m_r = -0,24 \pm 0,3$	$t = 0,79$	$0,4 < p < 0,5$



Изменение концентрации ионов калия в плазме крови у крыс после нанесения болевого раздражения и введения вазопрессина, мкэк/л

I серия	II серия	III серия	IV серия	V серия		
Контрольная группа	Через 5 мин после нанесения болевого раздражения	Через 24 ч после нанесения болевого раздражения	Влияние вазопрессина	Вазопрессин вводится за 5 мин до болевого раздражения		
	4,06	2,65		5,82	3,08	5,15
	3,78	6,44		4,62	4,38	3,71
	5,75	5,03		3,02	1,9	3,71
	3,91	4,68		3,69	3,87	3,61
	4,64	5,6		4,14	4,14	4,33
	5,57	5,95		2,8	5,36	3,71
	5,31	6,03		2,57	3,33	5,15
	4,88	4,45		2,8	3,33	3,08
	4,2	3,06		4,14		4,26
	5,75	4,91		2,61		2,88
	5,75	2,64				4,07

Данные статистической обработки изменения концентрации ионов калия

Статистический показатель					
$x \pm m_x$	$4,87 \pm 0,25$	$4,73 \pm 0,39$	$3,63 \pm 0,36$	$3,67 \pm 0,38$	$4,01 \pm 0,21$
$\sigma \pm m_\sigma$	$0,79 \pm 0,17$	$1,31 \pm 0,26$	$1,1 \pm 0,24$	$1,02 \pm 0,25$	$0,71 \pm 0,14$
$s \pm m_s$	$16,22 \pm 3,45$	$27,6 \pm 5,63$	$30,3 \pm 6,67$	$27,79 \pm 6,94$	$17,7 \pm 3,63$
$x \pm 2\sigma$	$3,29 \pm 6,45$	$2,11 \pm 7,35$	$1,43 \pm 5,83$	$1,63 \pm 5,71$	$2,59 \pm 5,43$
	$t=0,32$	$t=3,02$	$t=3,0$	$t=2,86$	
	$0,7 < p < 0,8$	$p > 0,001$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	

ции натрия, по сравнению с данными контрольной группы ( $p < 0,02$ ). Эффект вазопрессина сохраняется и при его введении за 5 мин до действия болевого раздражения. Уменьшение концентрации натрия при этом статистически достоверно ( $p < 0,02$ ). Динамика изменения концентрации натрия разная, в зависимости от условий опыта, что хорошо выявляется при регрессионном анализе полученных показателей. Как видно из рис. 1, расчетные линии регрессии изменения концентрации натрия через 5 мин —  $y^1 = 0,25x + 177,56$  и через 24 ч —  $y^2 = 0,2 + 123,23$  после нанесения болевого раздражения одинакового характера и говорят о медленном увеличении концентрации натрия. Введение вазопрессина вызывает изменение характера кривой концентрации натрия. Следовательно, линия регрессии  $y^3 = 0,51x + 64,04$  при этом крутого характера.

Когда вазопрессин вводится за 5 мин до действия болевого раздражения  $y^4 = 0,87x + 14,22$ , динамика изменения натрия, свойственная вазопрессину, не изменяется.

В отличие от натрия, концентрация ионов калия в плазме крови уменьшается (табл. 2), но существенное уменьшение концентрации калия мы наблюдаем только через 24 ч после нанесения болевого раздражения ( $p < 0,001$ ). Линии регрессии изменения калия через 5 мин —  $y^1 = 0,54x + 2,1$  и  $y^2 = 4,08 - 1,62x$  — через 24 ч после нанесения болевого раздражения — указывают на быстроту уменьшения этого иона в плазме крови (рис. 2). Концентрация калия в плазме крови уменьшается ( $p < 0,01$ ) как после введения вазопрессина, так и при введении его до болевого раздражения; линии регрессии калия  $y^3 = 0,25x + 2,49$  и  $y^4 = 0,21x + 2,99$  не отличаются друг от друга. Таким образом, под влиянием вазопрессина происходит уменьшение как концентрации нат-



рия, так и калия. Однако есть разница в характере изменения этих ионов при действии вазопрессина. Под влиянием вазопрессина изменение концентрации натрия происходит в плазме крови быстро и резко, поэтому линия регрессии натрия крутого характера, что нельзя сказать об изменении концентрации ионов калия (рис. 1 и 2).

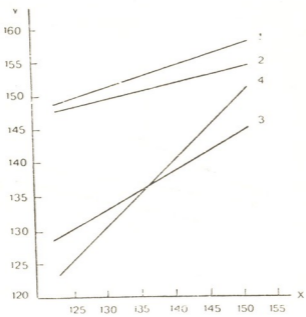


Рис. 1. Линии регрессии изменения концентрации натрия в крови у крыс: через 5 мин (1) и через 24 ч (2) после нанесения болевого раздражения; после введения вазопрессина (3); после введения вазопрессина за 5 мин до нанесения болевого раздражения (4). По оси абсцисс (x) — изменения концентрации натрия; по оси ординат (y) — вычисленные значения (y)

Как показывает корреляционная обработка полученных данных, нет причинной взаимозависимости между изменением концентрации натрия и калия в плазме крови. Слабая корреляционная связь выявляется между этими ионами в контрольной группе и после введения вазопрессина, но она недостоверна (табл. 1).

Исходя из наших данных, в камере Эсмана и Альперна под влиянием болевого раздражения у крыс создается стрессорное состояние, которое, наряду с другими реакциями организма, сопровождается и изменением электролитного состава крови. По теории адаптационного синдрома Селье [8], стрессорное состояние — сложная реакция организма на сильное внешнее воздействие, протекает по трем стадиям. Первая стадия — стадия тревоги, выражения общей тревоги организма во время внезапной встречи с опасностью. В эту же стадию включаются защитно-приспособительные реакции организма, среди которых особенное значение по Селье играет гипофиз-надпочечниковая система. Стадия тревоги состоит из двух фаз: фазы шока и фазы противошока. Наши наблюдения проводились в стадии тревоги как в фазе шока, т. е. через 5 мин после нанесения боли, так и в фазе противошока, т. е. через 24 ч после болевого раздражения. В первой фазе стадии тревоги, когда про-



исходит внезапное действие болевого раздражения, почти у всех подопытных животных мы наблюдали такие вегетативные реакции, как дефекация, мочеиспускание, животные начинали пищать, бегать до тех пор, пока не избавлялись от вредного воздействия и не выбегали в светлое отделение камеры. В это время у них наблюдается сильная одышка, зрачки расширены, они больше не пытаются войти в затемненную часть камеры. Страх от данной обстановки сохраняется у них и на другой день (во всех случаях после введения вазопрессина IЕ у животных наблюдалось сонливое состояние).

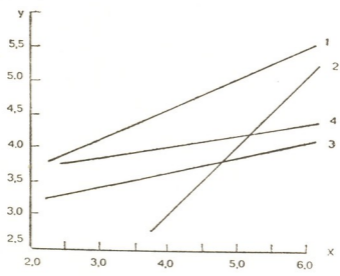


Рис. 2. Линии регрессии изменения концентрации калия у крыс. Обозначения те же, что и на рис. 1

Вышеуказанное стрессорное состояние сопровождается и изменением электролитного состава крови; концентрация ионов натрия увеличивается, а калия уменьшается. Экзогенно введенный вазопрессин IЕ вызывает у животных уменьшение концентрации натрия и калия в плазме крови; концентрация натрия в контрольной группе —  $140,01 \pm 1,46$ , а после введения вазопрессина уменьшается —  $133,63 \pm 2,23$  ( $0,01 < p < 0,02$ ). Концентрация калия в контрольной группе —  $4,87 \pm 0,25$ ; после введения вазопрессина она уменьшается до  $3,67 \pm 0,38$  ( $p < 0,01$ ).

Эффект уменьшения концентрации натрия и калия наблюдается и при введении вазопрессина за 5 мин до болевого раздражения. Если при боли мы имеем увеличение концентрации натрия —  $152 \pm 1,65$ , то вазопрессин, введенный за 5 мин до болевого раздражения, дает уменьшение концентрации натрия в плазме крови, что статистически достоверно ( $t=5,56$ ,  $p < 0,001$ ). Но при сравнении данных (табл. 1) изменения концентрации натрия, полученных при введении вазопрессина ( $133,63 \pm 2,23$ ) и при введении вазопрессина за 5 мин до болевого раздражения ( $134,6 \pm 1,8$ ), разницы не наблюдается ( $t=0,06$ ,  $p < 0,9$ ).

Концентрация ионов калия ( $4,61 \pm 0,21$ ) по сравнению с данными, полученными в контрольной группе ( $4,87 \pm 0,25$ ), — уменьшена; но если сравнить их с данными, полученными при боли, разницы нет ( $t=1,71$ ,  $0,1 < p < 0,2$ ). Нет разницы в изменении калия и при сравнении данных (табл. 2), полученных при введении вазопрессина и тогда, когда он вводится за 5 мин до болевого раздражения ( $t=0,89$ ,  $0,3 < p < 0,4$ ).

Исходя из собственных и литературных данных, наблюдаемые нами изменения электролитного состава крови можно считать характерной реакцией стресса, имеющей значение для включения гипоталамо-гипофизарной эндокринной системы, которая регулирует водно-электролитный метаболизм. Это мнение поддерживается и литературными данными. Известно [20], что увеличение осмотичности крови, связанное с увеличением концентрации натрия, является одним из условий для выделения вазопрессина из супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса; наличие специальных натрийчувствительных рецепторов вдоль третьего желудочка мозга [9], воспринимающих изменение концентрации натрия, также способствует выделению АДГ из нейросекреторных ядер гипоталамуса.

В литературе имеются также данные об особенном значении изменений соотношения натрия и калия в тканях гипофиза и эпифиза для выделения гормонов [16].

Как мы видели выше, изменение концентрации электролитов — увеличение концентрации ионов натрия и уменьшение калия — происходит не в больших пределах. Быть может, в этом и заключается регулирующее значение гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, в частности антидиуретического гормона, который поддерживает электролитный состав крови в нормальных пределах и создает условия для секреции (столь необходимой для адаптации организма) других гормонов из эндокринных тканей при стрессе.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазашвили И. М., Иорданишвили Г. С., Чикваидзе В. Н. ДАН СССР, 212, 6, 1479—1481, 1973.
2. Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы, «Медицина», М., 1971.
3. Бриккер В. Н. В сб.: Нарушение электролитного обмена при сердечно-сосудистых заболеваниях, «Медицина», Л., 1965, 51—71.
4. Данилов А. А. Изв. Ест. научн.-ин-та им. Лесгафта, 17, 113—162, 1934.
5. Лакин Г. Ф. Биометрия, «Высшая школа», М., 1968.
6. Михельсон Н. И. Физиол. журн. СССР, 21, 5, 948—949, 1936.
7. Орбели Л. А. Избранные труды, 4, «Наука», М.-Л., 1966, 129—196.
8. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме, «Медгиз», М., 1960.
9. Andersson B. Amer. Scientist, 59, 408—415, 1951.
10. Essman W. B., Alpern H. Psychol. Rev., 14, 731—734, 1964.
11. Hayward J. N., Jennings D. P. Brain Res., 2, 461—466, 1973.
12. Hayward J. N., Vincent J. D. J. Physiol., 210, 4, 947—972, 1970.
13. Lutz B., Koch M. B., Mialche-Voloss G. Comp. rend. Acad. Sciences, France, 266, 11, 1166—1167, 1968.
14. Mirsky A. Arch. Neurol. Psychiat., 73, 1, 135—137, 1955.
15. O'Connor W. J., Verney N. B. Q. J. Exp. Physiol., 31, 393—396, 1942.
16. Piechowiak H., Schnizer W. Endocrinology, 67, 1, 51—59, 1976.
17. Rydin H., Verney E. Q. J. exp. Physiol., 27, 343—347, 1938.
18. Share L., Claybaugh J. R. Ann. Rev. Physiol., 34, 235—260, 1972.
19. Tata P. S., Buzalkow R. Pflügers Arch. ges. Physiol., 299, 4, 294—297, 1966.
20. Verney E. B. Proc. Roy. Soc. B., 135, 25—106, 1947.

ვირთაგვების სისხლში ნატრიუმისა და კალიუმის კონცენტრაციის ცვლის ხასიათი მტკივნეული გაღიზიანებით გამოწვეულ ემოციური სტრესის დროს

6. ზირიშვილი

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

რ ე ზ ი უ მ ე

ვირთაგვების სტრესული მდგომარეობის დროს, განგავის სტადიაში, სისხლის პლაზმაში აღინიშნება ელექტროლიტების ცვლილება. სახელობრ, ნატრიუმის კონცენტრაცია მატულობს მტკივნეული გაღიზიანების მოქმედებიდან როგორც 5 წუთის, ისე 24 საათის შემდეგ, ხოლო კალიუმის კონცენტრაცია არსებითად მხოლოდ 24 საათის შემდეგ არის შემცირებული.

ვაზოპრესინ 1 E-ის კანქვეშ შეყვანა იწვევს სისხლის პლაზმაში როგორც ნატრიუმის, ასევე კალიუმის კონცენტრაციის შემცირებას. ასეთივე ეფექტია მაშინ, თუ ვაზოპრესინს შევიყვანთ მტკივნეული გაღიზიანების მიცემამდე 5 წუთით ადრე. მიღებული შედეგების რეგრესიული ანალიზით ირკვევა, რომ ვაზოპრესინი იწვევს მხოლოდ ნატრიუმის კონცენტრაციის სწრაფ და მკვეთრ შეცვლას დინამიკაში, კალიუმის იონების კონცენტრაცია კი არ იცვლება.

სისხლის ელექტროლიტების ცვლა განხილულია როგორც სტრესის განგავის სტადიისთვის დამახასიათებელი რეაქცია, რომელიც ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზური ენდოკრინული სისტემის ჩართვასთან უნდა იყოს დაკავშირებული.

CHANGE OF SODIUM AND POTASSIUM CONCENTRATION IN THE RAT BLOOD DURING EMOTIONAL STRESS CAUSED BY NOCICEPTIVE STIMULATION

N. A. GZIRISHVILI

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

S u m m a r y

Rats, when their organism is under stress, at the stage of alarm, manifest a change in the electrolytic composition of their blood plasma: the concentration of sodium increases both 5 min and 24 h after nociceptive stimulation, while the concentration of potassium shows a substantial decrease only after 24 h. Subcutaneous injection of vasopressin (1E) results in a decrease of both sodium and potassium concentrations. The same effect is observable when the drug is administered 5 min before the application of nociceptive stimulation. But as is seen from regression analysis of the data obtained, vasopressin effects a change in the character and dynamics of sodium concentration, while potassium concentration remains unchanged.

The change of the electrolyte composition of the blood is regarded as a characteristic reaction of the blood to the condition of stress and alarm, which seems to be responsible for the triggering of the hypothalamo-hypophyseal endocrine system.

УДК 591.882:611.813.12

ГИСТОЛОГИЯ

## ЭЛЕКТРОННОМИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЛИКУЛО-КОРТИКАЛЬНЫХ АФФЕРЕНТОВ В НЕКОТОРЫХ АССОЦИАТИВНЫХ ПОЛЯХ БОЛЬШОГО МОЗГА КОШКИ

М. Г. Жвания

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

Поступила в редакцию 20.12.1979

Изучены синапсоархитектонические особенности афферентных связей передних бугров четверохолмия в теменном ассоциативном поле 5 и зрительном ассоциативном поле 19 большого мозга кошки. Из этих полей дегенерирующие аксонные терминалы более многочисленны в поле 5, где концентрируются в нижних и средних слоях, реже встречаются в верхнем этаже коры. В поле 19 небольшое число дегенерирующих терминалов ограничивается, в основном, нижними слоями, значительно реже обнаруживается в остальных слоях. В обоих полях исследуемые волокна образуют контакты главным образом с мелкими ветвями дендритов, в меньшей степени — с шипиками и дендритами среднего диаметра, очень редко — с дендритными стволами и практически не оканчиваются на соме нейронов и аксонах. Предполагается, что для обоих ассоциативных полей характерен сходный принцип афферентно-нейронных взаимоотношений колликулярных афферентов.

До недавнего времени было известно, что у млекопитающих передние бугры четверохолмия, контролируемые корой больших полушарий, реализуют основные присущие им функции путем хорошо развитых нисходящих связей, направленных к многочисленным структурам ствола и спинному мозгу [11, 12, 13]. Восходящие колликулярные проекции выражены сравнительно слабо и согласно большинству авторов ограничиваются в основном некоторыми структурами промежуточного мозга [11, 12, 13, 15]. Что касается прямых колликуло-кортикальных связей, об их существовании упоминалось лишь в единичных работах [2, 3]. В настоящее время электрофизиологическими и морфологическими исследованиями было показано, что передние бугры имеют обширные корковые проекции, включающие разные поля теменной, двигательной, зрительной и слуховой областей ипси- и контралатерального полушарий [8, 9, 10]. На уровне световой микроскопии были описаны особенности распределения колликулярных волокон в каждом из этих полей [8].

Вопрос их синапсоархитектонической организации все еще остается неосвещенным. Предлагаемая работа посвящена изучению синапсоархитектоники волокон из передних бугров четверохолмия в ассоциативных полях 5 и 19, где, согласно литературным данным, оканчивается наибольшее число этих афферентов [8, 9, 10].

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Материалом служили 5 половозрелых кошек, которым односторонне, стереотаксически повреждали передние бугры четверохолмия. На

5-й постоперационный день животные подвергались прижизненной перфузии, путем введения через сонную артерию 2,5%-ного раствора глютаральдегида на фосфатном буфере. Кусочки мозга с полями 5 и 19, включающие весь поперечник коры, постфиксировали в 2%-ном растворе четырехоксида осмия, обезживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в аралдит по методу Лафта [14]. Тонкие срезы контрастировали по прописи Рейнольдса [16] и просматривали в электронных микроскопы JEM 100С и «Hitashi».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Окончания колликуло-корковых афферентов, как и большинства других волокон в коре большого мозга, претерпевают перерождение, в основном по темному типу. В исследуемом материале преобладали средние стадии перерождения аксонных окончаний, для которых характерно слабое повышение осмиофилии аксоплазмы при полном сохранении синаптического контакта. Наряду с этим, часто обнаруживались и сравнительно ранние стадии перерождения аксонных терминалей, при которых наблюдавшиеся в них некоторые деструктивные изменения (увеличение размеров части синаптических везикул, появление миелиноподобных и вакуолезобразных включений, деструкция претерминальных митохондрий и др.) совмещались с нормальной электронной плотностью их аксоплазмы (рис. 1). Что касается самых поздних стадий перерождения синаптических окончаний, при данном экспериментальном сроке ни в одном из полей они обнаружены не были. В некоторых случаях обнаружено и светлое перерождение аксонных терминалей (рис. 2).

Из рассмотренных проекций перерожденные терминали более многочисленны в теменном поле 5. Они сконцентрированы в основном в

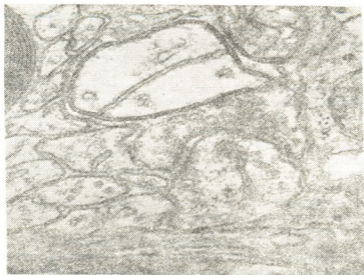


Рис. 1. Дегенерирующий аксо-шиповый синапс в слое III поля 19 на 5-й день после ипсилатерального разрушения верхних бугров четверохолмия.

× 60 000

нижних и средних слоях, сравнительно реже встречаются в верхнем этаже коры. Такие данные согласуются с результатами морфологиче-



ского исследования Н. К. Тотибадзе и Р. А. Канделаки, которые, пользуясь методикой Наута-Гигакса, описали волокна из передних бугров четверохолмия в нижних и средних слоях теменной коры [8]. В противоположность такой картине в ассоциативном зрительном поле

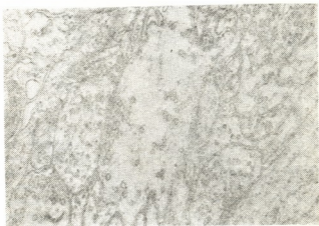


Рис. 2. Светлое дегенерирующее окончание, контактирующее с мелким дендритом в слое III поля 19 на 5-й день после инсультального разрушения верхних бугров четверохолмия.  $\times 40\ 000$

19 перерожденные окончания колликулярных волокон не только встречаются реже, но и ограничиваются, в основном, нижними слоями, хотя их небольшое число наблюдается и в остальных слоях коры. Таким образом, в рассмотренных полях был отмечен не только различный подход колликулярных афферентов, но и разный характер их распределения в этих полях.

Однако подобное отличие между полями не находит выражения в синапсоархитектонике окончаний исследуемых волокон: напротив, в обоих ассоциативных образованиях было обнаружено принципиальное сходство в ультратонкой организации колликулярных афферентов. Оказалось, что как в поле 5, так и в поле 19 они образуют контакты в основном с мелкими ветвями дендритов, в меньшей степени — с шипиками и дендритами среднего диаметра, значительно реже — дендритными стволами; практически не оканчиваются на соме нейронов и аксонах. Наряду с этими общими чертами, в каждом из слоев рассматриваемых полей были обнаружены и характерные особенности, касающиеся перерождения аксонных терминалей той или иной локализации. Эти особенности наглядно выражены при исследовании синапсоархитектоники колликулярных волокон в отдельных слоях поперечника поля 5, куда, как уже было упомянуто выше, поступает наибольшее число таких афферентов. В частности, в верхних слоях данного поля дегенерирующие окончания встречаются исключительно на мелких ветвях дендритов.

В слоях II и III к перерожденным окончаниям такой локализации присоединяются и немногочисленные дегенерирующие терминали на шипиках (рис. 3). Из-за небольшого числа шипиков, служащих постсинаптическими областями таким терминалям, трудно судить об их структуре. Тем не менее обращает внимание разная степень развития

в этих шипиках шипикового аппарата. Это дает основание предположить, что колликулярные афференты, наряду с контактами на мелких ветвях дендритов, в средних слоях поля 5 образуют синапсы со всеми возможными формами шипиков.



Рис. 3. Дегенерирующее пресинаптическое окончание, контактирующее с мелким дендритом в слое III поля 5 на 5-й день после ипсилатерального разрушения верхних бугров четверохолмия.  $\times 30\ 000$

В отличие от средних слоев, в нижнем этаже коры дегенерирующие терминалы на шипиках выявлялись крайне редко. Последние располагаются здесь в основном на дендритах мелкого и среднего диаметров, а в некоторых случаях — на крупных дендритах (рис. 4). Переождение аксонных окончаний такой локализации обычно характерно для нижних слоев поперечника и почти не встречается в ее среднем этаже.

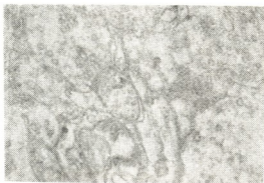


Рис. 4. Дегенерирующее пресинаптическое окончание, образующее контакт с дендритом среднего диаметра в слое VI поля 5 на 5-й день после ипсилатерального разрушения верхних бугров четверохолмия.  $\times 30\ 000$

Сходная с вышеописанной картина локализации дегенерирующих пресинаптических терминалей обнаружена и в ассоциативном зрительном поле 19. В частности, в нижних слоях, наряду с наиболее часто встречаемыми перерожденными терминалями на мелких ветвях дендритов, наблюдались и немногочисленные дегенерирующие терминали на дендритах сравнительно крупного диаметра, совсем не выявляющиеся в среднем и верхнем этажах коры.

Резюмируя приведенные выше данные, можно заключить, что в теменном и зрительном ассоциативных полях 5 и 19 колликулярные волокна характеризуются сходными синапсоархитектоническими особенностями, в частности, образуют контакты главным образом с мелкими ветвями дендритов. Следует отметить, что в ассоциативной коре преимущественно такого рода контакты образуют не только колликулярные афференты. В предыдущих исследованиях было показано, что в ассоциативных полях 7 и 19 подобным образом оканчиваются и горизонтальные волокна различного происхождения, а также специфические и ассоциативные таламические афференты [4, 5]. В пользу подобного окончания в теменной области различных по происхождению афферентов свидетельствуют и данные других авторов [1, 6, 7].

На основании вышесказанного предполагаем, что принцип организации афферентно-нейронных взаимоотношений волокон из передних бугров четверохолмия общий как для теменного поля 5, являющегося типичным полисенсорным образованием коры большого мозга, так и для поля 19, выявляющего ассоциативные свойства в пределах коркового конца зрительного анализатора. Не исключено, что этот принцип, выражающийся в образовании контактов, главным образом с мелкими ветвями дендритов, и не находящийся в зависимости от особенностей их распределения по поперечнику коры, вероятно, предопределяется функциональной общностью этих областей, как областей ассоциативных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов О. С., Боголепов Н. Н., Выходцева Н. И., Уранова Н. А. Бюлл. эксп. биол. и мед., XXXIV, 12, 643—646, 1978.
2. Бехтерев В. М. Проводящие пути спинного и головного мозга, 1, Спб, 1896, 236—259.
3. Бирючков Ю. В. В сб.: Структура и функция нервной системы, «Медицина», М., 1965, 40—42.
4. Жвания М. Г. В сб.: Структурно-функциональные основы организации мозга (Тр. Ин-та мозга), 7, М., 1978, 26—29.]
5. Жвания М. Г. Тезисы международного симпозиума «Организация и локализация церебральных функций», М., 1978.
6. Кавамура К., Макаров Ф. Н. Арх. анат., гист. и эмбр., 64, 1, 49—59, 1973.
7. Лазриев И. Л., Кикнадзе Г. И. В сб.: Электронномикроскопическое исследование, 1, «Мецниереба», Тбилиси, 1976, 115—123.
8. Тотиадзе Н. К., Канделаки Р. А. Изв. АН ГССР, сер. биол., 3, 5, 430—434, 1977.
9. Ханаева З. С. Сообщения АН ГССР, 73, 1, 177—180, 1974.
10. Ханаева З. С. Изв. АН ГССР, сер. биол., 4, 1, 12—23, 1978.
11. Altman J., Carpenter M. J. Comp. Neurol., 116, 157—178, 1961.
12. Benevento L. A., Fallon J. H. J. Comp. Neurol., 160, 339—362, 1975.
13. Harting J. K., Hall W. C., Diamond J. T., Martin G. F. J. Comp. Neurol., 148, 361—386, 1973.

ქ. ბიბლიოთ. ბიბ. ბიბ. ბიბ.  
ბიბლიოთეკა

14. Karlson V., Schultz R. L. J. *Ultrastructure Res.*, 12, 1, 160—186, 1965.
15. Kappers A., Huber G. K., Crosby E. C. *The Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates Including Man*. N. Y., 2, 1960, 865—1239.
16. Reynolds E. S. J. *Cell Biol.*, 17, 1, 208—212, 1963.

კატის თავის ტვინის ჰერპის მე-5 და მე-19 ველზე კოლიკური აფერენტების სინაფსური აბაზუმების ელემენტარულ-მიკროსკოპული გამოკვლევა

მ. ჯვანია

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

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილ იქნა ოთხგორაკის წინა ბორცვების აფერენტთა სინაფსური აგებულება კატის თავის ტვინის ჰერპის მე-5 და მე-19 ველზე. დეგენერირებული სინაფსები უფრო მრავალრიცხოვანი აღმოჩნდა მე-5 ველში, კერძოდ, მის ქვედა და შუა შრეებში, შედარებით ნაკლებად — ჰერპის ზედა საართულში; მე-19 ველში ასეთი კავშირები კიდევ უფრო ნაკლებია და ძირითადად ქვედა შრეებში ჩანს, გაცილებით იშვიათია სხვა შრეებში. ეს ნერვული გზები ორივე ველში კავშირს ძირითადად დენდრიტების მცირე მორჩებთან ამყარებენ, შედარებით ნაკლებად — ხორკლებთან და მოზრდილი სიდიდის დენდრიტებთან, ხოლო ნეირონის სომასთან სრულებით არ ბოლოვდებიან. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ კოლიკულური ბოჭკოების აფერენტულ-ნეირონული ორგანიზაციის პრინციპი ორივე ასოციაციური ველისთვის საერთოა.

## ELECTRON MICROSCOPIC STUDY FEATURES OF COLLICULAR AFFERENTS IN ASSOCIATION AREAS 5 AND 19 OF THE CAT CEREBRAL CORTEX

M. G. ZHVANIA

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

S u m m a r y

The synptoarchitectonical features of afferents from colliculus superior in areas 5 and 19 of the cat cerebral cortex have been investigated. The degenerating terminals are most numerous in area 5 where they concentrate mainly in the lower and middle layers and are rare in the upper layers, these terminals are less rare in area 19 and locate mostly in the lower layers though some of them are found in other layers. The investigated fibres terminate in both areas mainly on fine dendrites, less frequently on spines and middle size dendrites and rarely on large dendrites. It is supposed that both association areas are characterized by identical afferent-neuronal interrelation of collicular afferents.

УДК 576.3.577.95

ЦИТОЛОГИЯ

## КОЛЕБАНИЯ РАЗМЕРОВ НЕРВНЫХ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК В КУЛЬТУРЕ ТКАНИ

И. К. Сванидзе, Е. В. Дидимова

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

Поступила в редакцию 30.4.1980

Прижизненное изучение зоны роста эксплантатов нервной ткани в культуре обнаружило ритмические колебания размеров тел нервных и глиальных клеток, сопровождавшиеся изменением количества белка. Обсуждается роль ионов калия в регуляции сократительной активности глиальных клеток и значение последней в осуществлении специфической деятельности нейронов.

Изучение клеток нервной ткани в культуре позволило обнаружить разные формы двигательной активности глиальных клеток и нейронов [5, 7, 8, 9]. Была обнаружена зависимость между ритмическими, пульсирующими, колебаниями размеров тела глиальных клеток и изменениями количества белка (сухой вес) [1]. Оказалось, что межклеточный контакт играет важную роль в изменении ритма сокращений и колебаний сухого веса клеток. Колебания становились синхронными после установления контакта между глиальными клетками. Наблюдаемые изменения не зависят от синтеза белка, поэтому предполагается, что они вызваны миграцией цитоплазмы, образованием и обратным развитием отростков глиальных клеток [3, 4]. Поскольку между нервными и глиальными клетками существует тесная структурная и метаболическая взаимосвязь, особое значение приобретает изучение сократительной способности нервных клеток и возможности ее синхронизации с ритмическими сокращениями клеток нейроглии.

В настоящей работе изложены результаты прижизненного изучения колебания размеров тела нервных и глиальных клеток в процессе культивирования до и после образования между ними контакта. В основу эксперимента положена способность изолированных клеток, особенно в диссоциированных культурах, устанавливать контакты с последующим образованием клеточных агрегатов. Одновременно определялась корреляция между колебаниями размеров клеток и количеством белка.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовались нервные и глиальные клетки в зоне роста эксплантатов полушарий головного мозга новорожденных крыс, в диссоциированных культурах полушарий головного мозга 18—22-дневных куриных эмбрионов, крыши среднего мозга куриных эмбрионов 8—14 дней инкубации, а также в смешанных культурах.

Кусочки ткани размельчали в среде 199 и культивировали в висячей капле по методу Максимова. Для получения клеточной суспензии использовался метод механической диссоциации в среде 199. Суспензию

фильтровали и разливали в пробирки, после чего центрифугировали в течение 7 мин при 100 g. Надосадочную жидкость отливали, а осадок промывали в среде 199. Суспензию пипетировали, а затем культивировали в смеси среды 199 (40%), гидролизата лакальбумина (10%), среда: Игла (10%), бычьей сыворотки (40%), глюкозы (0,4%) и пенициллина — 50 ед/мл. Затем вновь фильтровали и вводили в камеры Максимова.

Для прижизненного определения размеров и сухого веса нервных и глиальных клеток культуры переносились в плоскопараллельные камеры, которые устанавливались на столик-термостат (37°) интерференционного микроскопа МПЖ-5. Методом прижизненной интерферометрии [6] определяли тотальный сухой вес нервных и глиальных клеток.

Наблюдение над изолированными, а также контактирующими друг с другом клетками велись через каждые 1 и 5 мин в течение 1—5 ч. Сухой вес живых клеток определялся методом гомогенного поля (воспроизводительность — 5%). Размеры клеток определялись через те же промежутки времени планиметрированием после зарисовок с помощью аппарата РА-4 (зарисовывались тела нейронов и глиальных клеток). Для установления ошибки метода после эксперимента в питательную среду вводился фиксатор (10%-ный формалин) и клетки вновь зарисовывались через те же интервалы времени.

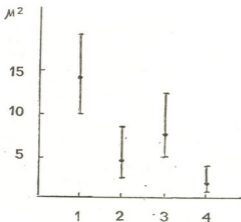


Рис. 1. Размеры тел нервных и глиальных клеток в диссоциированных культурах крышки среднего мозга эмбрионов кур и полушарий головного мозга эмбрионов крыс. На оси ординат — размеры в  $\mu\text{м}^2$ ; на оси абсцисс — тип клетки и животное: 1 — нейроны, эмбрионы крыс; 2 — глия, эмбрионы крыс; 3 — нейроны, эмбрионы кур; 4 — глия, эмбрионы кур

Особую трудность представляла идентификация клеток в смешанных культурах. Изучение особенностей глиальных и нервных клеток полушарий головного мозга эмбрионов крыс и крышки среднего мозга эмбрионов кур обнаружило большое разнообразие клеточных типов, установление видовой принадлежности которых в смешанных культурах не всегда удается. Однако некоторые типы клеток в смешанных культурах могут быть идентифицированы: определение размеров нервных и глиальных клеток показало, что наиболее крупные нейроны встречаются в полушариях головного мозга эмбрионов крыс, а наиболее мелкие глиальные клетки в крышке среднего мозга эмбрионов кур (рис. 1). Таким образом, в полученных нами не маркированных смешанных культурах достоверно могла быть определена видовой принадлежность только этих двух клеточных типов.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Прижизненные наблюдения над нейронами в культуре показали, что размеры этих клеток очень лабильны: при определении размеров 500

через каждые 5 мин наблюдались изменения, максимальное отклонение которых достигает 20% (период колебания составляет 15 мин) при определении размеров тела тех же клеток через каждую минуту наблюдались более частые изменения с наибольшим отклонением, также достигавшим 20%, но период колебания составлял 5 мин (рис. 2).

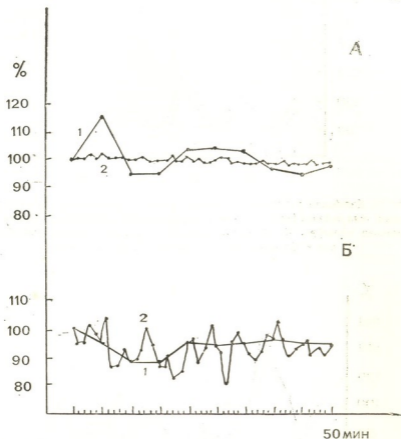


Рис. 2. Новорожденная крыса (эксплантат, 3 дня культивирования) А—колебания размеров тела нейрона (1—определение размеров через каждые 15 мин до фиксации; 2—через каждую 1 мин после фиксации); Б—колебания размеров тела нейрона (1—через каждые 5 мин, 2—через каждую 1 мин). На оси ординат—колебания размеров в %; на оси абсцисс—время измерения в мин

В обоих случаях изменение размеров нервных клеток часто сопровождалось новообразованием, особенно в области апикального дендрита, отростков различной формы и протяженности. Поэтому можно предположить, что наблюдаемые колебания размеров тела клетки связаны с миграционной активностью цитоплазмы и возникновением коллатералей. В этом случае изменению размеров клетки должны были бы сопутствовать колебания количества массы цитоплазмы. Для этого методом прижизненной интерферометрии определяли количество белка в теле клетки. Полученные данные показали, что колебания размеров клетки совпадают с изменениями сухого веса, т. е. количеством цитоплазматического белка (рис. 3), что говорит в пользу существования зависимости между изменениями размеров клетки и миграцией цитоплазмы.

Существование аналогичной зависимости предполагается среди клеток нейроглии, уровень сухого веса тела которых зависит от сократи-

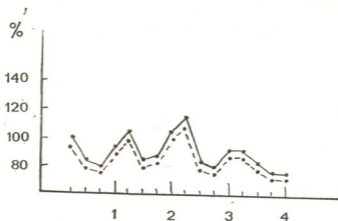


Рис. 3. Колебания размеров (пунктирная линия) и сухого веса (сплошная линия) тела нейрона (эмбрион крысы, полушария головного мозга, диссоциированная культура, 3 дня культивирования). На оси ординат—колебания в %; на оси абсцисс—время измерения в мин

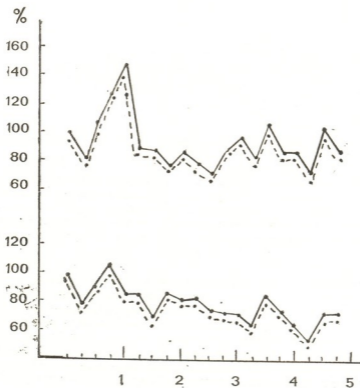


Рис. 4. Колебания размеров и сухого веса тела контактирующих глиальных клеток (новорожденная крыса, полушария головного мозга, диссоциированная культура, 3 дня культивирования). На оси ординат—колебания в %; на оси абсцисс—время измерения в мин. Коэффициент корреляции  $R=0,4$



тельной активности этих клеток. Было также установлено, что возникновение межклеточного контакта синхронизирует колебания размеров и сухого веса (количество белка) между контактирующими глиальными клетками [4]. Изучение диссоциированных культур показало, что диссоциация ткани на отдельные клетки не нарушает ритмические колебания сухого веса и размеров тел изолированных нервных и глиальных клеток (рис. 3, 4). Разделение ткани на отдельные клетки не влияет также на амплитуду колебаний сухого веса, на что указывает коэффициент вариации (рис. 5). В то же время диссоциация ткани является фактором, оказывающим действие на корреляцию колебаний сухого веса в контактирующих глиальных клетках. В отличие от глиальных клеток, сохраняющих контакт в зоне роста эксплантатов, для которых характерна высокая степень корреляции, в диссоциированных культурах, после восстановления межклеточных связей, корреляция не восстанавливается (таблица).

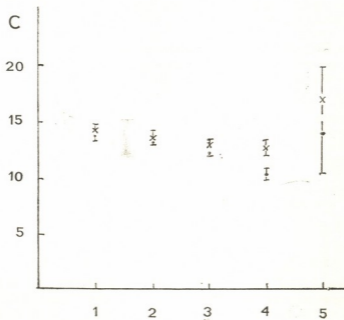


Рис. 5. Коэффициент вариации (C) колебаний сухого веса глиальных клеток: 1—эксплантат (новорожденная крыса); 2—диссоциированная культура (новорожденная крыса); 3—эксплантат (эмбрионы крысы); 4—диссоциированная культура (эмбрионы крысы); 5—диссоциированная культура (эмбрионы кур). На оси ординат—коэффициент вариации; на оси абсцисс—виды тканевых культур и животных

Явление синхронизации колебаний сухого веса и размеров между контактирующими нервными и глиальными клетками изучалось на клеточных парах, образованных нервными и глиальными клетками в зоне роста эксплантатов и в диссоциированных культурах, а также в смешанных диссоциированных культурах, полученных слиянием клеточной суспензии крыши среднего мозга и полушарий головного мозга куриных и крысиных эмбрионов. Оказалось, что, в отличие от клеток нейроглии, возникновение контактов между нервными и глиальными клетками не оказывает синхронизирующего влияния (таблица).



Рассматривая полученные данные, можно заключить, что нейроны культивируемые в составе эксплантатов, а также диссоциированных культур, характеризуются периодическими изменениями размеров клеточных тел и сухого веса с периодом колебаний в 5 мин. Особенности этой активности, очевидно, связаны с миграцией цитоплазмы и новообразованием отростков в процессе восстановления целостности клеток, наиболее выраженном в диссоциированных культурах. В отличие от глиальных клеток, возникновение контактов между нервными и глиальными клетками в обычных и смешанных культурах не вызывает синхронизации этой активности.

Обнаруженная способность глиальных клеток к ритмическому изменению размеров клеточного тела и синхронизация этой активности среди клеток после установления между ними контакта может играть важную роль в осуществлении общих и локальных реакций со стороны нейроглии. Так, например, если принять во внимание увеличение двигательной активности глиальных клеток при повышении концентрации ионов калия в окружающей среде [2], то нейроны, находящиеся в состоянии возбуждения, выделяя ионы калия, могут быть регуляторами этой активности. Подобная регуляция должна иметь особое значение в системе нейрон-сателлит, поскольку, помимо непосредственного влияния на нейрон пульсации тела глиальной клетки, меняется и площадь контакта между нейроном и сателлитом. Кроме локального действия на сателлит, повышение концентрации ионов К, благодаря способности к синхронизации, должно стимулировать однонаправленную сократительную активность групп глиальных клеток, находящихся в очаге возбуждения. Большинство из них не являются сателлитами, а граничат с дендритами, аксонами и синаптическими окончаниями. Это обстоятельство может указывать на важное значение сократительной активности глиальных клеток в осуществлении специфической функции нейропиля в очаге возбуждения, в частности в активации аксонного тока.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дидимова Е. В., Сванидзе И. К. В сб: Материалы IV Всесоюзного симпозиума по структуре и функции клеточного ядра, Тбилиси, 1972, 44—46.
2. Сванидзе И. К., Ройтбак А. И., Дидимова Е. В. ДАН СССР, 211, 6, 1450—1452, 1973.
3. Сванидзе И. К., Дидимова Е. В. Цитология, 16, 2, 187—192, 1974.
4. Сванидзе И. К., Дидимова Е. В. Цитология, 17, 10, 1226—1228, 1975.
5. Шапиров И. К., Ененко С. О., Смирнова Н. А., Шунгская В. Е. В сб.: Биофизика живой клетки, Пушино-на-Оке, 26—30, 1971.

ნერვული და გლიური უჯრედების ფართობის მერყეობა ქსოვილის კულტივირების პირობებში

ი. სვანიძე, ე. დიდიშვილი

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

რ ე ზ ი უ მ ე

ზრდის ზონის ნერვული და გლიური უჯრედების შესწავლისას ქსოვილის კულტივირების პირობებში გამოვლინდა მათი ფართობის მერყეობა, რომელ-



საც თან სდევს ცილის რაოდენობის ცვლილება. ნაშრომში განხილულია ლიმფის იონების როლი გლიური უჯრედების პულსაციური აქტივობის რეგულაციაში და ამ უკანასკნელის მნიშვნელობა ნეირონის სპეციფიკური ფუნქციის შესრულებაში.

## OSCILLATING CHANGES OF NEURAL AND GLIAL CELL SIZES IN TISSUE CULTURE

I. K. SVANIDZE, E. V. DIDIMOVA

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

### S u m m a r y

The *in vivo* study of the zone of growth of explants of neural tissue culture revealed rhythmic oscillation of neural and glial cell body sizes, accompanied by the fluctuation of protein quantity. The role of K ions in the regulation of reduced activity of the glial cells and the significance of the latter in the realization of specific neural activities are discussed.

УДК 616

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ МОРФОЛОГИЯ

## ВРЕМЕННЫЕ ПРЕДЕЛЫ БЕЗОПАСНОЙ АНОКСИИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ КАРДИОПЛЕГИИ

А. И. Малащенко, В. С. Дубровский, Е. И. Ярлыкова,  
Т. В. Артюхина, Р. П. Благовещенская, Г. А. Мямлина,  
Е. Р. Соболева, С. И. Михайлова, Т. В. Гаприндашвили

*Институт сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева  
АМН СССР, Москва*

Поступила в редакцию 22.8.1980

В работе проведена сравнительная характеристика двух методов защиты миокарда: изолированной наружной холодовой кардиopleгии и комбинированного метода фармакологической и холодовой кардиopleгии, разработанного и применяемого в ИССХ им. А. Н. Бакулева АМН СССР. Исследования проводились с помощью методов электронной микроскопии и гистохимии в сопоставлении с показателями содержания энергетических фосфатов.

На основании комплексной оценки двух методов защиты миокарда установлено, что метод фармакологической кардиopleгии в сочетании с наружным охлаждением сердца позволяет значительно расширить пределы безопасного периода времени пережатия аорты. В экспериментальных условиях этот период достигает 180 мин, при использовании же изолированной холодовой кардиopleгии сокращается до 60—90 мин.

Выяснение механизмов развития и установление критериев диагностики необратимых изменений в миокарде при аноксии являются важными задачами современной патофизиологии. Наряду с другими, эта проблема представляет значительный интерес для кардиохирургии, ибо удовлетворяющий современным требованиям метод «защиты миокарда» до сих пор не найден, несмотря на большие достижения во всех других аспектах сердечной хирургии.

Длительное время основным методом защиты миокарда являлась коронарная перфузия [1, 6, 16]. Однако, вследствие большого количества весьма существенных недостатков, таких, как трудность выбора оптимальных режимов перфузии, возможность повреждений устьев коронарных артерий, неизбежность возникновения ишемии субэндокарда и др., наметился отказ от коронарной перфузии и переход к локальной гипотермии сердца.

Метод наружного охлаждения сердца, предложенный в 1959 г. [18], и по сей день довольно широко применяется в клинике. Локальная гипотермия проста в употреблении и дает определенные выгоды. Гипотермия снижает клеточный метаболизм и предупреждает оксигенные повреждения клеток. Однако ее недостатком является ограниченность (от 40 до 120 мин) безопасного периода времени выключения сердца из кровообращения [3—5]. Этого времени иногда недостаточно для выполнения сложных оперативных вмешательств.

В настоящее время большое распространение получила фармакологическая кардиopleгия, обычно сочетающаяся с локальной гипотер-



мией сердца. Начальный этап развития кардиopleгии относится к 60-м годам [2, 7, 17]. Однако неудачный выбор гиперкалиемического и гиперосмотического раствора цитрата калия [17] ненадолго задержал развитие этого метода. В 1973 году был предложен изоосмотический раствор хлористого калия [10]. Авторы установили, что после остановки сердца, вызванной калиевой кардиopleгией, улучшается функция желудочков. Еще более эффективным с этой точки зрения оказалось применение гиперосмолярного магний-аспартат-прокаинового раствора [13], при использовании которого в сочетании с умеренной гипотермией значительно улучшается восстановление функции миокарда и повышается выживаемость. Преимуществом данного метода является возможность выполнения операций на полностью обескровленном, релаксированном сердце. Сочетанное воздействие холода и химических ингредиентов приводит к резкому снижению обменных процессов в миокарде и значительному увеличению толерантности миокарда к ишемии, что позволяет на много увеличить безопасный период пережатия аорты (до 120 мин) в клинических условиях.

Сравнительный анализ литературного материала показывает, что кардиopleгия имеет ряд преимуществ перед другими методами защиты миокарда [23, 9, 14]. В ИССХ им. А. Н. Бакулева в клинических условиях апробированы разнообразные методы защиты миокарда, однако возможности каждого из них изучены не до конца. Это обусловлено тем, что одним из наиболее информативных показателей оценки качества защиты миокарда являются содержание в нем энергетических фосфатов, а также данные изучения ультраструктуры и гистохимии миокарда. Изучение же этих показателей связано с необходимостью выполнения повторных биопсий миокарда, что в какой-то мере представляет опасность для жизни больного, особенно изучение энергетических фосфатов, где для исследования требуется около 500 мг ткани. Совершенно ясно, что такие всесторонние исследования возможны лишь в условиях эксперимента.

Одной из задач настоящей работы явилось изучение пределов безопасного периода времени пережатия аорты при использовании наружной холодовой кардиopleгии и комбинированного метода фармакологической (новокаиновый раствор) и холодовой кардиopleгии, разработанного и применяемого в институте. Исследования проводились с помощью методов электронной микроскопии и гистохимии в сопоставлении с показателями содержания энергетических фосфатов.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводились на 12 беспородных собаках (по 6 опытов в каждой из серий). Условия эксперимента были приближены к клиническим. Премедикация проводилась промедолом (10—12 мг/кг); вводная анестезия на фоне премедикации — 1%-ным раствором гексенала (150—250 мг); основная анестезия — фентанилом (2 мг/кг) и седуксеном (0,3—0,4 мг/кг). Во время перфузии анестезия поддерживалась дополнительным введением фентанила и дроперидола. Релаксация проводилась тубокурарином (0,5—0,7 мг/кг); искусственная вентиляция легких — при помощи аппарата РО-2 ( $O_2$ +воздух); искусственное кровообращение — на модифицированном аппарате ИСЛ-4 с роликовым насосом и пено-пленочным оксигенатором. Первичный объем заполнения аппарата искусственного кровообращения составил 1000 мл. Перфузия проводилась без использования донорской крови. Степень гемодилюции составила 25—30%. Объемная скорость перфузии во всех



опытах была 85 мл/кг/мин. В обеих сериях опытов искусственное кровообращение проводили в условиях умеренной гипотермии (26—28°C).

Защиту миокарда в опытах с холодовой кардиopleгией осуществляли постоянным орошением сердца, охлажденным до 4°C физиологическим раствором [15]. Время пережатия аорты — 120 мин. Температура миокарда поддерживалась на уровне 16—18°C.

Фармакологическую кардиopleгию методически осуществляли так же, как и в клинике, где она повседневно применяется с 1977 г. [34]. Сущность метода заключается в том, что наряду с постоянным наружным охлаждением сердца в корень аорты одновременно вводится многокомпонентный оксигенированный и охлажденный до 6—8°C кардиopleгический раствор. Кардиopleгический раствор содержит 10 ингредиентов, основным из которых являются новоканин, соли калия и магния. Количество натрия, калия и хлора в растворе незначительно. Защитное действие кардиopleгического раствора обусловлено комплексным воздействием на миокард, направленным на: стабилизацию клеточных мембран; предупреждение возникновения потенциала действия, т. е. разобщения возбуждения и сокращения в клетках миокарда; резкое снижение обменных процессов благодаря сочетанию гипотермии и химического воздействия при одновременном удовлетворении минимальной потребности миокарда в кислороде. Реинфузии кардиopleгического раствора осуществляли каждые 30 мин. Температура миокарда поддерживалась на уровне 12—15°C.

Для оценки состояния жизнеспособности миокарда использовали показатели энергетического метаболизма: содержание АТФ и КФ. Макроэргические фосфаты АТФ и КФ определяли в миокарде левого желудочка по известной методике [15]. С целью стабилизации метаболических процессов в исследуемом миокарде кусочки ткани охлаждали в жидком азоте. Для количественной оценки АТФ использовали ферментативный метод с применением глюкозо-6 — фосфатдегидрогеназы и гексокиназы. Определение КФ проводили колориметрическим методом.

Биоптаты для электронной микроскопии размерами 2×3×2 мм фиксировали в 3%-ном растворе глутеральдегида на фосфатном буфере, затем обрабатывали 1%-ным раствором  $OSO_4$  и заливали в эпон 812. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме КВ и просматривали в электронном микроскопе УМБ-100л.

При помощи соли нитро-синего тетразолия гистохимически определяли активность следующих окислительно-восстановительных ферментов: лактат, глюкозо-6-фосфат, бета-оксибутират и сукцинатдегидрогеназ. По методу ШИК и нейтральных липидов при помощи масляного красного О определяли содержание гликогена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сравнительный анализ результатов изучения содержания макроэргических фосфатов показал, что при использовании сочетанной фармакологической и холодовой кардиopleгии уровень АТФ в течение трехчасовой ишемии миокарда оставался без существенных изменений, снижаясь к 180 мин на 3% ( $P < 0,05$ ), по сравнению с исходной концентрацией. Что касается содержания АТФ при использовании изолированной холодовой кардиopleгии, то к 120 мин ишемии уровень его падал до 58% от исходного (рис. 1). Содержание КФ в условиях сочетанной фармакологической и холодовой кардиopleгии оставалось без существенных изменений, тогда как при использовании изолированной холодовой кардиopleгии уровень КФ резко снижался (рис. 2).

Электронномикроскопическое и гистохимическое изучение биопсий-

ного материала миокарда показало, что пережатие аорты на 120 мин в условиях только наружного охлаждения сердца по сравнению с исходным состоянием приводит к деструктивным изменениям митохондрий: они набухшие, матрикс их просветлен, кристы разрушены, встречаются митохондрии с разрушенной наружной оболочкой. Резко выражено расширение канальцев саркоплазматического ретикулума. На-

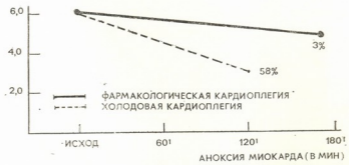


Рис. 1. Уровень падения АТФ при различных методах кардиopleгии

рушено нормальное строение миофибрилл и разволокнение их отечной жидкостью (рис. 3). При гистохимическом исследовании отмечается различная степень снижения активности окислительно-восстановительных ферментов, резкое уменьшение гранул гликогена, появление начальных признаков жировой дистрофии (рис. 4). Эти изменения свидетельствуют о снижении уровня энергетического метаболизма и нарушении утилизации жирных кислот — основного энергетического

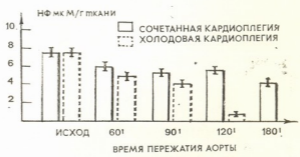


Рис. 2. Уровень падения КФ в ткани миокарда в зависимости от метода кардиopleгии

субстрата миокарда. Происходит нарушение целостности мембранных структур, что может свидетельствовать о необратимых повреждениях миокарда.

Изучение ультраструктуры и гистохимии миокарда в условиях комбинированной фармакологической кардиopleгии в сочетании с наружным охлаждением сердца при пережатии аорты на 180 мин показало, что изменения, развивающиеся в миоцитах, при этом виде защиты миокарда на высоте аноксии были менее выраженными, чем при применении только изолированной холодной кардиopleгии (рис. 5). Миофибриллы сохраняли правильность строения. Менее было выражено уменьшение содержания гликогена, реже обнаруживались липидные

включения в миоцитах (рис. 6). Степень нарушений позволяет считать их как обратимые.

Результаты рассмотренных выше исследований показывают, что 2-часовое пережатие аорты в условиях только изолированной холодной кардиopleгии приводит к значительным деструктивным повреждениям миокарда и значительному падению уровня энергетических фосфатов. Согласно литературным данным [7] падение АТФ до 70% от исходного приводит к необратимым повреждениям миокарда.

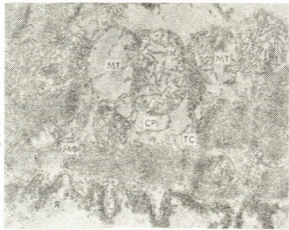


Рис. 3. Необратимо разрушенные митохондрии: расширенный саркоплазматический ретикулум; маргинация хроматина; внутриклеточный отек; мт—митохондрия; мф—миофибриллы; ср—саркоплазматический ретикулум; тс—Т система.  $\times 24000$

На основании комплексной оценки 2 методов защиты миокарда выявлено, что 180 мин являются безопасным периодом времени пережатия аорты в условиях эксперимента при использовании фармакологической кардиopleгии в сочетании с наружным охлаждением сердца.

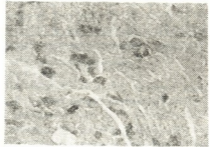


Рис. 4. Снижение содержания гликогена.  $\times 200$

При 2-часовом пережатии аорты с использованием только наружной холодной кардиopleгии наступают тяжелые повреждения миокарда.

Суммируя все вышесказанное, можно заключить, что метод фармакологической кардиopleгии (новокаиновый раствор) в сочетании с наружным охлаждением сердца, разработанный и применяемый в



ИССХ им. А. Н. Бакулева, позволяет расширить пределы безопасного периода времени пережатия аорты. В условиях эксперимента этот период достигает 180 мин. При применении изолированной холодной

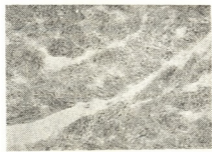


Рис. 5. Часть миоцита миофибриллы без изменения. Единичные очаги поврежденных митохондрий. X 15 000

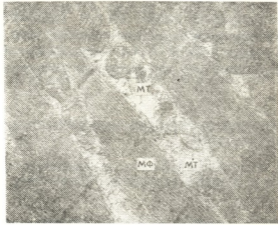


Рис. 6. Очаговые снижения активности сукцинатдегидрогеназы. X 200

кардиopleгии время безопасного пережатия аорты в условиях эксперимента сокращается до 60—90 мин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Амосов Н. М., Кнышов Г. В. Грудная хирургия, 2, 13—19, 1970.
2. Бураковский В. И., Бухарин В. А., Гельштейн Г. Г., Князева Г. Д. IV научная сессия ИССХ им. А. Н. Бакулева АМН СССР (Тезисы докладов), М., 1962, 17.
3. Цукерман Г. И., Семеновский М. Л., Арутюнян Н. В., Агаджанова Л. П., Краковский А. А., Владимиров П. В., Кузнецова Б. А., Кусмангалиева Ш. У. Грудная хирургия, 1, 33—40, 1978.



4. Цукерман Г. И., Семеновский М. Л., Дубровский В. С., Лашенков А. И., Лифляндский Д. Б., Артюхина Т. В. Грудная хирургия, 1, 22—29, 1979.
5. Bentall H. J. Cardiovasc. Surg., 16, 3, 228—231, 1975.
6. Bercof M., Delodie A., Piwnica A., Carpentier A., Dubost Ch. J. Cardiovasc. Surg., 16, 3, 232—240, 1975.
7. Bretshneider H. Verh. dent. ges. Kreislaufforsch., 30, 11, 1964.
8. Brody W., Reitz B., Andrews B., Roberts D. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 70, 6, 1073—1082, 1975.
9. Buckberg T. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 77, 6, 803—815, 1979.
10. Gay W., Ebert P. Surgery, 74, 284—290, 1973.
11. Griep R., Stinson E., Schumway N. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 66, 5, 731—741, 1973.
12. Hearse D., Stewart D., Braimbrige M. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 75, 6, 877—885, 1978.
13. Bleese N., Döring V., Kalmar P., Pokar H. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 75, 3, 405—413, 1978.
14. Kirklin T., Conti V., Blackstone E. New. Engl. J. Med., 19, 301, 135—141, 1979.
15. Lamprecht D., Steiner D. Methods of Enzymology, New-York, 1962, 450—452.
16. McGoon D. J. Thor. a. Cardiovasc. Surg., 70, 6, 1025, 1975.
17. Melrose D., Dreyer B., Benthall H., Baker J. Lancet, 2, 21—22, 1955.
19. Schumway N., Lower R., Strocer C. Surg. Gynecol. Obstr., 6, 109, 1959.

მიოკარდიუმის უსაფრთხო ანოქსიის ხანგრძლივობის ზღვარი კარდიოკლემების პირობებში

ა. მაღალაშენაძე, ვ. ღუბროვსკი, ე. იარლიკოვა, ტ. არტიხინა,  
 რ. გლაგოვოჟინსკაია, ზ. მიაშინა, ე. სოპოლვა, ს. მიხაილოვა,  
 თ. ზაფრინაშვილი

სსრკ მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ა. ბაქულევის სახელობის  
 გულსისხლძარღვთა ქირურგიის ინსტიტუტი, მოსკოვი

რ ე ზ ი უ მ ე

ნაშრომში წარმოდგენილია მიოკარდიუმის დაცვის ორი მეთოდი, კერძოდ, იზოლირებული გარეგანი ჰიპოთერმიის და კომბინირებული ფარმაკოლოგიური და ჰიპოთერმიული კარდიოპლემების შედარებითი ექსპერიმენტული გამოკვლევის შედეგები. კარდიოპლემების კომბინირებული მეთოდი დამუშავდა და გამოიყენება გულზე ოპერაციების დროს სსრკ მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ა. ბაქულევის სახელობის გულსისხლძარღვთა ქირურგიის ინსტიტუტში. რიგი დაავადებების დროს „მშრალ გულზე“ ოპერაციული ჩარევის განხორციელებამ განაპირობა მიოკარდიუმის უსაფრთხო ანოქსიის ზღვრული ვადების დადგენის აუცილებლობა. ცდები ჩატარებულია ძალღებზე ელექტრონული მიკროსკოპიის და ჰისტოქიმიის მეთოდების გამოყენებით, მიოკარდიუმში მაკროერგული ფოსფატების განსაზღვრასთან ერთად.

ცდების შედეგების კომპლექსური შეფასებით დადგინდა, რომ კომბინირებული ფარმაკოლოგიური და ადგილობრივი ჰიპოთერმიული კარდიოპლემების 2—2,5 საათამდე ახანგრძლივებს მიოკარდიუმის ანოქსიის ვადებს, მაშინ როდესაც მარტო ჰიპოთერმიის გამოყენების შემთხვევაში ეს ვადა 1—1,5 საათს არ აღემატება.

# THE TEMPORARY LIMITS OF SAFE MYOCARDIAL ANOXIA IN CARDIOPLEGIA



A. I. MALASHENKOV, V. S. DUBROVSKY, E. I. YARLIKOVA, T. V. ARTIUKHINA,  
R. P. BLAGOVESHCHENSKAYA, G. A. MYAMLINA, E. R. SOBOLEVA,  
S. I. MIKHAILOVA, T. V. GAPRINDASHVILI

A. N. Bakulev Institute of Cardiovascular Surgery of the USSR Academy of Medical  
Sciences, Moscow

## Summary

The results of comparative experimental studies by two methods of myocardium defence, i. e. local external hypothermic cardioplegia and the latter combined with the pharmacological one, are presented. The latter was developed and is used at A. N. Bakulev Institute of Cardiovascular Surgery of the USSR Academy of Medical Sciences. The experiments were carried out using the methods of electron microscopy and histochemistry in comparison with the indices of energetic phosphates.

On the basis of complex appreciation of the two methods of myocardium defence it was established that the method of pharmacological cardioplegia in combination with the local external hypothermic one allows to widen the time limit of myocardial anoxia from 2 to 2,5 h while with the use of the local external hypothermic cardioplegia the time limit attains only 1—1,5 h.

УДК 577.15.049

БИОХИМИЯ

## АКТИВНОСТЬ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ ТРЕНИРОВКИ И ПИТАНИЯ

З. А. Латибашвили, А. И. Пшендин, В. А. Rogozкин

НИИ физкультуры, Тбилиси

НИИ физкультуры, Ленинград

Поступила в редакцию 22.2.1980

На уровне изоферментов лактатдегидрогеназы (ЛДГ) скелетной мышцы (*M. Gastrocnemius*) изучали процесс перекрестной адаптации крыс к разным режимам тренировки и питания.

Показано, что интенсивная систематическая мышечная деятельность в течение 29 дней приводит к достоверному увеличению субъединиц типа «М», которые входят в состав ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub> изоферментов. Прием специальной белковой добавки стимулирует еще большее достоверное увеличение количества субъединиц типа «М» в период отдыха после интенсивной мышечной деятельности тренированных животных.

Длительная же систематическая мышечная деятельность в течение 29 дней приводит к достоверному снижению тотальной активности ЛДГ и увеличению субъединиц типа «Н» в составе изоферментов ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>. Прием специальной белковой добавки стимулирует дальнейшее достоверное увеличение количества субъединиц типа «Н» в период отдыха после длительной мышечной деятельности тренированных животных.

Известно, что лактатдегидрогеназа (К. Ф. 1.1.1.27) состоит из четырех молекул белка, которые представлены двумя субъединицами «М» (*Muscle*) и «Н» (*Heart*), образующими 5 изоформ с разной максимальной ферментативной активностью в зависимости от содержания субстрата: пируват или лактат [3].

При адаптации животных и человека к различной по длительности и интенсивности физической нагрузке показаны и разнонаправленные изменения в активности ЛДГ. Так, при длительной систематической мышечной деятельности (бег на третбане, свободное плавание) отмечено снижение тотальной активности ЛДГ в скелетных мышцах, что связано с уменьшением изоформ ЛДГ, состоящих в основном из субъединиц типа «М» [4, 5]. В то время как систематическая интенсивная мышечная деятельность, например плавание лабораторных животных с дополнительным грузом или тренировочные нагрузки у штангистов, вызывает повышение тотальной активности ЛДГ и увеличивает количество изоформ ЛДГ, состоящих из субъединиц типа «М» [6, 7]. Показано, что спектр изоформ и тотальная активность ЛДГ изменяются также под влиянием разного режима питания и химического состава диеты [8, 9].

В связи с этим в настоящей работе была предпринята попытка выяснить возможные изменения тотальной активности и количественно-



го состава изоформ ЛДГ скелетных мышц крыс при перекрестной адаптации к разным режимам физической деятельности и питания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Эксперимент был поставлен на 110 самцах белых крыс, которые находились на обычной лабораторной диете и имели доступ к пище только в дневное время (с 8 до 19 часов). В опыте, котором моделировали систематическую интенсивную мышечную деятельность, животных в течение 29 дней тренировали плаванием — по 60 с с интервалами отдыха между погружением в воду по 90 с (с дополнительным грузом 9% от веса тела). Количество погружений всегда было на уровне 75—80% от максимально возможного. Тренировки проводились сериями — два раза в день.

В опыте, котором моделировали длительную систематическую мышечную деятельность, животных также 29 дней тренировали плаванием, но время плавания возрастало постепенно с 30 мин в первый день тренировки до 120 мин в последний, 29-й день. Также постепенно увеличивался и дополнительный груз с 2 до 6% веса от тела. Животные во всех экспериментах были разделены на две опытные группы, которые получали орально специальную пищевую добавку, содержащую 500 мг молочного белка. Первая опытная группа получала ежедневно такую добавку за 30 мин до начала второй серии тренировок; вторая опытная группа — через 30 мин после окончания второй тренировки. Контрольная группа получала равный объем физиологического раствора. Животных исследовали в состоянии покоя в начале эксперимента и на 16 и 29-й день адаптации к физической нагрузке, а также через 1 и 4 ч отдыха после второй тренировки.

В день забоя животные не получали специальной пищевой добавки. Содержание молочной кислоты в сыворотке крови определяли по Штрёме [10]. Общую активность ЛДГ в скелетной мышце оценивали по методу Вроблевски [11]. Спектр изоферментов лактатдегидрогеназы в мышце (*M. Gastrocnemius*) анализировали с помощью диск-электрофореза в полиакриламидном геле. Относительный процентный состав «Н» и «М» субъединиц рассчитывали согласно рекомендациям Торлинга и Енсена [12].

Для статистической оценки полученных результатов пользовались *t*-критерием Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование животных на 16 день адаптации к систематической интенсивной мышечной деятельности не выявило достоверных изменений (табл. 1) в изучаемых показателях (при сравнении с началом эксперимента). Достоверное различие — увеличение тотальной активности ЛДГ скелетной мышцы было обнаружено только на 29-й день тренировки в контрольной и 1-й опытной группах. Оно было связано с достоверным повышением количества субъединиц типа «М». Такие изменения характерны при адаптации организма к интенсивной мышечной деятельности, связанной с усилением анаэробной фазы гликолиза [6, 7].

В биохимической литературе, посвященной вопросам адаптации человека и животных к физическим нагрузкам, существует определение «состояние покоя», которое подразумевает, в частности, такой биохимический статус организма, когда процессы восстановления энергетического и пластического обмена после физической деятельности полностью или относительно заканчивались [1].

Время исследования «состояния покоя» — 9—10 часов утра, примерно через сутки после окончания последней тренировки. В этой точке исследования содержание молочной кислоты в крови тренированных животных опытных и контрольных групп не отличалось от такового в начале эксперимента у нетренированных животных (табл. 1).

Таблица 1  
Эффект адаптации крыс к систематической интенсивной мышечной деятельности и разному режиму питания ( $M \pm S$ ,  $n=5$ )

Условия опыта	Группа	Лактат, м% крови	Общая активность ЛДГ, мкМ/мин/г ткани	«Н» субъединицы %	«М» субъединицы, %
Начало эксперимента		$23,20 \pm 3,41$	$0,04 \pm 0,01$	$37 \pm 4$	$63 \pm 4$
16 день адаптации		$27,80 \pm 4,29$	$0,07 \pm 0,02$	$34 \pm 3$	$66 \pm 3$
29 день адаптации	Контрольная	$22,12 \pm 2,19$	$0,08 \pm 0,02^*$	$31 \pm 3^*$	$69 \pm 3^*$
	I	$25,75 \pm 4,00$	$0,09 \pm 0,03^*$	$31 \pm 4^*$	$69 \pm 3^*$
	II	$22,82 \pm 3,11$	$0,09 \pm 0,04$	$31 \pm 3^*$	$69 \pm 3^*$

\* — достоверное отличие от значений в начале эксперимента

S — среднее квадратичное отклонение

Начиная с 16 дня эксперимента, животные находились на разном режиме питания — опытные группы получали белковую добавку до

Таблица 2

Влияние систематической интенсивной мышечной деятельности и разного режима питания на общую активность ЛДГ и качественный состав изоферментов ЛДГ и скелетных мышц (*M. gastrocnemius*) тренированных крыс ( $M \pm S$ ,  $n=5$ )

Условия эксперимента	Группа	Общая активность ЛДГ, мкМ/мин/г ткани	«Н» субъединицы, %	«М» субъединицы, %
Через 1 ч после 2-й нагрузки (1 точка)	Контрольная	$0,09 \pm 0,02$	$31 \pm 2$	$69 \pm 2$
	I	$0,12 \pm 0,03$	$25 \pm 2^{**}$	$75 \pm 2^{**}$
	II	$0,12 \pm 0,03$	$25 \pm 3^{**}$	$75 \pm 3^{**}$
Через 4 ч отдыха (2 точка)	Контрольная	$0,11 \pm 0,03$	$27 \pm 3^*$	$73 \pm 3^*$
	I	$0,12 \pm 0,02$	$24 \pm 4^{**}$	$76 \pm 4^{**}$
	II	$0,10 \pm 0,04$	$26 \pm 2^{**}$	$74 \pm 2^{**}$

\* — достоверное отличие от соответствующей группы I точки

\*\* — достоверное отличие от контроля I точки

и после второй нагрузки. Однако при исследовании животных на 29-й день тренировок в состоянии покоя отличий в изучаемых показателях между опытными группами по сравнению с контрольной группой обнаружено не было (табл. 1). Достоверное увеличение количества субъединиц «М» в опытных группах наблюдали через 1 ч после последней

Таблица 3

Эффект адаптации крыс к длительной систематической мышечной деятельности и разному режиму питания ( $M \pm S$ ,  $n=5$ )

Условия опыта	Группа	Лактат, мг % крови	Общая активность ЛДГ, мкМ/мин/г ткани	«Н» субъединицы, %	«М» субъединицы, %
Начало эксперимента		$18,11 \pm 3,94$	$0,08 \pm 0,01$	$41 \pm 3$	$59 \pm 3$
16 день адаптации		$21,28 \pm 6,48$	$0,06 \pm 0,02$	$46 \pm 3^*$	$54 \pm 3^*$
29 день адаптации	Контрольная	$28,87 \pm 3,5$	$0,04 \pm 0,02^*$	$48 \pm 2^*$	$52 \pm 2^*$
	I	$20,4 \pm 3,81$	$0,05 \pm 0,02^*$	$49 \pm 3^*$	$51 \pm 3^*$
	II	$22,7 \pm 3,52$	$0,04 \pm 0,02^*$	$51 \pm 2^*$	$49 \pm 2^*$

\* — достоверное отличие от значений в начале эксперимента

тренировки. Такое же высокое их содержание отмечалось и через 4 ч отдыха, хотя в это время повысилось содержание «М» субъединиц и в контрольной группе (табл. 2). Наблюдаемые изменения, по-видимому, являются свидетельством перекрестной адаптации на уровне фер-

Таблица 4

Влияние длительной систематической мышечной деятельности и разного режима питания на общую активность ЛДГ и качественный состав спектра изоферментов ЛДГ скелетных мышц (*M. gastrocnemius*) тренированных крыс ( $M \pm S$ ,  $n=5$ )

Условия эксперимента	Группа	Общая активность ЛДГ мкМ/мин/г ткани	«Н» субъединицы, %	«М» субъединицы, %
1 ч после 2 нагрузки (1 точка)	Контрольная	$0,06 \pm 0,02$	$47 \pm 2$	$53 \pm 2$
	I	$0,07 \pm 0,02$	$48 \pm 3$	$52 \pm 3$
	II	$0,05 \pm 0,02$	$52 \pm 2^x$	$48 \pm 3^x$
Через 4 ч отдыха (2 точка)	Контрольная	$0,03 \pm 0,01^x$	$48 \pm 3$	$52 \pm 3$
	I	$0,04 \pm 0,02^{xx}$	$52 \pm 2^{ox}$	$48 \pm 2^{ox}$
	II	$0,06 \pm 0,02^x$	$51 \pm 3^o$	$49 \pm 3^{ox}$

<sup>x</sup> — достоверное отличие от контроля в пределах экспериментальной точки

<sup>xx</sup> — достоверное отличие от соответствующей группы 1 точки

<sup>ox</sup> — достоверное отличие от контроля 1 точки

ментативного аппарата скелетных мышц к интенсивной систематической мышечной деятельности и определенному режиму питания.

При адаптации животных к длительной систематической мышечной деятельности на 16-й день исследования уже было отмечено достоверное увеличение активности «Н» субъединиц. При этом тотальная активность ЛДГ снизилась ( $P > 0,05$ )  $t = 2,0$  (табл. 3).

На 29-й день исследования в состоянии покоя адаптационные изменения в анализируемой мышце проявлялись отчетливо и были связаны с достоверным различием во всех опытных группах и в контроле всех показателей (табл. 3).

Наиболее интересные данные получены при изучении животных в период отдыха после физических нагрузок (табл. 4). Так, для 2-й опытной группы через 1 ч отдыха показано достоверное увеличение активности субъединицы «Н», не связанное с изменениями в тотальной активности ЛДГ. В дальнейшем, через 4 ч отдыха, тотальная активность ЛДГ в скелетной мышце достоверно снизилась в контрольной и первой опытной группах. К этому времени содержание субъединиц типа «Н» было достоверно большим в опытных группах, чем в контроле. Различий между опытными группами через 4 ч отдыха не обнаружено. Результаты эксперимента указывают на то, что дополнительное введение животным белковой добавки вызывает в период отдыха после интенсивной мышечной деятельности увеличение содержания субъединиц типа «М», которые входят, в основном, в состав ЛДГ<sub>4</sub> и ЛДГ<sub>5</sub> изоферментов лактатдегидрогеназы. После длительной систематической мышечной деятельности белковая добавка вызывает увеличение содержания субъединиц типа «Н» (в составе ЛДГ<sub>1</sub> и ЛДГ<sub>2</sub>) и связанное с этим снижение тотальной активности ЛДГ скелетных мышц.

Наличие сходных черт биохимической адаптации к систематической мышечной деятельности и к режиму питания было описано ранее и касалось молекулярных процессов биосинтеза белка в скелетных мышцах [2]. В настоящей работе впервые показана однонаправленность биохимической адаптации на уровне множественных форм фермента гликолиза — лактатдегидрогеназы скелетных мышц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пшендин А. И. Автореф. канд. дисс., Л., 1977.
2. Яковлев Н. И. Биохимия спорта, «Физкультура и спорт», М., 1974.
3. Dawson D. M., Goodfriend T. L., Kaplan N. O. Science, 43, 929—933, 1964.
4. Baldwin K. M., Winder W. W., Terjung R. L., Holloszy J. O. Am. J. Physiol., 225, 962—966, 1973.
5. Jora I. W., Oscar L. B., Penney D. G. Biochem. Biophys. Res. Commun., 61, 4, 1387—1393, 1974.
6. Karlsson J., Sjodin B., Thortenssen A., Hulten B., Frith K. Acta Physiol. Scand., 93, 150—156, 1975.
7. Wojciechowska F., Karon H. Acta Physiol. Pol., 27, 6, 533—537, 1976.
8. Marshall M. Metabolism, 25, 2, 169—178, 1976.
9. Metwalli O. Z. Ernährungswiss, 16, 4, 231—234, 1977.
10. Strom G. Acta Physiol. Scand., 17, 440, 1949.
11. Wroblewski F., La Due J. S. Proc. Exp. Biol. Med., 90, 210—213, 1955.
12. Thorling E. B., Lensen K. Acta Path. Microb. Scand., 66, 426—436, 1966.



ჩონჩხის კუნთებში ლაქტატდეჰიდროგენაზის აქტივობა  
სხვადასხვა რეჟიმით ვრთენისა და კვების დროს

ზ. ლათიბაშვილი, ა. პშენდინი, ვ. როგოჟკინი

საქართველოს ფიზიკური კულტურის სამეცნიერო კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი  
რ ე ზ ი უ მ ე

ვირთაგვებში ჩონჩხის კუნთის (*M. Gastrocnemius*) ლაქტატდეჰიდროგენაზის იზოფერმენტების დონეზე შესწავლილ იქნა სხვადასხვა რეჟიმით ვრთენისა და კვების ჯვარედინი პროცესისადმი ადაპტაცია.

გამორკვა, რომ 29 დღის განმავლობაში სისტემატური ინტენსიური კუნთოვანი მუშაობა იწვევს „M“ ტიპის (შედის  $LDH_4$  და  $LDH_5$  იზოფერმენტულ ფრაქციებში) სუბერთეულის რაოდენობის სარწმუნოდ ზრდას. სპეციალური ცილოვანი საკვების მიღებით, გაწვრთნილ ცხოველებში, „M“ ტიპის სუბერთეული კიდევ უფრო იმატებს ინტენსიური კუნთოვანი მოქმედების შემდეგ, დასვენების პერიოდში.

29 დღის განმავლობაში ხანგრძლივი სისტემატური კუნთოვანი მუშაობა იწვევს  $LDH$ -ს ტოტალური აქტივობის სარწმუნოდ დაქვეითებას და  $LDH_1$ ,  $LDH_2$  იზოფერმენტულ ფრაქციაში შემავალი „H“ ტიპის სუბერთეულის მატებას. სპეციალური ცილოვანი საკვების მიღებით იმატებს „H“ ტიპის სუბერთეულის რაოდენობა გაწვრთნილ ცხოველებში, ხანგრძლივი კუნთოვანი მუშაობის შემდეგ, დასვენების პერიოდში.

## THE ACTIVITY OF DEHYDROGENASE OF RAT SKELETAL MUSCLE UNDER DIFFERENT CONDITIONS OF TRAINING AND FEEDING

Z. A. LATIBASHVILI, A. I. PSHELDIN, V. A. ROGOZKIN

Georgian Research Institute of Physical Culture, Tbilisi, USSR

### S u m m a r y

The process of cross-adaptation of rats to the different regime of training and feeding was studied at the level of lactate dehydrogenase isoenzymes in skeletal muscle (*M. Gastrocnemius*).

Intensive systematic muscle activity for 29 days was shown to increase the amount of „M“ subunits in  $LDH_4$  and  $LDH_5$  isoenzyme fractions.

The application of special food protein supplement stimulated the increase of the amount of „M“ subunits during the rest period after intensive muscle activity of trained animals.

After a long systematic muscle activity during 29 days a significant decrease of total LDH activity and the increase of the amount of „H“ subunits in  $LDH_1$  and  $LDH_2$  isoenzyme fractions were found.

The application of food protein supplement stimulated further increase of „H“ subunit content during the rest period after a long muscle activity of the trained animals.



УДК 03.00.04

БИОХИМИЯ

**ЭФФЕКТ ДДТ НА СОСТОЯНИЕ РАСТВОРИМЫХ БЕЛКОВ  
СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ**

**Р. И. Мархваидзе**

*Телавский государственный педагогический институт им. Я. Гогбашвили  
Восточно-Сибирский технологический институт, Улан-Удэ*

Поступила в редакцию 26.6.1980.

Проведен сравнительный электрофоретический и иммуноэлектрофоретический анализ растворимых белков скелетных мышц крыс, хронически получавших микроколичества инсектицида ДДТ, и нормальных животных. Были использованы метод диск-электрофореза в ПААГ и иммуно-диск-электрофорез. Установлены дифференцированные по месяцам и препаратам количественные сдвиги в белковом спектре скелетных мышц подопытных животных. Показано, что при хроническом отравлении микроколичествами препаратов ДДТ в растворимых белках мышц появляются аномальные антигены, содержащие в качестве гаптена ДДТ или его производные.

Из отечественной и зарубежной литературы известно, что ДДТ, хронически поступая в организм человека и животных, обнаруживается практически во всех органах и тканях [7, 12, 13]. Скелетные мышцы в системе органов и тканей занимают одно из первых мест по поражаемости этим пестицидом [12, 15].

В наших предварительных исследованиях установлено высокое содержание остатков ДДТ в скелетных мышцах крыс, хронически получавших микроколичества его препаратов, а также в мясе и мясных продуктах [4, 10]. Перед нами была поставлена задача изучить влияние поступления яда в мышечную ткань на количественное распределение и качественное состояние растворимых белков. Выяснение этого вопроса дало бы возможность изучить механизм токсического действия пестицидов.

**МЕТОДИКА**

В опытах продолжительностью 6 месяцев использовали белых беспородных крыс-самцов (480 голов с исходным весом 100—110 г) и 7 кроликов породы шиншилла. Исследования проводились на трех группах животных, первая из которых была контрольная. Вторая группа получала чистый препарат ДДТ, а третья — 10-процентный дуст ДДТ. Препараты вводили животным перорально ежедневно с помощью гибкого катетера из расчета 8 мг активноедействующего начала на 1 кг живого веса.

Опыт делился на 30, 60, 120, 150 и 180-дневные затравочные периоды, после каждого из которых животных убивали декапитацией в количестве 20—30 голов на группу.

Растворимые белки из навески скелетных мышц извлекали 0,15 М NaCl. Содержание белка в отцентрифугированных экстрактах состав-

ляло 5—6 г%. Все процедуры, связанные с выделением белков, проводили при низкой температуре.

Для изучения количественных изменений в мышечных белках применяли метод диск-электрофореза в ПААГ. Аналитический диск-электрофорез проводили по Г. Мауреру в первой системе геля [6] с некоторыми модификациями в аппарате собственной конструкции [5]. Для количественной оценки белковых зон использовали микрофотометр МФ-4. Цифровые данные обрабатывали статистически на ЭВМ «Наир» [8].

Кролики в опытах использовались для получения гипериммунной сыворотки. Для этого они иммунизировались гетерологическим азопротенином ДДТ-белок [3] по известной схеме [11]. Качественный иммунологический анализ белков мышц проводили методом иммунодиск-электрофореза с диффузией в агаре [14].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рис. 1, общий электрофоретический спектр растворимых белков скелетных мышц крыс при распределении в ПААГ методом диск-электрофореза насчитывает до 22 фракций. Количество полос на электрофореграммах несколько варьировало и в связи с этим все фракции объединили в 14 воспроизводимых зон.

В табл. 1 представлены результаты исследований количественных соотношений растворимых белков мышц крыс, хронически получавших препараты ДДТ.

Из сопоставления данных следует, что для подопытных и нормальных крыс в белковом составе мышц с первого же месяца опыта отмечаются заметные изменения. При введении животным чистого ДДТ статистически достоверно изменяются в сторону снижения V и X зоны и увеличивается VI зона. Комерческий препарат вызывает такие же изменения (здесь и далее имеются в виду только статистически достоверные изменения). Соответственно уровень белков в зонах V и X снижен, а в VI зоне увеличен по сравнению с контрольной группой.

Второй месяц характеризуется снижением содержания V зоны и повышением XIV зоны белков в обеих опытных группах. Кроме того, введение комерческого препарата ДДТ вызывает повышение VIII и IX зон и снижение XI зон.

После 90 дней опыта во второй и третьей группе отмечено снижение IX и увеличение XII зон. В белках мышц животных второй группы при этом снижено еще содержание VII зоны, а в третьей группе — IV. На четвертый месяц в обеих группах наблюдалось снижение уровня IX и увеличение XIV зон. В этот же срок в третьей группе происходит увеличение V, VIII и XIII зон и снижение VI.

На пятый месяц при введении как чистого, так и комерческого ДДТ

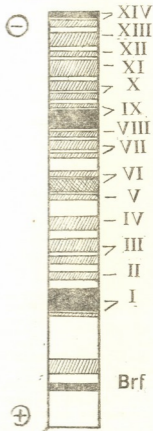


Рис. 1. Схема диск-электрофореграммы белков скелетных мышц крыс

происходит увеличение мышечных белков в III, IV, VII и XIV зонах. Кроме того, в третьей группе происходит еще увеличение X зоны белков.

Таблица

Картина статистически достоверных изменений количественных соотношений электрофоретических зон белков скелетных мышц крыс при хроническом отравлении малыми дозами чистого (2-я группа животных) и коммерческого (3-я группа) препаратов ДДТ

Зоны белков	Rf белковых зон (усредненные данные)	Сроки опыта (в днях)											
		2-я группа						3-я группа					
		30	60	90	120	150	180	30	60	90	120	150	180
I	0,87												
II	0,74												
III	0,67					+							+
IV	0,60					+				-		+	+
V	0,54	-	-					-	-		+		
VI	0,50	+						+			-		
VII	0,42			-		+	+					+	
VIII	0,38								+		+		
IX	0,35			-	-				+	-	-		
X	0,26	-						-				+	
XI	0,19								-				
XII	0,14			+			-			+			-
XIII	0,04										+		
XIV	0,02		+		+	+	+	+		+	+	+	+

Примечание: знак «+» — увеличение, знак «-» — уменьшение

Шестой месяц характеризуется снижением уровня XII и повышением VII и XIV зон во второй группе и снижением XII и повышением IV и XIV зон в третьей.

При анализе полученных количественных данных возник вопрос: происходят ли в процессе хронического отравления животных микроколичествами пестицида нарушения в антигенной структуре белков скелетных мышц? В экспериментальных исследованиях, ранее проведенных нами, была определена возможность образования *in vitro* ДДТ белкового конъюгата [3]. Используя комплекс ДДТ — белок в качестве искусственного антигена, мы стремились получить антитела, с помощью которых стала бы возможной регистрация в образцах наличия специфичных антигенов. Были предприняты исследования на ан-

тигенные изменения образцов растворимых белков мышц крыс, получавших препараты ДДТ в течение 120 дней. Результаты испытаний кроличьих иммуносывороток методом встречной диффузии в агаре по Оухтерлони показали наличие антител, специфически направленных против комплекса ДДТ — белок [1].

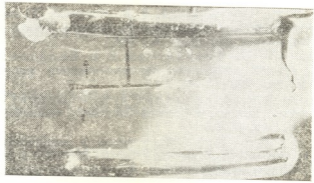


Рис. 2. Иммуно-диск-электрофорез растворимых белков скелетных мышц крыс, хронически получавших микроколичества ДДТ. Стрелкой обозначена полоса преципитации

При постановке опытов иммуно-диск-электрофореза в качестве контроля были использованы экстракты мышечной ткани интактных крыс, а также искусственный комплекс ДДТ—белок. Перед опытом из кроличьей иммуносыворотки (путем истощения белками тканей и сыворотки нормальных животных) удаляли антитела сывороточных и тканевых белков.

Результаты проведенного иммуно-диск-электрофореза (рис. 2) указывают на присутствие в растворимых белках ткани скелетных мышц животных, хронически получавших как чистый, так и коммерческий ДДТ, антигенов, содержащих в качестве гаптена ДДТ.

При сопоставлении результатов электрофоретических и иммуно-электрофоретических исследований становится очевидным, что антигенное изменение сопровождается количественным увеличением соответствующей зоны белков. Такое же явление наблюдается при экспериментальном канцерогенезе, когда фракции белков, участвующие в связывании канцерогена, увеличены по сравнению с нормой [2, 9, 22, 16].

Таким образом, методом диск-электрофореза в ПААГ мы установили изменения количественных соотношений белковых зон растворимых белков скелетных мышц крыс при отравлении микроколичествами ДДТ. Отмеченный волнообразный характер сдвигов обусловлен, по-видимому, подключением в динамике все новых и новых процессов, нарушение которых по-своему отражается на состоянии белков. В то же время, различие в степени и месте изменений белковых зон во второй и третьей опытных группах связано с наличием в дусте ДДТ примесей. Поэтому, на наш взгляд, в определенной степени дифференцированные по препаратам изменения белковой картины скелетных мышц являются закономерными, следовательно, не должны нивелироваться.

Результаты наших исследований показывают, что при хроническом действии ДДТ в тканевых белках происходит не только качест-

ვენные изменения, но образуются и аномальные антигены, которые могут регистрироваться при помощи иммуносывороток против искусственных антигенных пестицид-белковых комплексов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будаева Р. А., Сперанский В. В. Материалы XI научной конференции Восточно-Сибирского технологического института, Улан-Удэ, 1973, 62—65.
2. Дэй Д. Иммунохимия рака, «Мир», М., 1966.
3. Мархваидзе Р. И., Сперанский В. В., Балдаева З. Ф. Материалы XI научной конференции Восточно-Сибирского технологического института, Улан-Удэ, 1973, 84—87.
4. Мархваидзе Р. И., Сперанский В. В., Балдаева З. Ф. Материалы XI научной конференции Восточно-Сибирского технологического института, Улан-Удэ, 1973, 87—89.
5. Мархваидзе Р. И. В сб.: Биохимические и технологические процессы в пищевой промышленности, Улан-Удэ, 1974, 14—16.
6. Маурер Г. Диск-электрофорез, «Мир», М., 1971.
7. Медведь Л. И., Фудель-Осипова С. И., Хайкина Б. И., Ковтун С. Д., Кузьминская У. А., Луканева А. М., Петровская О. М., Родионов Г. А., Семенчева Э. М., Васьковская Л. Ф., Иванова С. И., Комарова Л. И., Павлова И. И. Вопросы гигиены и токсикологии пестицидов (Труды научной сессии АН СССР), М., 1970, 75—79.
8. Ойвин И. А. Труды Сталинабадского мединститута, Сталинабад, 1959, 140—161.
9. Потапенкова Л. С. Вопр. онкологии, XVII, 9, 65—70, 1971.
10. Сперанский В. В. В сб.: Биохимические и технологические процессы в пищевой промышленности, Улан-Удэ, 1974, 9—11.
11. Хунданова Л. Л. Иммунология экспериментального гепатоканцерогенеза, Автореф. докт. дисс., Л., 1970.
12. Lang E. P., Kunze F. M., Prickett C. S. Archives of Industr. Hyg. Occupat. Med., 3, 245—250, 1951.
13. Mattson A. M., Spillens I. F., Bakerk C., Pearce G. W. Analyt. Chem., 25, 7, 1065—1070, 1953.
14. Riley R. F., Coleman M. K., Hokama Y. Clin. Chim. Acta, 11, 530—534, 1965.
15. Seidler H., Hartig H., Kujama M., Engst R. Natrung, 14, 1, 39—44, 1970.
16. Sorof S., Young E. M., Knospe D. E. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 2, 257—260, 1957.

დღტ-ს გავლენა ჩონჩხის კუნთების ხსნად ცილებზე

რ. მარხვაიძე

თელავის ი. ვოგებაშვილის სახელობის სახელმწიფო პედაგოგიური ინსტიტუტი, აღმოსავლეთ ციმბირის ტექნოლოგიური ინსტიტუტი, ულან-უდე

რეზიუმე

ჩატარებულ იქნა ვირთაგვების ჩონჩხის კუნთების ხსნადი ცილების ელექტროფორეზული და იმუნოელექტროფორეზული ანალიზი, ცხოველებზე ინსექტიციდ დღტ-ს ქრონიკულად მოქმედების შემდეგ. გამოყენებული იყო მეთოდები: დისკ-ელექტროფორეზი პოლიაკრილამიდის გელში და იმუნოდისკ-ელექტროფორეზი.

იმის მიხედვით, თუ რამდენ დღესა და რა დოზებით შეგვეყვავდა ცხოველის ორგანიზმში დღტ, კუნთის ცილებში დადგენილ იქნა დიფერენცირებული რაოდენობრივი ცვლილებები. გამოირკვა, რომ თუ ვირთაგვებს ქრონიკულად მოეწამლავთ დღტ-ს მიკროდოზებით, ჩონჩხის კუნთის ცილებში გაჩნდება ანომალური ანტიგენები, რომლებიც შეიცავენ ან დღტ-ს ან მის მეტაბოლიტებს.

## EFFECTS OF DDT ON SOLUBLE PROTEINS OF SKELETAL MUSCLES

R. I. MARKHVAIDZE

J. Gogebashvili Pedagogical Institute, Telavi,  
East-Siberian Technological Institute, Ulan-Ude, USSR

### S u m m a r y

Following a chronical administration of a small quantity of insecticide DDT a comparative electrophoretic and immunophoretic analysis of proteins of the rat skeletal muscles was carried out. The methods of disk-electrophoresis in polyacrylamide gel and immuno-disk-electrophoresis were used.

Month differentiated shifts in the protein spectrum of skeletal muscles of the experimental animals were established.

It is shown that in case of the chronic poisoning with DDT in micro-quantities the anomalous antigenes, containing DDT or its derivatives, such as haptene, appear in soluble muscle proteins.

УДК 561.551.782.13

## СОПОСТАВЛЕНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ САРМАТСКИХ ФЛОР ЗАПАДНОЙ И ВОСТОЧНОЙ ГРУЗИИ

Л. Т. Челидзе

Институт палеобиологии им. Л. Ш. Давиташвили АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 10.12.1979

Дана экологическая характеристика ниже- и среднесарматских флор Восточной и Западной Грузии. Намечены различные пути дальнейшего развития флор этих двух областей, постепенное и значительное увеличение роли элементов субсерофильных лесных флор в плиocene Восточной Грузии, при незначительном их участии в Западной Грузии того же времени.

За последние годы в Грузии изучены преимущественно ниже- и среднесарматские растительные комплексы [3, 9, 10]. Новые материалы позволяют более полно осветить ход развития флоры сарматского времени.

Сарматские флоры известны по всей Грузии.

В Западной Грузии, по сравнению с другими районами, они представлены богаче [3, 8]. Здесь, наряду с обычными для сарматских флор растениями, встречается много древних и редких родов и видов.

Всего из сарматских отложений Западной Грузии известно около 165 видов ископаемых растений, определенных по отпечаткам листьев и хвоя.

Распределение видов ниже- и среднесарматской флоры Западной Грузии по экологическим группам дает интересные показатели (табл. 1).

Таблица 1  
Распределение видов сарматской флоры Западной Грузии  
по экологическим группам

Элементы влажносубтропических лесных флор (42,4%)  
Деревья и кустарники (вечнозеленые)

*Cathaya abchasica* Sveshn.  
*C. europaea* Sveshn.  
*Colchidia angustissima* Kol. et  
Schak.  
*C. longicellulata* Kol. et Schak.  
*C. ambigua* Kol.  
*Hellia salicornioides* Ung.  
*Libocedrus pliocenica* Kink.  
*Myrica sismondiae* Mesch.  
*Myrica* sp.

*Castanopsis abchasica* Kol.  
*C. elisabethae* Kol.  
*Quercus guriaca* Usn.  
*Magnolia diana* Ung.  
*Cryptocarya abchasica* Schakryl.  
*Daphnogene abchasica* Scakryl.  
*D. cinnamomifolia* Ung.  
*Daphnogene* sp.  
*Laurus primigenia* Ung.  
*L. lalages* Ung.



*L. pliocenica* (Sap. et Mar.) Kol.  
*Laurophyllum princeps* (Heer) Kr. et Wld.  
*Laurophyllum* *indet.* 1  
*Laurophyllum* *indet.* 2  
*Laurophyllum* *indet.* 3  
*Laurus* sp.  
*Cinnamomum cinnamomeum* (Rossm.) Hol.  
*C. lanceolatum* (Ung.) Heer  
*C. polymorphum* Heer  
*C. rosmaessleri* Heer  
*C. scheuchzeri* Heer  
*C. subrotundum* Heer  
*Litsea barmyschensis* Schakryl  
*Ocotea curviparia* Kol. et Schak.  
*O. givulescu* Kol. et Schakryl.  
*Persea pliocenica* (Laur.) Kol.  
*P. schakrylii* Kol.  
*P. sarmatica* Schakryl

*Caesalpinites schaparenkoi* Kol.  
*Dalbergia bella* Heer  
*Pithecolobiophyllum sarmaticum*  
*Celastrus barmyschensis* Kol.  
*Ventilago* sp.  
*Melastomites* sp.  
*Dendropanax* sp. 1  
*Dendropanax* sp. 2  
*Schefflera integrifolia* Kol.  
*S. sarmatica* Kol.  
*Mastixia microphylla* Kol.  
*Arbutus guriensis* Usn.  
*Leucothae protogaea* (Ung.) Schimp.  
*Myrsine rodobojana* Ung.  
*Rapanea kubenensis* Pashkov.  
*Symplocos bzybica* Kol.  
*S. palaeotheifolia* Kol.  
*S. simile* Kol.  
*Apocynophyllum* sp.  
*Apocynophyllum wrightianum* Kol.

Лианы (вечнозеленые)

*Smilax protolancaefolia* Kol.  
*Dalbergia derrisaecarpa* Kol.

*Dalbergia sarmatica* Kol.  
*Hedera* sp.

Папоротники

*Polypodium* sp.  
*Adiantum* sp.  
*Lastrea fischeri* Heer.

*Lastrea* sp.  
*Woodwardia roessneriana* (Ung.) Heer  
*Filices* *indet.* (Osmunda или Aspidium)

Водные растения

*Nymphaea polyrhiza* Sap.

Элементы влажно-теплоумеренных лесных флор (41,8%)

Деревья и кустарники

Вечнозеленые

*Abies* sp. (cf. *A. firma* S. et Z.)  
*Pinus irina* Kol. et Schakryl.  
*Pinus* sp. 3  
*Thuja barmyschensis* Kol. et Schakryl.  
*Glyptostrobus ungeri* Heer  
*Taxodium distichum miocenicum* Heer  
*T. dubium* (Sternb.) Heer  
*Sequoja corniculata* Kol. et Schak.

*S. Langsdorfii* (Brong.) Heer.  
*Cryptomeria japonica* Sveshn.  
*Myrica lignitum* (Ung.) Sap.  
*Buxus sempervirens* Engelh. et Kink.  
*Daphne minima* Kol.  
*Rhododendron* sp.  
*Vaccinium protoarctostaphyllos* Kol.  
*Pinus pithyusa* Strannw.



Листопадные

<i>Quercus pseudorobur</i> Kov.		<i>Cassiophyllum magnum</i> Kol.
<i>Q. lonchitis</i> Ung.		<i>C. phaseolites</i> (Ung.) Kr.
<i>Q. mediterranea</i> Ung.		<i>Sophora miojaponica</i> Hu et Chaney
<i>Celtis magnifica</i> Kol.		<i>Leguminosites</i> sp.
<i>Berberis</i> sp.		<i>Thelycrania sanguinea</i> (L.) Fourr.
<i>Cassiophyllum berenices</i> (Ung.) Kr.		

Лианы (вечнозеленые)

*Smilax aspera* L.

Элементы умеренных лесных флор (7,3%)

Деревья и кустарники

Вечнозеленые

<i>Pinus</i> sp. 1		<i>Pinus</i> sp. 2
--------------------	--	--------------------

Листопадные

<i>Salix</i> sp.		<i>Fagus orientalis</i> Lipsk.
<i>Quercus</i> sp. (Sec. Cerris)		<i>Fagus</i> sp.
<i>Quercus pseudocastanea</i> Goebb.		<i>Malus</i> sp.
<i>Fagus attenuata</i> Goebb.		<i>Acer trilobatum</i> A. Br.

Водно-болотные растения

<i>Phragmites oeningensis</i> A. Br.		<i>Typha latissima</i> A. Br.
--------------------------------------	--	-------------------------------

Подавляющее большинство видов флоры — вечнозеленые растения влажнотропического климата (42,4%), но довольно много представителей влажнотеплоумеренных лесных флор (41,8%). Роль субксерофильного (8,5%) и умеренного (7,3%) элементов незначительна.

Несмотря на то, что по верхнесарматским флорам Западной Грузии нет данных, исключительно богатый и разнообразный состав плиоценовых флор и незначительная роль субксерофильного элемента, едва достигавшего 10—11% в мюотисе и понте, позволяет предполагать наличие влажного субтропического климата и в верхнем сармате указанной территории [1, 4, 6, 7, 11].

По-видимому, в Западной Грузии теплый климатический режим и избыток влаги на всем протяжении верхнего миоцена и плиоцена способствовали сохранению не только большинства влажнотропических, но и более древних и редких видов флоры.

Что касается нижне- и среднесарматских флор Восточной Грузии, то к настоящему времени они обогатились значительным количеством ископаемых форм, достигая 113 видов [9, 10].



Распределение видов сарматской флоры Восточной Грузии по экологическим группам

Элементы влажносубтропических лесных флор (36,3%)  
Деревья и кустарники (вечнозеленые)

<i>Libocedrus salicornioides</i> (Ung.) Heer	<i>C. polymorphum</i> Heer
<i>Palmophyllum</i> sp.	<i>Cinnamomum subrotundum</i> Heer
<i>Myrica deperdita</i> Ung.	<i>Cinnamomum</i> sp.
<i>M. salicina</i> Ung.	<i>Oreodaphne</i> sp. (cf. <i>O. rhombifolia</i> Kol.)
<i>Castanopsis</i> sp. 1 (cf. <i>C. echidnocarpa</i> A. DC)	<i>Persea princeps</i> Heer
<i>Castanopsis</i> sp. 2	<i>Ilex falsani</i> Sap. et Mar.
<i>Coculus</i> sp.	<i>Pimelia crassipes</i> Heer
<i>Magnolia attenuata</i> Web.	<i>Leucothae protogaea</i> (Ung.) Schis.
<i>M. diana</i> Ung.	<i>Symplocos</i> sp.
<i>Magnolia dsundzeana</i> (Palib.) Takht.	<i>Apocynophyllum ibericum</i> Palib.
<i>Laurus primigenia</i> Ung.	<i>A. linearifolium</i> Kol.
<i>Laurus</i> sp.	<i>Apocynaceae</i> gen. et sp. indef.
<i>Cinnamomum lanceolatum</i> (Ung.) Heer	<i>Apocynophyllum</i> sp. 1
<i>C. rossmaessleri</i> Heer	<i>Apocynophyllum</i> p. 2
<i>C. scheuchzeri</i> Heer	

Листопадные

<i>Quercus neriifolia</i> A. Br.	<i>Leguminosae</i> gen. et sp. indef. 1
<i>Sapindus ungeri</i> Ett.	<i>Leguminosae</i> gen. et sp. indef. 2
<i>S. undulatus</i> Heer	<i>Phyllites</i> indef. 1 (cf. <i>Leguminosae</i> )

Папоротники

- Adiantum reniforme* L.
- Adiantum* sp.
- Osmunda* sp.

Водоросли

- Cystoseira partschii* Sternb.
- Algae* indef.

Элементы влажно-теплоумеренных лесных флор (28,3%)  
Деревья и кустарники

Вечнозеленые

<i>Glyptostrobus ungeri</i> Heer	<i>Quercus</i> sp. 3
<i>Myrica lignitum</i> Ung.	<i>Litsea magnifica</i> Sap.

Листопадные

<i>Salix varians</i> A. Br.	<i>Carya bilitica</i> Ung.
<i>Salix integra</i> Goepf.	<i>Pterocarya castaneaefolia</i> (Goepf.) Schlecht.
<i>Salix media</i> A. Br.	<i>Alnus subcordata</i> C. A. M.
<i>Populus balsamoides</i> Goepf.	<i>Carpinus grandis</i> Ung.
<i>P. latior</i> A. Br.	



<i>Castanea atavia</i> Ung.	<i>P. lineariloba</i> Kol.
<i>Quercus deuterogona</i> Ung.	<i>Platanus</i> sp.
<i>Quercus</i> sp. 1	<i>Frangula</i> sp.
<i>Quercus</i> sp. 2	<i>Bercheimia multinervis</i> A. Br.
<i>Ulmus carpinoïdes</i> Goeppl.	<i>Rhamnus</i> sp. (cf. <i>Rh. Wincgradovii</i> )
<i>U. longifolia</i> Ung.	<i>Dicspyros anceps</i>
<i>Zelkova ungeri</i> (Kov.) Ett.	<i>D. blachysepala</i>
<i>Zelkova carpinifolia</i> (Pall.) Dipp.	<i>Dicspyros</i> sp. 1 (cf. <i>D. brachysepala</i> )
<i>Platanus aceroides</i> Goeppl.	<i>Diospyros</i> sp. 2

Лианы (листопадные)

*Periploca* sp.

Травы двудольные

*Aristolochia* sp.

Элементы субксерофильных субтропических и теплоумеренных лесных флор (22,1%)

Деревья и кустарники

Вечнозеленые

<i>Myrica banksiaefolia</i> Ung.	<i>Caesalpinia europaea</i> Ung.
<i>Myrica hakeaefolia</i> Ung.	<i>Myrtus</i> sp. 1
<i>M. laevigata</i> (Heer) Sap.	<i>Myrtus</i> sp. 2
<i>Myrica</i> sp. 1 (cf. <i>M. acuminata</i> Ung.)	<i>Myrtus</i> sp. 3
<i>Myrica</i> sp. 2	<i>Ligustrum</i> sp. (cf. <i>L. vulgare</i> L.)
<i>Quercus lonchitis</i> Ung.	<i>Phyllites</i> <i>indet.</i> 1
<i>Q. mediterranea</i> Ung.	<i>Phyllites</i> <i>indet.</i> 2

Листопадные

<i>Cassia ambigua</i> Ung.	<i>Robinia regeli</i> Heer
<i>C. berenices</i> Ung.	<i>Sophora europaea</i> Ung.
<i>C. lignitum</i> Ung.	<i>Pistacia</i> sp. (cf. <i>P. miccenica</i> Sap.)
<i>C. phaseolites</i> Ung.	<i>Zizyphus</i> sp.
<i>Cassia</i> sp.	<i>Thelycrania</i> ( <i>Cornus</i> ) <i>sanguinea</i> (L.)
<i>Gleditchia allemanica</i> Heer	Fourg.
<i>Podogonium knorrii</i> Heer	

Элементы умеренных лесных флор (13,3%)

Деревья и кустарники

Вечнозеленые

<i>Pinus rjabini</i> Palib.	<i>Pinus</i> sp. 3
<i>Pinus</i> sp. 1	<i>Picea micorientalis</i> Usn.
<i>Pinus</i> sp. 2	

Листопадные

<i>Salix</i> sp.		<i>Fagus orientalis</i> Lipsk.
<i>Populus</i> sp.		<i>Fagus</i> sp.
<i>Alnus</i> sp.		<i>Pyrus theobroma</i> Ung.
<i>Quercus pseudocastanea</i> Goerr.		<i>Acer trilobatum</i> A. Br.

Водно-болотные растения

<i>Phragmites oeningensis</i> A. Br.		<i>Typha latissima</i> A. Br.
--------------------------------------	--	-------------------------------

В ниже- и среднесарматской флоре Восточной Грузии [5, 8, 9, 10] доминируют вечнозеленые формы субтропического климата, богато представленные как субсерофильными (22,1%), так и влаголюбивыми лесными породами (36,3%). Довольно многочисленна группа влажно-теплоумеренного элемента (28,3%), при незначительном участии видов умеренного климата (13,3%).

Небезынтересно проследить дальнейший путь развития сарматской флоры Восточной Грузии.

Таблица 3

Сопоставление экологических элементов верхнемиоценовых и плиоценовых флор Западной и Восточной Грузии

Группа экологических элементов	Сармат		Плиоцен	
	Вост. Грузия	Зап. Грузия	Средний плиоцен Вост. Грузия	Мэотис-понт Зап. Грузия
Влажnosубтропических лесных флор	36,3%	42,4%	3%	26,5%—30%
Влажно-теплоумеренных лесных флор	28,3%	41,8%	50%*	44%—53%
Субсерофильных лесных флор	22,1%	8,5%	41%	11,5%—10%
Умеренных лесных флор	13,4%	7,3%	6%	18%—7%

\* Элементы влажно-теплоумеренных лесных флор представлены видами галерейных лесов, мало зависящих от общих климатических условий

К сожалению, по Восточной Грузии все еще нет палеоботанических данных с верхнего сармата до среднего плиоцена. Среднеплиоценовая же флора Восточной Грузии характеризуется небольшим участием вечнозеленого элемента субтропического климата (3%) и абсолютным доминированием теплоумеренного элемента, представленного типичными субсерофильными формами средиземноморской области (41%) и мезофильными породами (50%), преимущественно галерейных лесов, обеспеченных влагой речных артерий и мало зависящих от общих климатических условий, господствующих на данной территории [2].

Таким образом, после среднего сармата на территории Восточной Грузии предполагается постепенное изменение климатических условий в сторону некоторого похолодания и повышения сухости. Этот процесс, по-видимому, протекал параллельно с усилением в верхнем сармате



орогенетических движений, регрессией моря и увеличением площади торалей.

С ухудшением климатических условий происходят изменения и в растительном покрове рассматриваемого района. Наблюдается постепенное разрежение лесов, сильное редуцирование группы субтропического элемента (от 58% — до 3%) и абсолютное господство листопадных теплоумеренных форм. Особое изменение претерпела субксерофильная формация. Уже игравшая существенную роль (22,1%) в нижнем и среднесарматском растительном покрове и представленная главным образом субтропическими (вечнозелеными и листопадными) формами (*Myrica banksiaefolia*, *M. hakeaeefolia*, *M. laevigata*, *Myrica acuminata*, *Myrica* sp., *Quercus lonchitis*, *Q. mediterranea*, *Caesalpinia europaea*, *Cassia ambigua*, *C. berenices*, *C. lignitum*, *C. phaseolites*, *Gledithia allemanica*, *Podogonium knorrii*, *Robinia regeli*, *Sophora europaea*, *Pistacia* sp., *Zizyphus* sp., *Ligustrum* sp., *Thelycrania sanguinea*, *Myrtus* sp. 1, *Myrtus* sp. 2, *Myrtus* sp. 3), она, трансформируясь, постепенно теряла вечнозеленые субтропические формы, обогащаясь одновременно теплоумеренными листопадными растениями, и в среднем плиоцене приобрела вид средиземноморского маквиса (*Acer decipiens* A. Br., *Pistacia terebinthus* L., *Viburnum* sp. cf. *V. tinus* L., *Thelycrania sanguinea* (L.) Four., *Quercus mediterranea* Ung., *Q. pseudorobur* Kov., *Ligustrum vulgare* L., *Phyllyrea angustifolia* L., *Rhamnus* sp. cf. *Rh. spathulifolia* F. et M., *Pyracantha coccinea* Rcem., *Styrax pseudoofficinalis* Baik., *Celtis trachytica* Ett., *Ulmus* sp. cf. *U. suberosa* Moench.).

Таким образом, имеющиеся данные позволяют предполагать, что уже с сарматского времени наблюдаются определенные различия в развитии ископаемых флор Западной и Восточной Грузии, которые со среднего плиоцена приобретают четко выраженный характер (табл. 3).

ЛИТЕРАТУРА

1. Колаковский А. А. Плиоценовая флора Кодора, Изд-во АН ГССР, Сухуми, 1964.
2. Колаковский А. А., Ратиани Н. К. Тр. Сухумского ботанического сада, 16, 1967, 54—58.
3. Колаковский А. А., Шахрыл А. К. Тр. Сухумского ботанического сада, 22, 1976, 98—143.
4. Мчедlishvili Н. Д. В сб.: Флора и растительность киммерийского века по данным палинологического анализа, Изд-во АН ГССР, Тбилиси, 1963, 133—166.
5. Палибин И. В. Мат. ЦНИГРИ, палеонт. и стратигр., 1, 1933, 25—43.
6. Пурцеладзе Х. Н., Цагарели Е. А. Мэотическая флора Юго-Западной Грузии, «Мецниереба», Тбилиси, 1974.
7. Рамишвили И. Ш. Повитческая флора Западной Грузии по данным палинологического анализа, «Мецниереба», Тбилиси, 1969.
8. Узадзе М. Д. Неогеновая флора Грузии, «Мецниереба», Тбилиси, 1965.
9. Челидзе Л. Т. Сообщения АН ГССР, 67, 3, 501—503, 1972.
10. Челидзе Л. Т. Сообщения АН ГССР, 95, 2, 473—475, 1979.
11. Чочиева К. И. Хварбетский ископаемый хвойный лес, «Мецниереба», Тбилиси, 1975.

ლ. ზელიძე

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ლ. დავითაშვილის სახელობის პალეობიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

მოცემულია აღმოსავლეთ და დასავლეთ საქართველოს ქვედა და შუა სარმატულ ფლორათა დაპირისპირება ეკოლოგიური ჯგუფების მიხედვით და მათი შემდგომი განვითარების გზები.

აღმოსავლეთ საქართველოში სიმშრალის მოყვარულ მცენარეთა როლი მნიშვნელოვნად იზრდება სარმატიდან (22,1%) — პლიოცენში (41%), ხოლო დასავლეთ საქართველოში — სინესტის მოყვარე მცენარეებია. გაბატონებული ზედა მიოცენისა და პლიოცენის განმავლობაში.

## THE CORRELATION OF ECOLOGICAL ELEMENTS OF THE SARMATIAN FLORAS OF WESTERN AND EASTERN GEORGIA

L. T. CHELIDZE

L. S. Davitashvili Institute of Paleobiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

### S u m m a r y

The Lower and Middle Sarmatian floras of Western and Eastern Georgia are characterized according to the ecological groups. Different ways of further evolution of the Sarmatian floras in these two regions are outlined.

According to a significant role of the element of subxerophile floras, a sharp distinction between the Sarmatian flora of Eastern Georgia (22,1%) and the coeval flora of Western Georgia (8,5%) is observed. The role of this element beginning with the Sarmatian gradually increases in Eastern Georgia reaching in the Middle Pliocene 41%, whereas it does not exceed 10—11% in the Maeotian and Pontian of Western Georgia.





УДК 576.8.097.3

МИКРОБИОЛОГИЯ

**ИЗУЧЕНИЕ ГУМОРАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В ПРОЦЕССЕ  
ВАКЦИНАЦИИ И РЕВАКЦИНАЦИИ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ**

**И. А. Георгадзе, Л. В. Киладзе, П. И. Соловьев**

*Тбилисский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток Минздрава СССР*

Поступила в редакцию 5.3.1980

При исследовании 1416 образцов сывороток крови или цитратной плазмы людей и животных методом реакции непрямой геммагглютинации (РНГА) с диагностикумом, изготовленным авторами, установлено, что определение титра антител и величины иммунобиологического сдвига в этом титре до и на 10—14-й день после применения вакцины дает возможность получения конкретных данных об эффективности профилактики сибирской язвы вакциной СТИ-1. Показано, что высокий титр антител в РНГА при высоком иммунобиологическом сдвиге в процессе ревакцинации обеспечивает максимальную защиту белых мышей против ДСЛ (100%-ная летальная доза) вакцины СТИ-1. Электрофоретические исследования выявили значительное увеличение авидности антител в процессе ревакцинации.

В литературных данных о РНГА при сибирской язве необходимо отметить работы, в которых приводятся основные методики получения специфического сибиреязвенного антигена для изготовления эритроцитарных диагностикумов, варианты постановки РНГА для титрования специфических антител и оценка этой реакции сравнительно с методом нейтрализации *in vivo*. Однако здесь же отмечается, что РНГА не всегда отражает защитные свойства иммунных сывороток [1, 2, 6, 8, 10, 3, 4].

В Тбилисском НИИВС ведутся исследования по иммунологии сибирской язвы. Разработана технология получения антитоксического и антибактериального противосибиреязвенного иммуноглобулина и налажено его серийное производство [4].

В работе поставлена задача получения конкретных данных вакцинопрофилактики сибирской язвы при использовании метода РНГА.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА**

С 1972 г. ведутся исследования по изготовлению и применению лиофилизированного сибиреязвенного антигенного эритроцитарного диагностикума в РНГА для титрования специфических антител в сыворотке или плазме крови. Собран большой цифровой материал по ориентировочному титрованию в РНГА производственных нативных антисибиреязвенных сывороток лошадей и соответствующих глобулинов. РНГА применяется также при титровании плазмы человека и сывороток сельскохозяйственных животных в процессе вакцинации и ревакцинации СТИ-1. При этом обязательным условием является исследование сыворотки или плазмы крови, взятой непосредственно пе-

ред введением вакцины и на 10—14-й день после него. Исследования проводятся в одном опыте с одной и той же серией диагностикума. Таким образом, по нарастанию титра антител определяется иммунобиологический сдвиг, являющийся показателем эффективности вакцинации и ревакцинации против антракса. Иммунобиологический сдвиг мы оценивали по соотношению между титрами антител после и до введения вакцины в парных сыворотках.

Кроме величины иммунобиологического сдвига мы учитывали титр после применения вакцины. Для изготовления диагностикумов применяли формализированные эритроциты барана [9]. Танин использовали в концентрации 1:25000. Специфический сибиреязвенный антиген для сенсibilизации формализированных танализированных эритроцитов готовили из смыва-лизата суточной культуры штамма СТИ-1 на агаре Хоттингера стерильной дистиллированной водой. Лизат обезвреживали кипячением и добавлением формалина, затем производили растирание препарата в ступке и центрифугирование. К надосадочной жидкости добавляли равный объем 1,7%-ного раствора хлорида натрия, а затем специфический белок осаждали 10%-ным раствором соляной кислоты, добавляемой по каплям до pH 3,5—3,7. Этот белок после центрифугирования растворяли в дистиллированной воде (pH 8,0—8,6) при растирании в ступке и коррекции меняющейся pH. Далее производили центрифугирование препарата и определение в нем процента белка по рефрактометру. Процент белка 0,9%-ным раствором хлорида натрия доводили до 0,1% и сибиреязвенный антиген был готов для сенсibilизации танализированных эритроцитов. Сенсibilизацию производили в течение 5 ч в термостате при 37° и 20 ч в холодильнике при +4, +8.

Для лиофилизации отмытый на центрифуге осадок жидкого диагностикума взвешивали в стабилизирующей жидкости (1,5% декстрана на 7,5%-ном растворе сахарозы и 2% нормальной, гретой, адсорбированной формализированными эритроцитами лошади кроличьей сыворотки). В этой стабилизирующей жидкости 10%-ная взвесь осадка отмытого жидкого диагностикума подвергалась обычной лиофильной сушке. Применение сухого препарата для реакции гемагглютинации производили путем растворения в физиологическом растворе хлорида натрия (4 мл на 1 мл препарата, что давало 2,5%-ную концентрацию диагностикума для реакции в объеме 0,25 мл). Защитные свойства сывороток овец после ревакцинации их вакциной СТИ-1 изучались по методике П. Н. Бургасова и Г. И. Рожкова [2]. Сыворотки овец были взяты на 10—14-й день после ревакцинации (интервал между вакцинацией и ревакцинацией 6 месяцев). Электрофоретические исследования изменений фракций иммуноглобулинов в процессе ревакцинации производились по Ю. З. Гендону [5], а определение авидитета сывороток по П. И. Соловьеву [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнении однократной вакцинации человека с ревакцинацией через год (табл. 1) видно повышение средней величины титра антител в 4 раза, значительное увеличение иммунобиологического сдвига и уменьшение рефрактерности до 0%. У овец, в сравнении с людьми, показатели эффективности вакцинации и ревакцинации находятся на низ-

Таблица 1

Эффективность вакцинации и ревакцинации СТИ-1 по данным РНГА (3)

Вакцинация	Человек					Овца					Крупный рогатый скот				
	Количество сывороток	Титр до вакцинации	Титр после вакцинации	Иммунологический статус	Рефрактерность в %	Количество сывороток	Титр до вакцинации	Титр после вакцинации	Иммунологический статус	Рефрактерность в %	Количество сывороток	Титр до вакцинации	Титр после вакцинации	Иммунологический статус	Рефрактерность в %
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Без вакцинации — донорская сыворотка	180	97	—	—	—										
Однократная вакцинация	360	127	683	5,3	0,7	100	49	99,4	2,0	32	123	92	190	2	30
Ревакцинация через 6 месяцев	58	332	1564	5,0	1,7	43	82	311	3,8	12	50	94	277	3,0	18
Ревакцинация через 1 год	56	370	2915	8,0	0	27	45	198	4,4	13	60	211	976	4,6	5,0

Рефрактерность — это отсутствие нарастания титра антител при сравнении данных до применения вакцины и на 10—14-й день после нее.

ком уровне. Крупный рогатый скот по эффективности вакцинации и ревакцинации занимает второе место после человека.

Определением защитных свойств сывороток ревакцинированных овец по методу Бургасова и Рожкова [2] было установлено, что при высоком титре специфических антител после ревакцинации и высоком иммунобиологическом сдвиге ( $x=24$ ) наблюдается 100%-ная защита мышей (объем сыворотки — 0,2 мл). При минимальном же иммунобиологическом сдвиге в титре антител ( $x=1,3$ ) отмечен минимальный процент защиты белых мышей от ДСЛ вакцины СТИ-1 — 25%.

Контроль нормальной овечьей сыворотки давал 100%-ную гибель мышей, контроль ДСЛ вакцины СТИ-1 также вызывал 100%-ную летальность.

К вышеизложенному следует добавить результаты исследований количественного изменения фракций иммуноглобулинов в процессе ревакцинации. При электрофоретических исследованиях цитратной плазмы крови людей по Ю. З. Гендону [5] до ревакцинации и на 11-й день после нее (интервал между вакцинацией и ревакцинацией — 1 год) установлено следующее: до ревакцинации титр  $\alpha$ -фракции глобулинов в методе РНГА составил 1:25,  $\beta$ -фракции — 1:100,  $\gamma$ -фракции — 1:400; после ревакцинации титр  $\alpha$ -фракции глобулинов увеличился до 1:100,  $\beta$ -фракции — до 1:3200,  $\gamma$ -фракции — до 1:1600. Обращает на себя внимание при этом значительное увеличение (в 32 раза) суммарного количества антител и особенно антител во фракции  $\beta$ -глобулинов (3200:100=32). Соответственно этому увеличивается и авидитет антител по формуле П. И. Соловьева

$$\frac{\alpha + \beta}{\gamma}$$
. До ревакцинации авидитет был равен 0,3; после ревакцинации он увеличился до 2,1, т. е. авидитет антител в процессе ревакцинации при интервале 1 год возрастает в 7 раз.

Результаты проведенных исследований дают основание заключить, что по главному показателю эффективности вакцинации и ревакцинации против антракса вакциной СТИ-1, а именно иммунобиологическому сдвигу в титре антител, наиболее эффективной является ревакцинация людей и животных через год после первичного применения вакцин. Реакция непрямой гемагглютинации с соответствующим эритроцитарным диагностикумом может быть рекомендована для решения вопросов вакцинопрофилактики сибирской язвы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров Н. И., Геген Н. Е., Рунова В. Ф., Езепчук Ю. В. ЖМЭИ, 1, 119—125, 1964.
2. Бургасов П. Н., Рожков Г. И. ЖМЭИ, 6, 124—134, 1972.
3. Георгадзе И. А., Соловьев П. И., Натидзе М. М., Бубашвили М. Е., Киладзе Л. В., Гелашвили А. Д., Тогошвили Г. Р. В сб.: Материалы юбилейного симпозиума, посвященного 50-летию ТбилНИИВС, Тбилиси, 1974, 476—483.
4. Георгадзе И. А., Натидзе М. М., Соловьев П. И. В сб.: Вопросы эффективности противосибирязвенных мероприятий, МСХ СССР и МЗ СССР, М., 1974, 114—117.
5. Гендон Ю. З. ЖМЭИ, 9, 91—97, 1956.
6. Езепчук Ю. В. ЖМЭИ, 6, 115—120, 1972.
7. Каральник Б. В. Эритроцитарные диагностикумы. «Медицина», М., 1976.
8. Леви М. И., Езепчук Ю. В., Неменова М. А. ЖМЭИ, 10, 132—134, 1968.



9. Маянский А. Н., Колпачихи Ф. Б., Хисамутдинов Ж. М. ЖМЭИ, 11, 33—36, 1968.
10. Салтыков Р. А., Уланова А. А., Лесняк О. Т. В сб.: Проблемы особо опасных инфекций, 2 (36), Саратов, 1974, 148—150.
11. Соловьев П. И. Вопросы титра и avidности антистолбнячных, антидифтерийных, антигриппозных и аутоаллергических сывороток, Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1974.

ჰუმორული ანთისხეულების შესწავლა ციმბირის წყლულის საწინააღმდეგო ვაქცინაციისა და რევაკცინაციის პროცესში

ი. გიორგაძე, ლ. კილაძე, პ. სოლოვიოვი

სსრკ წამრთელობის დაცვის სამინისტროს თბილისის ვაქცინებისა და შრატების სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

1416 სინჯის გამოკვლევით შესწავლილ იქნა, თუ რა გავლენას ახდენს ვაქცინა სტი-1 ვაქცინაციისა და რევაკცინაციის პროცესში ადამიანისა და ცხოველთა სისხლის შრატში ან ციტრატულ პლაზმაში. არაპირდაპირი ჰემაგლუტინაციის მეთოდის გამოყენებით მოხერხდა ანთისხეულების ტიტრის სიმაღლისა და ამ ტიტრში იმუნობიოლოგიური ძვრის დადგენა. ვაქცინირებამდე და ვაქცინის გამოყენებიდან 10—14 დღის შემდეგ მიღებული კონკრეტული მონაცემების მიხედვით შესაძლებელი ხდება იმის გარკვევა, თუ რამდენად ეფექტურია ციმბირის წყლულის ვაქცინო-პროფილაქტიკა.

რომ რევაკცინაცია ეფექტურია, ეს დამტკიცდა გენდონის ელექტროფორეზული მეთოდით, ხოლო შრატის დამკვლევლობითი თვისებები *in vivo* გაირკვა ბურგასოვისა და როჟკოვის მეთოდით თეთრ თავგებზე ჩატარებული დაკვირვებით.

STUDY OF THE HUMORAL ANTIBODIES IN THE PROCESS OF VACCINATION AND REVACCINATION AGAINST ANTHRAX

I. A. GEORGADZE, L. V. KILADZE, P. I. SOLOVYOV

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

S u m m a r y

1416 samples of blood serum and citrate plasma of people and animals were examined in the process of vaccination and revaccination. It was established that the determination of the level of antibody titres and the level of immune-biological shift in this titre by the method of indirect hemagglutination reaction before and 10—14 days after the use of STI—1 vaccine makes it possible to obtain concrete data on the efficiency of the anthrax vaccine prophylaxis. The efficiency of revaccination was confirmed by electrophoretic studies according to Gendon and by the determination of the protection properties of the sera in the experiments on the white mice according to Burgasov and Rozhkov.

УДК — 616.921.5—022.6

ВИРУСОЛОГИЯ

## ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВИРУСОВ ГРИППА, ВЫДЕЛЕННЫХ В 1976 ГОДУ В г. ТБИЛИСИ В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ

Л. С. Ениколопова, А. Н. Болтин, У. А. Рухадзе, А. А. Гамарян

*Санитарно-эпидемический отряд КЗакВО,  
Тбилисский медицинский институт, ЦНИЛ*

Поступила в редакцию 20.9.1979

Определена антигенная структура вирусов гриппа, выделенных в организованном коллективе в 1976 г. в период подъема заболеваемости. Вирус был выделен от 36 больных.

Изучение 25 выделенных штаммов вируса гриппа в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) показало антигенное сходство с вирусом гриппа А/Виктория/3/75. Вирусы не были чувствительны к антителам, ингибирующим ферментативную активность нейраминидазы типа А/Виктория/35/72 или А/порт—Чалмерс/1/73.

Анализ нейраминидазной активности выделенных вирусов гриппа по данным реакции подавления нейраминидазной активности (РПНА) показал их принадлежность новому эпидемическому штамму А/Виктория/3/75.

Пандемии гриппа, вызванные вирусом типа А, возникают через определенные интервалы времени (10—11 лет), когда происходят шифтовые изменения одного или обоих поверхностных антигенов (гемагглютинина ГА и нейраминидазы N) [4].

Механизм возникновения пандемических штаммов до конца не выяснен. Поэтому выделение и изучение вирусов гриппа типа А представляет несомненный интерес.

В настоящее время сформировались две теории происхождения возбудителей пандемий: одна объясняет этот процесс мутацией антигенов под действием факторов защиты; другая рассматривает возникновение пандемических штаммов либо путем прямой адаптации вирусов животных и птиц, либо путем рекомбинации вирусов человеческого и животного происхождения [7, 8].

Целью настоящей работы являлось определение антигенной структуры вирусов гриппа, выделенных в период подъема заболеваемости в организованном коллективе в 1976 году.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для обследования служили носовые секреты и смывы, а также парные сыворотки людей с клиническим диагнозом острого респираторного заболевания (ОРЗ).

Сыворотки собирали в первые 2—3 дня болезни и через 10 дней и хранили их при температуре +4°C не более одних суток.

Использовали вирусы А/Виктория/35/72, (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-2), А/порт—Чалмерс/1/73, А/Виктория/3/75, (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>-3), гриппозные диагностикумы А2 и В

УДК — 616.921.5—022.6

ВИРУСОЛОГИЯ

## ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВИРУСОВ ГРИППА, ВЫДЕЛЕННЫХ В 1976 ГОДУ В г. ТБИЛИСИ В ОРГАНИЗОВАННОМ КОЛЛЕКТИВЕ

Л. С. Ениколопова, А. Н. Болтин, У. А. Рухадзе, А. А. Гамарян

*Санитарно-эпидемический отряд КЗакВО,  
Тбилисский медицинский институт, ЦНИЛ*

Поступила в редакцию 20.9.1979

Определена антигенная структура вирусов гриппа, выделенных в организованном коллективе в 1976 г. в период подъема заболеваемости. Вирус был выделен от 36 больных.

Изучение 25 выделенных штаммов вируса гриппа в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) показало антигенное сходство с вирусом гриппа А/Виктория/3/75. Вирусы не были чувствительны к антителам, ингибирующим ферментативную активность нейраминидазы типа А/Виктория/35/72 или А/порт—Чалмерс/1/73.

Анализ нейраминидазной активности выделенных вирусов гриппа по данным реакции подавления нейраминидазной активности (РПНА) показал их принадлежность новому эпидемическому штамму А/Виктория/3/75.

Пандемии гриппа, вызванные вирусом типа А, возникают через определенные интервалы времени (10—11 лет), когда происходят шифтовые изменения одного или обоих поверхностных антигенов (гемагглютинина ГА и нейраминидазы N) [4].

Механизм возникновения пандемических штаммов до конца не выяснен. Поэтому выделение и изучение вирусов гриппа типа А представляет несомненный интерес.

В настоящее время сформировались две теории происхождения возбудителей пандемий: одна объясняет этот процесс мутацией антигенов под действием факторов защиты; другая рассматривает возникновение пандемических штаммов либо путем прямой адаптации вирусов животных и птиц, либо путем рекомбинации вирусов человеческого и животного происхождения [7, 8].

Целью настоящей работы являлось определение антигенной структуры вирусов гриппа, выделенных в период подъема заболеваемости в организованном коллективе в 1976 году.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для обследования служили носовые секреты и смывы, а также парные сыворотки людей с клиническим диагнозом острого респираторного заболевания (ОРЗ).

Сыворотки собирали в первые 2—3 дня болезни и через 10 дней и хранили их при температуре +4°C не более одних суток.

Использовали вирусы А/Виктория/35/72, (H<sub>3</sub>N<sub>2-2</sub>), А/порт—Чалмерс/1/73, А/Виктория/3/75, (H<sub>3</sub>N<sub>2-3</sub>), гриппозные диагностикумы А2 и В

А/Виктория/72 и В/СССР/69 и флуоресцирующие глобулины для диагностики гриппа А2 В, выпускаемые Каунасским предприятием бактериологических препаратов НИИ эпидемиологии, микробиологии и гигиены.

Для изучения антигенной структуры выделенных вирусов были использованы иммунные сыворотки к вирусу А/Виктория/35/72, А/порт-Чалмерс/1/73, А/Виктория/3/75, а также иммунные кроличьи сыворотки к рекомбинантным штаммам Х-97 (НоА/Ленинград/9/46 N А/Виктория/35/72) и Х-42 (Неq Прага 1/56 N А/порт-Чалмерс/1/73), любезно предоставленные отделом вирусологии Института экспериментальной медицины АМН СССР.

Для ранней диагностики гриппа использовали метод иммунофлуоресценции. РТГА ставили по общепринятой методике, используя 1%-ные эритроциты кур.

**Определение нейраминидазной активности вирусов и постановка РПНА.**

В РПНА использовали вирусы в дозе, отщепляющей энацетилнейраминную кислоту (NANA), обеспечивающую оптическую плотность 0,600—0,800 при 549 мкм [1, 2].

Таблица 1

Изучение антигенной структуры выделенных в 1976 г. штаммов А в РТГА с сыворотками к различным вирусам гриппа А

Место выделения вируса	Количество штаммов	Интенсивность взаимодействия выделенных вирусов с указанными сыворотками в %						
		А/Виктория/35/72		А/порт-Чалмерс/1/73			А/Виктория/3/75	
		1—1/2	1/4—1/8	1/4	1/8	1/16	1—1/2	1/4—1/8
Тбилиси	25	36	64	12	68	20	76	24

Примечание: За 1 принимается титр сыворотки с гомологичным вирусом

Двукратные разведения сыворотки смешивали с равным количеством вирусосодержащей аллантоисной жидкости. В качестве субстрата использовали овомуцин, полученный по методу Готшелка и Ланнда [5].

Нейраминидазную активность определяли путем инкубации вирусосодержащего материала с овомуцином в водяной бане при температуре +37°C в течение одного часа.

Количество отщепившейся нейраминной кислоты вычисляли по стандартной методике Аминоффа [3].

За титр сыворотки принимали ее разведение, дающее 50% ингибиции исходной нейраминидазной активности вируса. Титр сыворотки определяли методом графической интерполяции по Кендалу [6].

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

При эпидемии гриппа 1976 года в г. Тбилиси от 36 больных был выделен вирус гриппа.

Изучение 25 выделенных штаммов вируса гриппа в РТГА показало антигенное сходство к вирусу гриппа А/Виктория/3/75. 76% штаммов нейтрализовались сывороткой к указанному вирусу до 1/2—1 гомологичного титра, 36% вирусов реагировали с антисывороткой к штамму А/Ви-





ктория/35/72 также до 1/2—1 титра. Выделенные вирусы гриппа взаимно действовали с сывороткой. А/порт-Чалмерс/1/73 лишь до 1/4—1/8 и 1/16 гомологичного титра, что свидетельствует о незначительной антигенной родственности указанных вирусов к штамму А/порт-Чалмерс/1/73 (табл. 1).

Таблица 2

Антигенная структура нейраминидаз вирусов гриппа 1976 года выделения по данным РПНА

В и р у с	Титры сывороток к рекомбинантным штаммам	
	X-97 /Н А/Ленинград/9/ 46, N А/ Виктория/35/72	X-42 /Нег Прага /1/56, N А/порт—Чалмерс/1/73
А/Тбилиси/14/76	2688	1152
А/Тбилиси/30/76	2048	1440
А/Виктория/35/72	6144	2289
А/порт—Чалмерс/1/73	6028	4160

Таблица 3

Чувствительность вирусов гриппа А 1976 года выделения к ингибиторам сывороток нормальных животных по данным РТГА

Выделенный вирус гриппа А	Титр ингибиторов в сыворотках			
	морской свинки	м ы ш и		теленка
		гретая (56°C)	нативная	гретая (56°C)
Виктория/35/72	>20480	40	1280	160
Порт—Чалмерс/1/73	>20480	80	1280	160
Виктория/3/75	>20480	80	1280	320
Тбилиси/2/76	>20480	<20	160	80
Тбилиси/4/76	>20480	<20	320	80
Тбилиси/5/76	>20480	<20	320	80
Тбилиси/9/76	>20480	<20	320	40
Тбилиси/7/76	>20480	<20	320	80
Тбилиси/13/76	>20480	<20	80	80
Тбилиси/17/76	>20480	<20	80	80
Тбилиси/3/76	>20480	<20	80	160
Тбилиси/32/76	>20480	<20	80	160
Тбилиси/34/76	>20480	<20	80	160
Тбилиси/45/76	>20480	20	80	160
Тбилиси/8/76	20480	80	>1280	320
Тбилиси/11/76	20480	80	>1280	320
Тбилиси/12/76	10240	160	>1280	>640
Тбилиси/14/76	10240	40	160	80
Тбилиси/22/76	>20480	40	640	160
Тбилиси/23/76	>40960	40	640	160
Тбилиси/24/76	>40960	20	40	80
Тбилиси/25/76	>40960	80	320	320
Тбилиси/28/76	>40960	80	320	320
Тбилиси/29/76	>40960	80	320	320
Тбилиси/30/76	>40960	80	160	320
Тбилиси/33/76	>40960	>640	320	>640
Тбилиси/35/76	20480	80	160	320
Тбилиси/42/76	20480	80	320	320

Результаты антигенной структуры нейраминидазной активности эпидемических штаммов по данным РПНА представлены в табл. 2.



в которой показано, что выделенные нами вирусы гриппа не чувствительны к антителам, ингибирующим ферментативную активность нейраминидазы типа А/Виктория/35/72 или А/порт-Чалмерс/1/73. Анализ нейраминидазной активности выделенных вирусов гриппа показал их принадлежность к новому эпидемическому штамму А/Виктория/3/75 (табл. 2).

Исследование чувствительности выделенных вирусов гриппа к ингибиторам сывороток нормальных животных установило, что все штаммы вируса гриппа 1976 года, выделенные в Тбилиси, оказались высоко чувствительными к ингибиторам сывороток морской свинки, белых мышей и телят (табл. 3).

Сопоставление результатов иммунофлуоресцентного и вирусологического методов диагностики заболеваний гриппозной этиологии показало совпадение лишь в 24 случаях, а в 5 отмечалось только выделение вируса.

Серологическое обследование парных сывороток людей в РТГА показало 4- и 8-кратный прирост антител к гриппозному диагностикуму А/Виктория/72 (табл. 4).

Таблица 4  
Результаты обследования парных сывороток людей в РТГА

№ сыворотки	Титр к вирусам в 1 (числитель) и во 2 (знаменатель) сыворотках в обратных величинах			
	А/Виктория/72		В/СССР/69	
	титры	кратность прироста антител	титры	кратность прироста антител
48	<10/20	2	20/20	0
49	<10/80	8	<10/10	0
50	<10/80	8	10/10	0
51	<10/40	4	10/20	0
52	<10/40	4	20/20	0
53	10/40	4	10/10	0
54	<10/80	8	10/10	0

Примечание: сыворотки прогревали 30 мин при 56°C

Анализ антигенной структуры выделенных в 1976 г. в Тбилиси вирусов гриппа, проведенный в РТГА и РПНА, выявил незначительные изменения одного из поверхностных антигенов, в частности нейраминидазы, которая по своей антигенной структуре отличалась от нейраминидазы вируса гриппа А/Виктория/35/72.

Обобщая полученные данные, можно сказать, что в 1976 году в организованном коллективе циркулировал вирус гриппа, сходный по антигенной структуре со штаммом А/Виктория/3/75.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гринбаум Е. Б. В сб.: Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний (Тр. ВНИИ Гриппа МЗ СССР), Л., 9, 1973, 84—89.
2. Иванова Н. А., Гринбаум Е. Б., Лузянина Т. Я. Вopr. вирусол., 3, 297—301, 1976.
3. Aminoff D. Biochem. J., 81, 384—392, 1961.
4. Dowine J. C., Laver W. G. Virology, 51, 2, 259—269, 1973.

5. Gottschalk A., Lind P. E. J. Exp. Path., 30, 85, 1949.  
6. Kendal A. P. F. Z. Naturforsch., 27b, 3, 241, 1972.  
7. Kilbourne E. D. J. Infect. Dis., 127, 4, 478—487, 1973.  
8. Webster R. G., Campbell C. H., Granoff A. Virology, 44, 2, 317—328, 1971.

### ქალაქ თბილისში ორგანიზებულ კოლექტივში 1976 წელს გამოყოფილი გრიპის ვირუსების ბიოლოგიური თვისებების შესწავლა

ლ. ენიკოლოპოვა, ა. ბოლტინი, უ. რუხაძე, ა. გამარიანი

ამიერკავკასიის სამხედრო ოლქის სანიტარულ-ეპიდემიოლოგიური წგნევი,  
თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტის ცენტრალური სამეცნიერო-კვლევითი  
ლაბორატორია

#### რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილ იქნა 1976 წელს გრიპის გავრცელების დროს, ორგანიზებულ  
კოლექტივში გამოყოფილი გრიპის ვირუსების ანტიგენური სტრუქტურა.

გამოსაკვლევ მასალას წარმოადგენდა ცხვირის სეკრეტები და ჩამონარე-  
ცხები, აგრეთვე მწვავე რესპირატორული დაავადების კლინიკური დიაგნოზის  
მქონე პირთა წყვილული შრატები.

თბილისში 1976 წლის გრიპის ეპიდემიის დროს გრიპის ვირუსი გამოყო-  
ფილ იქნა 36 ავადმყოფისგან.

გრიპის ვირუსის 25 გამოყოფილი შტამის ჰემაგლუტინაციის შეკავების  
რეაქციაში შესწავლამ გამოამჟღავნა მათი ანტიგენური მსგავსება ა/ ვიქტორია  
/3/ 75 გრიპის ვირუსთან.

1976 წლის გრიპის ვირუსები ა/ ვიქტორია /35/ 72 ან ა/ პორტ ჩალმერსი  
/1/ 73 ტიპის ნეირამინიდაზის ფერმენტული აქტივობის შემკავებელი ანტი-  
სხეულების მიმართ მგრძობობიარენი არ აღმოჩნდნენ. გრიპის გამოყოფილი ვი-  
რუსების ნეირამინიდაზური აქტივობის ანალიზმა, ნეირამინიდაზური აქტივო-  
ბის დათრგუნვის რეაქციის მონაცემების მიხედვით, გვიჩვენა, რომ ისინი ა/  
ვიქტორია /3/ 75 ახალ ეპიდემიურ შტამს მიეკუთვნებიან.

ჰემაგლუტინაციის შეკავებისა და ნეირამინიდაზური აქტივობის დათრგუნ-  
ვის რეაქციებში მიღებული მონაცემებით შეიძლება დავასკვნათ, რომ ორგანი-  
ზებულ კოლექტივში 1976 წელს ცირკულირებდა ვირუსი, რომელიც თავისი  
ანტიგენური სტრუქტურით ა/ ვიქტორია /3/ 75 /H<sub>3</sub> N<sub>2</sub>-ვ/ შტამის მსგავსი  
იყო.

### THE STUDY OF BIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE INFLUENZA VIRUSES ISOLATED IN TBILISI in 1976

L. S. ENICOLOPOVA, A. N. BOLTIN, U. A. RUKHADZE, A. A. GAMARIAN

Sanitary-Epidemiologic Flight of the Transcaucasian Military District  
Central Research Laboratory, Medical Institute, Tbilisi, USSR

#### S u m m a r y

The aim of this work was to determine the antigenic structure of the  
influenza viruses isolated at the period of rising incidence rate in Tbilisi in  
1976.

As material for the investigation served nasal secrets and washoffs and also the twin serum of people with the clinical daignosis of acute respiratory disease.

During the epidemic of influenza in 1976 in Tbilisi the virus of influenza was isolated in 36 patients.

The investigation of 25 isolated strains of the influenza virus by haemagglutination inhibition test showed their antigenous resemblance to the influenza virus A /Victoria/3/75.

The influenza viruses isolated in 1976 were not susceptible to the antibodies inhibiting neuraminidase enzymatic activity of A/Victoria/35/72 or A /port-Chalmers/1/73 type.

The analysis of neuraminidase activity of the isolated influenza viruses by the reaction of inhibition of neuraminidase activity showed that they belong to a new epidemical strain A/Victoria/3/75.

Summing up the data obtained in haemagglutination inhibition test and neuraminidase activity inhibition reaction it may be concluded that it was the influenza virus with the antigenous structure similar to the strain A/Victoria/3/75 (H<sub>3</sub>N<sub>2-3</sub>) that circulated in 1976 in Tbilisi.

УДК 576.858

ВИРУСОЛОГИЯ

## ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РЕАКЦИИ ИНГИБИЦИИ ЭЛЮЦИИ (РИЭ) ДЛЯ ТИТРОВАНИЯ АНТИНЕЙРАМИНИДАЗНЫХ (анти-НА) АНТИТЕЛ В КРОВИ ЛЮДЕЙ

Н. В. Топурия, Л. М. Гармашова, О. Ф. Момот,  
А. И. Найхин, Д. Б. Голубев

*Тбилисский НИИ вакцин и сывороток МЗ СССР,  
ВНИИ гриппа МЗ СССР, Ленинград,  
НИИ экспериментальной медицины АМН СССР, Ленинград*

Поступила в редакцию 28.12.1979

В настоящем сообщении приводятся результаты определения анти-НА антител в крови людей, обследованных до и после иммунизации живыми вакцинами А(Н3N2) и А(Н1N1) из рекомбинантных штаммов вируса гриппа. В реакции торможения гемагглютинации и РИЭ обследованы сыворотки 160 человек в возрасте 16—18 лет, собранные в межэпидемический период 1977—1979 гг. Изменение напряженности анти-НА и анти-ГА иммунитета происходило согласованно.

При определении анти-НА антител с помощью двух методик РИЭ и РПНА 78 сывороток здоровых лиц оказалось, это РИЭ была более чувствительна, чем РПНА.

Проведенные исследования свидетельствуют о возможности использования РИЭ для выявления анти-НА антител при естественной инфекции и иммунизации против гриппа.

К концу 60-х годов стало известно, что в крови людей и животных, перенесших гриппозную инфекцию, накапливаются антитела не только к гемагглютинирующему (ГА), но и к нейраминидазному (НА) компоненту вируса гриппа [11].

Слепушкин [7] и Килбурн [4] обнаружили корреляцию между содержанием анти-НА антител и степенью резистентности людей к гриппозной инфекции.

Большинство опубликованных работ посвящено изучению роли анти-НА антител в развитии гриппозной экспериментальной инфекции у животных [2, 3, 5]. В отдельных исследованиях освещена роль этих антител в резистентности к гриппу добровольцев, которым прививали убитую гриппозную вакцину [9]. Значительно меньше данных об индукции этих антител при использовании живых вакцин против гриппа.

В настоящем сообщении приводятся результаты определения анти-НА антител в крови людей, обследованных до и после иммунизации живыми вакцинами из рекомбинантных штаммов вируса гриппа. Для выявления антител к НА вируса гриппа применяли РИЭ [8, 10].

Ранее эта методика была использована для выявления антител к НА у людей, которым в течение экспериментальных серий прививали живые вакцины из пассажных вакцинных штаммов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Постановка РИЭ.** Для постановки РИЭ использовали 3 рекомбинантных штамма вируса гриппа: P-7 (Неq 1/Praque /1/ 56—N1/A/Уфа/771/77) (Неq 1 N1); P-9 (Неq 1/Praque/1/ 56—N A/Техас/1/77) (Неq 1 N 2—3); P-10 (Неq 1/Praque/1/56—N A/Ленинград/293/78) (Неq 1 N 2—3)\*.

Исследуемые сыворотки прогревали при 56° в течение 1 ч, а затем двукратно разводили физиологическим раствором в плексиглазовых панелях, начиная с разведения 1:10 с коэффициентом 2 в объеме 0,1 мл. К этим разведениям добавляли по 8 АЕ указанных выше вирусов также в объеме 0,1 мл. После часового контакта при комнатной температуре в каждую лунку добавляли по 0,2 мл 1%-ной взвеси эритроцитов человека «О» группы. После 1-часового контакта при комнатной температуре панели помещали во влажную камеру на 16 ч. Затем надосадочную жидкость из каждой лунки отсасывали, переносили в новые панели, и в каждую лунку вновь вносили по 0,2 мл 1%-ной взвеси эритроцитов человека «0» группы. Учет реакции проводили через 1 ч, для чего определяли разведение сыворотки, в котором имело место промежуточное состояние между полной гемагглютинацией и полной элюцией вируса с эритроцитов.

РПНА ставили по методике ВОЗ, модифицированной М. А. Парамоновой и Д. Б. Голубевым [6].

РТГА ставили по общепринятой методике с 4АЕ вируса и 0,85%-ной суспензией эритроцитов курицы (с вирусом H1N1) или человека «0» группы крови (с антигеном H3N2).

Таблица 1

Сравнительная характеристика чувствительности РИЭ и РПНА по результатам обследования сывороток реконвалесцентов, переболевших гриппом А (H1N1)

Титр реакции	Положительные по РПНА	Положительные по РИЭ
1 : 8	7	—
1 : 16	4	1
1 : 32	1	7
1 : 64	—	2
1 : 128	—	2

Для вакцинации здоровых взрослых волонтеров использовали рекомбинантные вакцинные штаммы H3N2 и H1N1, полученные в отделе вирусологии ИЭМ АМН СССР при скрещивании вирусов А/Ленинград/76 (H3N2) и А/Хабаровск/11 (H1N1) с термочувствительным вакцинным штаммом для детей А/Ленинград/134/57 (H2N2 [1]). Вакцинацию проводили двукратно с интервалом в 2 недели с помощью дозированного распылителя системы Смирнова в соответствии с руководством по применению живой гриппозной вакцины.

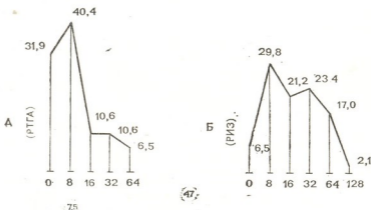
\* Все рекомбинанты были получены и любезно предоставлены нам Н. Е. Горевым (ВНИИ гриппа Минздрава СССР)

Сопоставление данных РИЭ и РПНА для титрования анти-НА анти-тел. Для определения относительной чувствительности РИЭ и РПНА с помощью двух указанных методик одновременно было обследовано 78 сывороток здоровых лиц и реконвалесцентов, переболевших гриппом А (H1N1). Позитивными по результатам РПНА оказались 12 сывороток, причем во всех без исключения случаях (табл. 1). РИЭ была более чувствительна, чем РПНА (средний геометрический титр (СГТ) по РИЭ — 1:7,5; по РПНА — 1:2,6).

Результаты серологического обследования (в РТГА и РИЭ) сывороток, собранных от людей в различные периоды циркуляции вирусов гриппа А (H3N2) и А (H1N1). Всего в РТГА и РИЭ были обследованы сыворотки 160 людей в возрасте 16—18 лет, собранные в межэпидемический период 1977—1979 гг. Результаты представлены на рис. 1.

Из рис. 1а видно, что в апреле 1977 года уровень анти-ГА антител к вирусу А/Хабаровск/76 (H3N2) был крайне низок, о чем свидетель-

## IV 1977



## X 1978

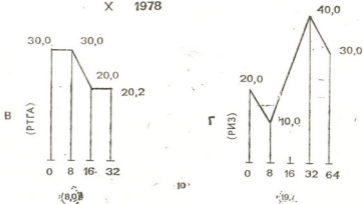


Рис. 1. Сравнительная характеристика содержания анти-ГА НЗ (А, В) и анти-НА N2 (Б, Г) антител в сыворотках людей (апрель 1977 г. и октябрь 1978 г.). По оси абсцисс—разведения сывороток; по оси ординат (столбики)—количество позитивных сывороток в данном разведении (в %); ○—число лиц в группе, ⊙—средний геометрический титр (СГТ)

ствует и большая группа серонегативных лиц среди обследованных и низкая величина СГТ анти-ГА антител (1:7,5). Уровень анти-НА антител в этот период был несколько выше — о чем свидетельствовали как СГТ антител (1:17,1), так и численность группы лиц, имеющих анти-НА антитела в титрах 1:16—1:32 (рис. 16). Указанное соотношение анти-ГА и анти-НА антител сохранилось и в сыворотках, собранных через 1,5 года, что может быть объяснено отсутствием активной циркуляции вируса А(Н3N2) в указанный период (рис. 1В и Г).

Таблица 2  
Численность серонегативных лиц в различные периоды циркуляции вирусов гриппа А(Н3N2) и А(Н1N1)

Вирус	Время сбора сывороток	Число обследованных сывороток	% серонегативных лиц по данным	
			РТГА	РИЭ
Н3N2	IV—1977 г.	47	72,3	36,1(57,4)
	X—1978 г.	10	60,0	30,0(30,0)
Н1N1	II—1978 г.	18	83,3	55,5(83,3)
	X—1978 г.	16	68,7	25,0(56,3)
	III—1979 г.	69	52,2	11,6(36,2)

В конце 1977 — начале 1978 гг. заболеваемость гриппом была связана с вирусом АI (Н1N1). Уровень анти-ГА и анти-НА антител к указанному возбудителю в сыворотках людей 16—18 лет показан на рис. 2. Видно, что в сыворотках, полученных в феврале 1978 г., были зарегистрированы крайне низкие показатели как анти-ГА, так и анти-НА антител (СГТ 1:4,3 и 1:9,2 соответственно). Значительная часть обследованных лиц (до 70,0%) была серонегативной (рис. 2А, Б).

По мере циркуляции возбудителя указанной антигенной разновидности уровень противогриппозного иммунитета повышался (рис. 2В, Г), достигнув в марте 1979 года наибольших показателей за весь исследованный период (СГТ анти-ГА антител — 11,3, а анти-НА антител — 26,0).

При этом следует отметить, что по абсолютным значениям титры анти-ГА антител были несколько ниже, чем анти-НА антител, что могло быть связано как с различной чувствительностью использованных методик, так и со способностью анти-ГА антител сохраняться дольше, чем анти-НА антитела (табл. 2).

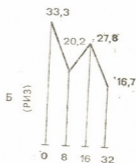
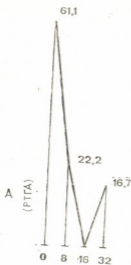
Постепенное нарастание титра антител в крови обследованных лиц в процессе повторных встреч с возбудителем документировалось также и по уменьшению восприимчивой прослойки населения с титром антител в крови 1:8 и меньше (табл. 2). Так, в феврале 1978 г. группа серонегативных к разновидности гриппа Н1N1 людей составляла 83,3%, а в марте 1979 г. — 52,2%. Аналогичные показатели для анти-НА антител составляли 55,5—11,6%.

Таким образом, обследование сывороток людей 16—18 лет выявило наличие антител к обоим поверхностным антигенам вируса гриппа, уровень которых отражает особенности циркуляции возбудителя. При этом изменение напряженности анти-НА и анти-ГА иммунитета происходило согласованно.

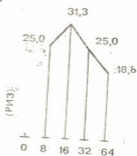
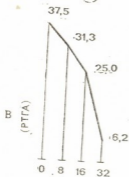
Изменение показателей содержания анти-ГА и анти-НА антител у людей, которым прививали рекомбинантные живые гриппозные вакцины. Согласованное изменение уровня анти-ГА и анти-НА антител



II 1978



X 1978



III 1979

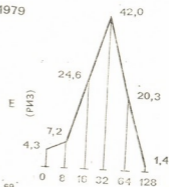
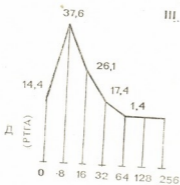


Рис. 2. Сравнительная характеристика содержания анти-ГА HI (А, В, Д) и анти-НА HI (Б, Г, Е) антител в сыворотках людей в феврале и октябре 1978 г. и в апреле 1979 г. Обозначения те же, что на рис. 1



имело место также в парных сыворотках людей, которым прививали живую гриппозную вакцину из штаммов А(Н3N2) и А(Н1N1) видно из табл. 3, 28 человек из 34, привитых вакциной Н3N2, с исходным уровнем антител 1:8 и меньше ответили на вакцинацию 4-кратным приростом антител к ГА, что составило 82,3%. Сероконверсия к нейраминидазе была отмечена у 11 человек из 17 (64,7%).

Таблица 3

Иммуногенная активность живой гриппозной вакцины Н3N2 и Н1N1 по данным РТГА и РИЭ (для группы серонегативных лиц)

Вакцинный вирус	Число сывороток	Данные РТГА				Данные РИЭ			
		сероконверсия	СГТ		СГК	сероконверсия	СГТ		СГК
			I	II			I	II	
И/1/2/17 (ИHN2)	47 пар	28/34 82,3%	4,3	39,9	7,0	11/17 64,7%	6,1	26,0	3,7
Н/32/5 (Н1N1)	69 пар	24/36 66,6%	5,3	26,0	4,0	3/8 37,5%	4,9	10,6	2,1

Иммунизация серонегативных людей способствовала повышению уровня специфических антител во вторых сыворотках. Так, СГТ к анти-ГА антител достиг 39,9, а к анти-НА антител — 26,0. Аналогичные результаты были получены и при иммунизации 69 человек вакциной из штамма А(Н1N1), сероконверсия в отношении ГА зарегистрирована в 66,0% случаев, в отношении НА — в 37,5%. Следует отметить, что интенсивность прироста антител к ГА компоненту была несколько выше, чем к НА, что может быть объяснено более высоким исходным уровнем антител к НА.

В целом проведенные исследования свидетельствуют о возможности использовать РИЭ для выявления анти-НА антител при естественной инфекции и иммунизации против гриппа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова Г. И., Гармашова Л. М., Голубев Д. Б., Коляк Л. И., Медведева Т. Е., Полежаев Ф. И., Поляков Ю. М., Румовский В. И. *Вопр. вирус.*, 4, 342—346, 1979.
2. Горев Н. Е., Титова Т. С., Коровина Г. И. В сб.: *Проблемы гриппа и острых респираторных заболеваний (Труды ВНИИ гриппа)*, Л., 1977, 19, 85—92.
3. Исаева Е. И., Ровнова Е. И., Косяков П. Н. *Вопр. вирус.*, 5, 525—528, 1975.
4. Килбурн Э. Д. В кн.: *Вирусы гриппа и грипп*, «Медицина», М., 1978, 83—90.
5. Миловидова Н. И., Порубель А. А., Гиизбург В. П., Гандон Н. З. *Вопр. вирус.*, 6, 683—688, 1974.
6. Парамонова М. С., Голубев Д. Б. *Вопр. вирус.*, 5, 628—632, 1975.
7. Слепушкин А. Н. В сб.: *Репродукция, молекулярное строение и биохимия вирусов, генетика вирусов, противовирусный иммунитет и патогенез вирусных инфекций*, Институт вирусологии АН СССР, М., I, 1971, 150—155.
8. Топурия Н. В., Найхин А. Н., Денисов Г. М. *Изв. АН ГССР, сер. биол.*, 5, 4, 357—361, 1975.
9. Эймар Э. М. В сб.: *Профилактика и лечение гриппа*, ВНИИ гриппа, Л., 1976, 55—70.
10. Appleyard G., Oram J. J. *Gen. Virol.*, 34, 137—144, 1977.
11. Kilbourne E. D. *J. Virol.*, 2, 761—763, 1968.

ნ. თოფურია, ლ. ბარმაშოვა, ო. მომოტი, ა. ნაიხინი, ზ. გოლუბევი

სსრკ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს თბილისის ვაკცინებისა და შრატების ს/კ ინსტიტუტი, სსრკ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ლენინგრადის გრიპის საკავშირო ს/კ ინსტიტუტი, სსრკ მედიცინის მეცნიერებათა აკადემიის ლენინგრადის ექსპერიმენტული მედიცინის ს/კ ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

ნაშრომში მოყვანილია რეკომბინანტული გრიპის ვირუსების შტამებიდან ცოცხალი ვაკცინებით ა/H3N2/ და ა/H1N1/ იმუნიზაციამდე და მის შემდეგ ადამიანის სისხლში ანტინეირამინიდაზული ანტისხეულების განსაზღვრის შედეგები.

შესწავლილია 16—18 წ. ასაკის 160 ადამიანის შრატი ელუციის ინჰიბიციის და ჰემაგლუტინაციის შეფერხების რეაქციებით; შრატები შეგროვილი იყო ეპიდემიებს შორის პერიოდში 1977—79 წწ. ანტინეირამინიდაზული და ანტიჰემაგლუტინინის იმუნიტეტის დაბალულობის ცვლილება ხდებოდა შეთანხმებით.

78 ჯანმრთელი ადამიანის შრატები გამოკვლეული იყო ორი მეთოდით: ელუციის ინჰიბიციისა და ნეირამინიდაზის აქტიურობის შეფერხების რეაქციებით; აღმოჩნდა, რომ ელუციის ინჰიბიციის რეაქცია გაცილებით მგრძობიარეა, ვიდრე ნეირამინიდაზის აქტიურობის შეფერხების რეაქცია.

ჩატარებული გამოკვლევები მოწმობენ ელუციის ინჰიბიციის რეაქციის გამოყენების შესაძლებლობას გრიპის წინააღმდეგ, ანტინეირამინიდაზული ანტისხეულების გამოსამკლავებლად ბუნებრივი ინფექციისა და იმუნიზაციის დროს.

THE USE OF ELUTION INHIBITION REACTION FOR THE TITRATION OF ANTINEURAMINIDASE ANTIBODIES IN THE HUMAN BLOOD

N. V. TOPURIA, L. M. GARMASHOVA, O. F. MOMOT, A. N. NAIKHIN, D. B. GOLUBEV

Institute of Vaccine and Sera, USSR, Ministry of Health, Tbilisi, Institute of Influenza, Ministry of Health, Leningrad, Institute of Experimental Medicine AMS, Leningrad, USSR

S u m m a r y

The results of determination of antineuraminidase antibodies in the human blood examined before and after immunization by A(H3N2) and A(H1N1) living vaccines from recombinant strains of influenza virus are reported. The experiments were carried out on 160 sera from the subjects aged 16—18 in NABR and EIR collected in the interepidemic period 1977—1979. The changes of anti-NA and anti-YA immunity occurred simultaneously.

During the determination of anti-NA by means of the two methods: EIR and NABR in 78 sera of healthy subjects EIR appeared to be more sensitive than NABR. The data obtained show the possibility of using EIR for the detection of anti-NA antibodies in the period of natural infection and immunization against influenza virus.

УДК 576.8

ИММУНОЛОГИЯ

## АНТИГЕННАЯ АКТИВНОСТЬ СОННЫХ АРТЕРИЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА, ОБРАБОТАННЫХ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИМИ ФЕРМЕНТАМИ

Н. Г. Гогинашвили, О. В. Мгалоблишвили, Э. Я. Нациашвили,  
Е. Н. Ахвледиани, М. Ф. Зардиашвили

*Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической хирургии  
им. К. Д. Эристави МЗ ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 6.5.1980

Обработка бычьих сонных артерий протеолитическими ферментами с последующим тщательным вымыванием следов белка (фрагменты белковых молекул, следы ферментов) приводит к снижению их антигенной активности. Неполное удаление следов белка после обработки, наоборот, усиливает их антигенные свойства, что обусловлено большей антигенной активностью пептидных осколков в сравнении с самой белковой молекулой. Падение активности системы комплемента и повышение уровня лизоцима в сыворотке крови подопытных животных после имплантации обработанных артерий является выражением общей неспецифической реакции организма на процесс операции.

В лаборатории микрохирургии НИИ экспериментальной и клинической хирургии МЗ ГССР разработан метод обработки артерий крупного рогатого скота протеолитическими ферментами. Полученные таким образом трансплантаты в настоящее время применяются при реконструктивных операциях на сосудах [4]. Целью настоящего исследования является иммунологическое подтверждение экспериментальных и клинических наблюдений.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проведены на подопытных животных — крысах линии Wistar весом 200—250 г. Бычьи сонные артерии обрабатывали трипсином, пепсином, фицином и папаином. Сегменты нативных или обработанных протеолитическими ферментами бычьих сонных артерий размером  $1 \times 1$  см в асептических условиях имплантировали подопытным животным под кожу в область шеи. Поставлены 4 серии экспериментов на 780 крысах. В динамике для получения необходимого материала (кровь или сыворотка) использовали 2—3 крыс. I серия составила контрольную группу, в которую вошли интактные крысы (80 животных), во II серии животным (100 крыс) имплантировали нативные ксеноартерии.

В III серии (300 крыс) осуществляли имплантацию ксеноартерий, обработанных в течение 3 ч одним из протеолитических ферментов. Экстрагирование водорастворимых белков и инактивация ферментов во всех случаях осуществлялись 0,2 М раствором NaCl в течение 18 ч.



После 40—45 ч дубления в 3%-ном растворе формалина артерии ссылались в 40°-ном спирте.

IV серия (300 крыс) — в этом эксперименте несколько изменили схему обработки ксеноартерий с акцентом на тщательность вымывания продуктов распада после обработки протеолитическими ферментами. Изменение схемы обработки было обусловлено тем, что результаты экспериментов I опытной серии значительно отличались от теоретически ожидаемых. При этом ксеноартерии после 3-часовой обработки в одном из указанных протеолитических ферментов в течение 15 ч выдерживались в 0,6 М растворе KCl и в течение 12 ч отмывались проточной водой. После дубления в 3%-ном растворе формалина ксеноартерии вновь отмывались проточной водой (12—15 ч) и сохранялись в спирте.

Животные III и IV серий были подразделены на 4 группы в соответствии с использованным протеолитическим ферментом\*.

В нативных и обработанных артериях содержание белка определяли по Лоури [10], уровень свободных аминокислот — методом нисходящей хроматографии по Саини [14]. Критерием оценки антигенных свойств артерий служила степень напряженности специфического гуморального и клеточного иммунитета у животных после имплантации, определяемая по следующим параметрам: концентрация антител различной функциональной активности (микрореципитины, гемагглютинины, гемолизины) в сыворотке, количество Т- и В-лимфоцитов в периферической крови. При этом использовали реакции Уанье [2] и Бойдена [12]. Об уровне гемолизина судили по выраженному в процентах или индексах количеству антителообразующих клеток в селезенке в реакции локального гемолиза [13, 5]; тест спонтанного и комплементарного розеткообразования ставили по общепринятым методикам [9, 8].

В реакциях Уанье, Бойдена и локального гемолиза использовали тканевый антиген, приготовленный по методу Р. Ф. Аверкиной [1] из нативных и обработанных тем или иным протеолитическим ферментом бычьих сонных артерий параллельно.

Состояние неспецифической резистентности определяли по комплементарной [6] и лизоцимной активности сыворотки [3].

Помимо иммунологических исследований, проводили гистологическое изучение окружающей трансплантат ткани, регионарных и отдаленных лимфатических узлов и селезенки. Материал фиксировали в растворе Карнуа. Срезы толщиной 5—7 мкм окрашивали гематоксилином.

Иммунологические исследования проводили на 5, 9 и 12 сутки, гистологические — на 4, 7, 15 и 25 сутки после имплантации.

Полученный цифровой материал обработан методами математического анализа [7].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из табл. 1, в нативных бычьих сонных артериях количество общего белка составляло в среднем 2,63 мг/мл при доверительном интервале 2,25—3,0 мг/мл. Обработка бычьих сонных артерий

\*Кроме того, были проведены дополнительные эксперименты на 80 крысах с ложной операцией (разрез кожи без имплантации). У подобных животных комплементарная и лизоцимная активность сыворотки на 5 сутки составляли  $0,06 \pm 0,01$  и  $71 \pm 1,2\%$  соответственно, тогда как остальные показатели почти не отличались от таковых у контрольных крыс.

Таблица 1

Количество общего белка и концентрация свободных аминокислот в нативных и обработанных протеолитическими ферментами бычьих сонных артериях

Серия экспериментов	Количество общего белка в мг/мл (M, L)	Концентрация свободных аминокислот в мг% (M, L)														Суммарная концентрация свободных аминокислот
		Цистин	Лизин	Гистидин	Аргинин	Глутамин	Глутамин + треонин	Аланин	Тирозин	Триптофан	Метионин + валин	Фенилаланин	Лейцин	Аспаргин + серин	Глицин	
II (n=10)	2,63 2,25-3,0	0,004 0,001 ÷ 0,007	0,016 0,01 ÷ 0,022	0,023 0,019 ÷ 0,027	0,047 0,042 ÷ 0,052	0,032 0,033 ÷ 0,041	0,02 0,015 ÷ 0,025	0,03 0,028 ÷ 0,032	0,04 0,036 ÷ 0,044	0,02 0,015 ÷ 0,025	0,01 0,008 ÷ 0,012	0,003 0,001 ÷ 0,005	— —	0,013 0,008 ÷ 0,018	0,03 0,027 ÷ 0,033	0,293 0,243 ÷ 0,343
III (n=10)	1,4 1,3-1,5 P<0,001	0,01 0,008 ÷ 0,012	0,02 0,015 ÷ 0,025	0,03 0,025 ÷ 0,035	0,05 0,041 ÷ 0,059	0,04 0,034 ÷ 0,046	0,03 0,027 ÷ 0,033	0,03 0,027 ÷ 0,033	0,05 0,045 ÷ 0,055	0,03 0,025 ÷ 0,035	0,02 0,014 ÷ 0,026	0,01 0,005 ÷ 0,015	0,01 0,008 ÷ 0,012	0,02 0,017 ÷ 0,023	0,03 0,026 ÷ 0,034	0,380 0,317 ÷ 0,443 P<0,001
IV (n=10)	0,4 0,2-0,6 P<0,001	0,014 0,010 ÷ 0,018	0,007 0,003 ÷ 0,011	0,011 0,010 ÷ 0,012	0,017 0,012 ÷ 0,022	0,02 0,015 ÷ 0,025	0,0057 0,005 ÷ 0,0064	0,0157 0,015 ÷ 0,0164	0,013 0,011 ÷ 0,015	0,0086 0,0081 ÷ 0,0091	0,014 0,010 ÷ 0,018	0,0057 0,005 ÷ 0,0064	0,003 0,002 ÷ 0,004	0,01 0,002 ÷ 0,015	0,01 0,005 ÷ 0,015	0,1547 0,116 ÷ 0,1923 P<0,001

протеолитическими ферментами (пепсином, трипсином, фицином и папаином) приводит к достоверному снижению общего белка ( $P < 0,001$ ) и изменению фонда свободных аминокислот, уровень которых, однако, зависит от режима обработки. Так, при режиме обработки, используемом нами в III серии, содержание общего белка в ткани артерий снижается до  $1,4 \text{ мг/мл}$  в среднем, тогда как суммарная концентрация свободных аминокислот заметно повышается ( $P < 0,001$ ).

При режиме обработки, включающем последующее тщательное вымывание продуктов распада и следов ферментов (IV серия экспериментов), наряду с разким снижением количества общего белка падает и суммарная концентрация свободных аминокислот ( $P < 0,001$ ).

Среди интактных животных (контрольная серия) реакция Уанье во всех случаях была отрицательной, что свидетельствует об отсутствии или субпороговой концентрации предрасполагающих микропреципитинов против растворимых антигенов нативных и обработанных протеолитическими ферментами бычьих сонных артерий. Титр предрасполагающих геммагглютининов соответствовал интервалу 1:2—1:8; уровень гемолизина в среднем составлял  $0,82 \pm 0,08\%$ . Количество Т-клеток на каждые 1000 лимфоцитов периферической крови равнялось  $59 \pm 4,4$ ; В-клеток —  $49 \pm 3,7$ . Каждая Т- и В-клетки несли на своей поверхности чаще 2, реже — 3 рецептора.

Комплементарная активность сыворотки крови интактных животных изменялась в пределах  $0,014—0,04$ . Активность лизоцима в среднем равнялась  $61 \pm 1,61\%$  (табл. 2).

Таблица 2

Антигенные свойства обработанных протеолитическими ферментами бычьих сонных артерий

Серия экспериментов	Концентрация антител			Кол-во РОК на 1000 лимфоцитов		Активность сыворотки		
	микропреципитины (в крестах)	геммагглютинины (титр)	гемолизины (индекс) ( $M \pm \lambda$ )	Т-РОК ( $M \pm \lambda$ )	В-РОК ( $M \pm \lambda$ )	комплементарная ( $M \pm \lambda$ )	лизоцимная ( $M \pm \lambda$ )	
I n=15	сроки наблюдения в днях	—	1:2—1:8	$0,82 \pm 0,08\%$	$59 \pm 4,4$	$49 \pm 3,7$	$0,027 \pm 0,013$	$61 \pm 1,6$
II n=20	5	1	1:32—1:64	$2,72 \pm 0,96$	$170 \pm 10,6$	$85 \pm 10,6$	$0,07 \pm 0,01$	$65 \pm 2,4$
	9	2	1:64—1:128	$1,37 \pm 0,34$	$170 \pm 14,0$	$154 \pm 12,2$	$0,08 \pm 0,02$	$72 \pm 1,8$
	12	±	1:64	—	$140 \pm 9,1$	$128 \pm 10,8$	$0,05 \pm 0,01$	$60 \pm 1,0$
III n=20	5	2	1:64	—	$130 \pm 6,8$	$170 \pm 17,3$	$0,07 \pm 0,01$	$68 \pm 1,6$
	9	4	1:128—1:256	—	$364 \pm 54,4$	$310 \pm 38,2$	$0,09 \pm 0,02$	$73 \pm 2,1$
	12	3	1:256—1:512	—	$175 \pm 13,7$	$205 \pm 20,8$	$0,06 \pm 0,02$	$60 \pm 2,1$
IV n=20	5	±	1:8—1:16	$0,43 \pm 0,4$	$62 \pm 7,4$	$55 \pm 5,6$	$0,03 \pm 0,01$	$68 \pm 1,6$
	9	1	1:16—1:32	$0,31 \pm 0,13$	$84 \pm 8,8$	$64 \pm 5,8$	$0,07 \pm 0,02$	$70 \pm 1,0$
	12	—	1:32	—	$65 \pm 4,7$	$51 \pm 3,6$	$0,05 \pm 0,01$	$63 \pm 1,6$

У животных II серии после имплантации сегмента нативной бычьей сонной артерии отмечалось накопление противотканевых антител различной функциональной активности, о чем свидетельствует регистра-

ция положительных реакций Уанье в этих случаях, нарастание титра гемагглютининов и достоверное повышение индекса гемолизинов ( $P < 0,01$ ). Максимальный титр гемагглютининов, зафиксированный у животных этой серии, составлял 1:128, индекс гемолизинов — 3,68. Одновременно у животных увеличивалось и количество Т- и В-клеток в единице объема крови, а число рецепторов на их поверхности достигало 4—6.

Следует отметить, что интенсивность накопления противотканевых антител и Т- и В-лимфоцитов зависела от сроков операции: так, на 5 сутки после имплантации отмечалась лишь тенденция к накоплению, с пиком на 9 сутки. В последующие сроки указанные показатели заметно снижались.

После имплантации у животных падала активность комплемента (вплоть до полного исчезновения) и одновременно повышалась лизоцимная активность сыворотки. На 5 сутки после операции падение активности комплемента отмечалось в  $60 \pm 10$ , на 9 сутки — в  $80 \pm 10\%$  случаев.

У крыс III серии после трансплантации ксеноартерий, последовательно обработанных одним из протеолитических ферментов, 1%-ным раствором поваренной соли и дубленных в 3%-ном растворе формалина, результаты исследования, как было отмечено выше, отличались от ожидаемых. Так, у них резко повышался уровень противотканевых антител даже в сравнении с животными II контрольной серии, которым имплантировали нативный материал. Интенсивность реакции Уанье в зависимости от сроков исследования оценивалась на «2+» — «4+», титр гемагглютининов достигал 1:256 и даже 1:512.\* У животных значительно возрастало и количество Т- и В-клеток в единице объема периферической крови. Число их в отдельных случаях достигало 410 и 360 соответственно. Одновременно повышалась плотность рецепторов на поверхности лимфоцитов (5—8). Интенсивность накопления антител и розеткообразующих клеток также достигала максимума на 9 сутки после операции и несколько спадала к 12 суткам.

И в этой серии экспериментов у подопытных животных после операции отмечалось падение комплементарной активности и повышение уровня лизоцима в сыворотке (на 5 сутки падение активности комплемента имело место в  $80 \pm 10\%$ , на 9 сутки — во всех случаях).

Имплантация обработанных протеолитическими ферментами, но тщательно отмытых проточной водой ксеноартерий (IV серия), обуславливала формирование сомнительных или слабо положительных реакций Уанье, незначительное повышение титра гемагглютининов и достоверное снижение индекса гемолизинов ( $0,001 < P < 0,01$ ). У животных этой серии отмечалась лишь тенденция к увеличению количества Т- и В-клеток в периферической крови, хотя число рецепторов на поверхности клеток не изменялось. После операции отмечалось также падение активности комплемента, которое однако наступало позднее (на 9 сутки), и повышение уровня лизоцима.

Следует отметить, что результаты исследования были примерно одинаковыми во всех группах III и IV серий и не зависели от используемого фермента, что, видимо, объясняется однозначностью их действия, которое сводится к разрушению богатого белком мышечного слоя артериальной стенки (табл. 3).

Имплантированные ксеноартерии (нативные и обработанные протеолитическими ферментами) в организме реципиента лизируются и резорбируются, в основном макрофагами, нейтрофильными лейкоци-

\* Гемолизины в этой серии экспериментов не определялись



тами и многоядерными гигантскими клетками. Имплантация приводит к развитию асептического воспаления в окружающих тканях, к которому в последующем присоединяется плазмоцитарная реакция (накопление ретикулярных клеток, находящихся на различной стадии дифференциации).

Вначале (3 и 4 сутки) в регионарных и отдаленных лимфатических узлах, а также в селезенке наступают изменения общего характера: полнокровие ворот, умеренный отек стромы, пролиферация и десквамация эндотелия синусов, скопление в них макрофагов и малодифференцированных клеток типа гемодитобластов, нейтрофилов и плазмобластов. К 7—8 суткам начинает формироваться плазмоцитарная реакция, достигающая максимума на 14—15 сутки и ослабевающая к 25 суткам после имплантации.

Таблица 3  
Антигенные свойства бычьих сонных артерий, обработанных различными протеолитическими ферментами

Серия эксперимента	Название фермента	Число наблюдений	Концентрация антител			Количество РОК на 1000 лимфоцитов	
			микрореципитины (в крестах)	гемагглютинины (титр)	гемолизины (индекс) ( $M \pm \lambda$ )	T—РОК ( $M \pm \lambda$ )	B—РОК ( $M \pm \lambda$ )
III	пепсин	15	2—4	1:64 — 1:512	—	258 ± 121,0	215 ± 136,3
	фицин	15	3—4	1:128 — 1:512	—	242 ± 121,0	227 ± 131,1
	папаин	15	2—4	1:64 — 1:512	—	222 ± 130,2	236 ± 132,6
	трипсин	15	2—4	1:64 — 1:512	—	231 ± 126,0 $P > 0,5$	248 ± 122,8 $P > 0,5$
IV	пепсин	15	±	1:16 — 1:32	—	70 ± 10,0	54,0 ± 8,0
	фицин	15	1	1:8 — 1:32	—	68 ± 16,0	55,0 ± 0,3
	папаин	15	±	1:8 — 1:32	—	71 ± 11,5	58,0 ± 6,5
	трипсин	15	±	1:8 — 1:32	0,37 ± 0,26	70 ± 12,1 $P > 0,5$	56,0 ± 7,9 $P > 0,1$

Интенсивность гистологических изменений общего плана была почти одинаковой во всех сериях с имплантацией. Степень же выраженности специфической плазмоцитарной реакции зависела от характера эксперимента. Так, плазмоцитарная реакция была наиболее выраженной во II и III сериях, в IV серии отмечена лишь тенденция к ее развитию.

Тщательный анализ и сравнение полученных данных по сериям экспериментов позволили нам сделать следующее заключение.

Обработка бычьих сонных артерий протеолитическими ферментами с последующим тщательным вымыванием следов белка (фрагменты белковых молекул, ферменты) приводит к снижению их антигенной активности. Подтверждением сказанного служит резкое падение уровня общего белка и уменьшение концентрации свободных аминокислот (косвенного показателя белкового фонда) в ткани артерий после обработки, более низкие титры противотканевых антител, меньшая степень напряженности клеточного иммунитета и отсутствие специфических гистологических изменений, характерных для резорбции чужеродного белка у животных при имплантации подобных артерий.

Неполное удаление следов белка после обработки бычьих сонных артерий протеолитическими ферментами, наоборот, усиливает их антигенность по тем же параметрам. Возможно, при белковом протеолизе возникают активные пептидные осколки или происходит такая комбинация цепей, при которой специфические детерминанты оказы-

ვაიანთა ბოლეს დოსუპთნუმი ვ სრავნენი ს სამოი ბელკოვი მოლესკუნი  
[11].

ზნაჩიტელნოე პადენიე აკტივნოსი სისტემი კომპლენთა ი უმერენოე პოვუშენიე ურუნია ლიზოციმა ვ სუვორთკე კროვი პოსლე იმპლანთაციი, კაკ სრედი პოდოპიტნუხი, თაკ ი სრედი კონთროლნუხი ჯივოთნუხი, ნადო პოლავთა, ჯავლენთა ვრავრენიემ ობოეჟი ნესპეციფიკოსკი რეაკციი ორგანიზმა ნა პროცეს ოპერაციი (ოპერაციონთა ტრავმა, პოთერა კროვი, იმპლანთაცია).

ნა ნაშ ვზღვად, კსენოთრანსპლანთათა, ობრავოთანნიე პროტეოლითიკოსკიმი ფერმენტაიმი ი თუთათელნოე ოთმუთე ოთ პროდუქთო ბელკოვიო რასპადა, მოგუთ ბუთე რეკომენდოვანუი დია პრემენიენია ვ კლინიკოსკი სოლოვიუხი.

## ლიტერატურა

1. ავერკინა რ. ფ. რუკოვოსთო პო იმუნოლოგიი, «მედიცინა», მ., 1973, 165—172.
2. გაიჯა ი. მ., მუაკაი, ი. პ., სახარჩუკ ვ. მ. პორავენიე სოსუდოვ პრი ალერგიკოსკი ჯაბოლენიუხი, «ჯდორუა», კიევი, 1972.
3. დოროფეიჩუკ ვ. გ. ლაბ. დელო. I, 28—30, 1968.
4. იოსელიანი გ. დ., ბოხუა ნ. კ., ჩიჩინადზე ნ. მ., აბზანიძე გ. ა. იზვ. ან გსსრ, სერ. ბიოლ., 5, 2, 118—125, 1979.
5. კლემპარსკაი ნ. ნ. აუთოანთიელა ობლუჩენოე ორგანიზმა, «ათომიზდათ», მ., 1972.
6. კლემპარსკაი ნ. ნ., ალექსეევა ო. გ. მედ. რადიოლოგია, 3, 70—75 1959.
7. მაკაროვი პ. ო. პრაქტიკუმი პო ფიზიოლოგიი ი ბიოფიზიკე ორგანოვ ჟუთუ—ანალიზატოროვ, «ვუსჟია შკოლა», მ., 1973.
8. მგალობლიშვილი ო. ვ., ნაციანშვილი ჟ. ჯ., ხირსელი ა. ი. იზვ. ან გსსრ, სერ. ბიოლ., 6, 4, 334—339, 1980.
9. პეტროვა ი. ვ., ვასილუევა ლ. ლ., სერებრიაკოვა ნ. გ., ნოვიცკაი ს. ა., ბაევა ლ. ვ. ტრანსპლანთაცია პოჩკი ი ისკუსთვენნიე ორგანუი, «სოვეთსკოე რადიო», მ., 1976, 17—22.
10. თოდოროვი ი. კლინიკოსკი ლაბორატორნიე ისლედოვანიე ვ პედიატრი, «მედიცინა ი ფიზკულთურა», სოფია, 1968.
11. Atassi M. L. Immunochemistry, 12, 423—438, 1975.
12. Boyden S. V. J. Exp. Med., 93, 107—112, 1951.
13. Cunningham A. J. Nature, 207, 1106—1107, 1965.
14. Saini J. Clin. Chim. Acta, 31, 479—485, 1971.

პროტეოლიზური ფერმენტებით დამუშავებული საძილე  
არტერიების ანტიგენური აქტივობა მსხვილფუნჯა საქონელში

გ. გოგინაშვილი, ო. გვალთაღოვილი, მ. ნაციაშვილი, მ. ახვლედიანი,  
მ. ჯარღიაშვილი

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს კ. ერისთავის სახელობის  
ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი,  
თბილისი

რეზიუმე

ზარის საძილე არტერიების პროტეოლიზური ფერმენტებით დამუშავებას  
და შემდგომში ცილების გულმოდგინე ჩამოცილებას (ცილის მოლეკულათა  
ფრაგმენტების, ფერმენტების) მიყვავართ მათი ანტიგენური აქტიურობის და-



ქვეითებამდე. ნათქვამის დამადასტურებლად შეიძლება მოვიყვანოთ ის ფაქტი, რომ მსხვილფეხა საქონლის დამუშავებული არტერიების თეთრ ვირსებში გადანერგვის შემდეგ რეციპიენტში ხდება ცილების საერთო რაოდენობის მკვეთრი დაცემა და ქსოვილებში თავისუფალი ამინომჟავების კონცენტრაციის დაქვეითება; ქსოვილსაწინააღმდეგო ანტისხეულებში აღინიშნება დაბალი ტიტრები, იმუნიტეტის დაძაბულობის დაბალი დონე და, ბოლოს, სპეციფიკური ჰისტოლოგიური გარდაქმნების უარსებობა, რაც უცხო ცილების რეზორბციისათვის არის დამახასიათებელი.

## ANTIGEN ACTIVITY OF BOVINE CAROTID ARTERIES TREATED BY PROTEOLYTIC ENZYMES

N. G. GOGINASHVILI, O. V. MGALOBLISHVILI, E. I. NATSIASHVILI,  
E. N. AKHVLEDIANI, M. F. ZARDIASHVILI

Institute of Experimental and Clinical Surgery, Georgian Ministry of Health,  
Tbilisi, USSR

### S u m m a r y

The treatment of bovine carotid arteries by proteolytic enzymes with subsequent careful extraction of protein signs (fragments of protein molecules, enzymes) was shown to lead to the lowering of their antigen activity. The confirmations of this concept are a sharp reduction of total protein and free amino acid concentrations in tissues, lower titers of tissue antibodies, lesser degree of cell immunity intensity and, finally, the absence of specific histological changes typical for the resorption of heterologous protein after implantation of treated arterial segments in the experimental animals as compared to the control.

УДК 612.112.94.017

ИММУНОЛОГИЯ

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ СООТНОШЕНИЕ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ КОЖНОГО ЛОСКУТА У СКАЛЬНЫХ ЯЩЕРИЦ РОДА *LACERTA*

И. Р. Коркиа

*Институт зоологии АН ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 26.2.1980

Реакция отторжения кожного трансплантата сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией под трансплантатом. Исследовались отпечатки под трансплантатом и клеточный состав периферической крови. Описывается появление в инфильтрате гипербазофильных клеток на поздних стадиях отторжения и увеличение лимфоцитов и тучных клеток в процессе отторжения кожного лоскута. Подтверждается гематогенное происхождение лимфоцитов инфильтрата.

Сравнительное изучение иммунологических функций различных представителей животного мира важно для решения вопросов эволюции защитных функций, а также с точки зрения теоретической иммунологии.

Класс рептилий особенно интересен в этом отношении. Группа наземных позвоночных, обладавшая рядом преимуществ и сумевшая завоевать сушу, дала начало двум большим классам животных: птицам и млекопитающим. Дивергентно развивалась и лимфоидная ткань: в сторону концентрации лимфоидных элементов в коже (птицы) и в сторону формирования системы лимфоидных узлов (млекопитающие) [5].

В течение ряда лет нами исследовались вопросы трансплантационного иммунитета у различных представителей группы скальных ящериц. Высокая полиморфность этой группы, также как и наличие у некоторых видов естественного партеногенеза и полиплоидии, делают этих пресмыкающихся исключительно интересным объектом для исследования вопросов тканевой несовместимости. Ранее нами было показано, что пересадка между партеновидами — еще одна модель сингенной пересадки, а алло- и ксенотрансплантаты отторгаются, следуя общим законам отторжения у позвоночных [1, 2].

Известно, что трансплантационная реакция сопровождается лимфоцитарной инфильтрацией трансплантата [7, 8]; увеличение количества лимфоцитов наблюдается также в периферической крови [6]. Опубликованные в печати данные свидетельствуют, что инфильтрирующие трансплантат клетки гематогенного происхождения. Из этого следует, что клеточный состав крови должен меняться соответственно течению реакции отторжения.

Изучению этого вопроса у скальных ящериц посвящается настоящая работа.

Объектом исследования служили некоторые виды рода *Lacerta*; партеногенетический вид *L. dahli* и раздельнополюе *L. portschinskii*, *L. rudis*.

Трансплантация кожного лоскута проводилась по ранее описанной нами методике [2]. Изучение крови производилось на мазках, окрашенных по Романовскому. Клетки подсчитывались по общепринятой в гематологии методике. Классификация клеток скальных ящериц дается по Красильникову [3]. Нами исследовались также отпечатки под отторгающимся трансплантатом. Отпечатки окрашивались азур-эозином.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Лейкоциты крови рептилий представлены гранулоцитами и агранулоцитами. Из гранулоцитов следует отметить две группы клеток: специальные лейкоциты и так называемую II группу зернистых лейкоцитов.

Специальные лейкоциты (термин предложен А. А. Максимовым для зернистых макрофагов различных позвоночных) имеют зернистость, характерно расположенную в цитоплазме, которая сосредоточена вокруг определенного центра, вероятно, центриоли. Е. Н. Красильников считает, что этот термин наиболее удачен, в частности для рептилий, так как позволяет объединить эти клетки не по способности гранул воспринимать ту или иную окраску, а по их функциональной общности.

II группа зернистых лейкоцитов отличается от специальных лейкоцитов рядом признаков: у них выявлена структура хроматина, ядро — крупное, бобовидной формы.

К гранулоцитам относятся и тучные клетки, размеры которых варьируют.

Из агранулоцитов следует отметить моноциты и лимфоциты. Моноциты рептилий во многом проявляют сходство с таковыми млекопитающих. Это округлые или овальные клетки с круглыми

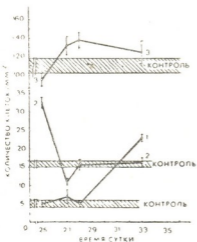


Рис. 1. Изменение количества клеток крови в процессе отторжения кожного трансплантата: 1—тучные клетки; 2—специальные лейкоциты; 3—лимфоциты

ядрами. Цитоплазма этих клеток окрашивается в синий цвет, иногда принимает розоватый оттенок. Отдельные участки цитоплазмы, расположенные вокруг ядер, окрашиваются в желтые тона. Эта особенность, по мнению Красильникова [3], указывает на функциональное сходство моноцитов рептилий и вышестоящих позвоночных.

Лимфоциты скальных ящериц составляют 90% общего количества лейкоцитов.

Течение трансплантационной реакции вызывает определенные изменения в клеточном составе скальных ящериц.

На рис. 1 представлена картина количественного изменения клеток при трансплантации кожного лоскута между *L. rudis* — *L. rudis* и *L. rudis* — *L. portschinskii*. Сопоставление количества различных клеток в один и тот же срок трансплантации выявляет постепенное и стабильное увеличение лимфоцитов и тучных клеток. Значительное

увеличение количества специальных лейкоцитов приходится на ранние сроки, затем их количество снижается до нормы и остается неизменным до отторжения алло- и ксенотрансплантата.

Интересная особенность выявилась после изучения отпечатков непосредственно под трансплантатом. В ранние сроки трансплантации среди клеток, инфильтрирующих трансплантат, много больших лимфоцитов; в поздние же сроки встречаются малые лимфоциты и большое количество гипербазофильных клеток.

По данным Е. Н. Красильникова специальные лейкоциты — наиболее реактивный тип лейкоцитов у рептилий [3, 4]. Автор описывает увеличение этих клеток во время зимней спячки, что, вероятно, должно быть связано с содержанием особо лабильных жиров в зернистости. По нашим данным увеличение количества этих клеток происходит до криза отторжения, сам же процесс отторжения сопровождается резким увеличением тучных клеток и лимфоцитов.

Особо важно отметить накопление гипербазофильных клеток под трансплантатом. А. Я. Фриденштейн и И. Л. Чертков приводят данные Б. Ваксмана, откуда явствует, что клетки эпителия кожи содержат большой набор антигенов, которые привлекают клетки, несущие на своей поверхности антитела. После этого включается резорбционный механизм [6].

Это общее для всех позвоночных положение реализуется и в случае трансплантации кожного лоскута у скальных ящериц. По нашим данным отторжение кожного лоскута у различных видов ящериц в среднем начинается на 30—35 день [1], нарастание же инфильтрата предшествует непосредственно отторжению. Мы полагаем, что такую очередность клеточных реакций можно рассматривать как морфологическое проявление реакции отторжения.

Таким образом, результаты наших наблюдений дают основание заключить, что у скальных ящериц вырисовывается характерная для всех позвоночных реакция, направленная на сохранение целостности организма. Процесс отторжения кожного трансплантата наиболее наглядно отображается на картине крови: количество лимфоцитов увеличивается и сохраняется в течение почти всей реакции.

Кроме того, увеличение лимфоцитов в периферической крови и одновременно появление инфильтрата и базофильных клеток в нем дают основание предположить, что инфильтрирующие трансплантат клетки гематогенного происхождения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Даревский И. С., Коркиа И. Р., Бакрадзе М. А. В сб.: Проблемы экспериментальной биологии, «Наука», М., 1977, 32—38.
2. Коркиа И. Р., Бакрадзе М. А. В сб.: Проблемы экспериментальной и теоретической биологии, «Медицинеба», Тбилиси, 39—42, 1974.
3. Красильников К. Н. *Арх. анат., гист., эмбр.*, 50, 4, 102—107, 1977.
4. Красильников Е. Н. В сб.: Вопросы герпетологии (Мат. III Всесоюзной герпетологической конференции), Л., 1973, 106—107.
5. Фонталин Л. Н. В сб.: Иммунологическая реактивность лимфоидных органов и клеток, «Медицина», Л., 1967, 164—167.
6. Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета, «Медицина», М., 1969.
7. Gowans J. L., McGregor D. D. *Progr. Allergy*, 9, 1, 62—70, 1965.
8. McCluskey R., Venacerof B. J. *Immunol.*, 90, 466, 1963.



ი. როკია

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ზოოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

ხერხემლიან ცხოველთა კანის ნაჭრის განდევნის რეაქცია ხასიათდება იმით, რომ ტრანსპლანტატის ქვეშ ხდება ლიმფოციტების ინფილტრაცია. შესწავლილ იქნა სისხლის უჯრედთა რაოდენობრივი ცვლილებები კლდის ხელიკებზე ჩატარებული ალო- და ქსენოტრანსპლანტაციის დროს. აღმოჩნდა, რომ ინფილტრატში ჩნდება პიპერბაზოფილური უჯრედები, ხოლო ლიმფოციტებისა და ფოციური უჯრედების რაოდენობა მატულობს კანის ნაჭრის განდევნის მთელი პროცესის განმავლობაში. კლდის ხელიკებზე მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემების მაგალითზე დასტურდება მოსაზრება, რომ ტრანსპლანტანტქვეშა ინფილტრატი სისხლიდან წარმოიქმნება.

STUDY OF THE RATIO OF BLOOD CELLS DURING SKIN TRANSPLANTATION IN THE ROCK LIZARD LACERTA

I. R. KORKIA

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

S u m m a r y

Quantitative changes in the blood cells were studied during allo- and xenotransplantation in rock lizards. Hyperbasophilic cells arrayed in the infiltrate under the transplant and the process of homograft reaction was followed by an increase of blood lymphocytes and mast cells. The results have confirmed hematogenous origin of infiltrate under the transplant.

УДК 576.311.2.001.57

БИОНИКА И БИОКИБЕРНЕТИКА

## МАТЕМАТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДСТВ ГЕТЕРОТРОФНОЙ КЛЕТКИ

М. К. Бабунашвили, Б. С. Зильберфарб

*НИИ экспериментальной и клинической хирургии МЗ ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 10.12.1979

На основе учета биологических аспектов функционирования биопроизводств и с целью построения математической модели рассматриваемой биологической системы завершается рассмотрение всех необходимых математических характеристик соответствующих элементов клетки.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЕЩЕСТВ В ГЕТЕРОТРОФНОЙ КЛЕТКЕ

Приступим к рассмотрению некоторой гетеротрофной клетки, обозначив через  $A_1$  множество всех биомолекул, необходимых для удовлетворения клеточных потребителей [1].  $A_1$  содержит все биомолекулы, принадлежащие множеству потребления абстрактного потребителя биомолекул [2], а также все носители свободной энергии в клетке. В множество  $A_1$  входят также все вещества, в форме которых в клетке хранятся запасы определенных биологических соединений.

С первого взгляда эти биомолекулы, исходя из определения множества потребления потребителя биомолекул, нельзя причислить к множеству  $A_1$ . Однако из-за того, что они служат резервом, за счет которого в конечном счете удовлетворяются потребности биопотребителей, их также, очевидно, необходимо причислить к множеству  $A_1$ .

$A_1 = \{a_i\}_{i=1}^{n_1}$ , где  $n_1$ —число элементов рассматриваемого множества.

Множество всех дисфункциональных макромолекул и производных биомолекул, которые по тем или иным причинам утратили свою функциональную дееспособность, обозначим через  $A_2$ .

$A_2 = \{a_i\}_{i=n_1+1}^{n_2}$ , где  $(n_2 - n_1)$ —число элементов данного множества.

Так как множество  $A_1$  объединяет биомолекулы, способные нести свою функциональную нагрузку, а в множестве  $A_2$  содержатся аналоги тех же биомолекул, утративших свою функциональную дееспособность, очевидно  $A_1 \cap A_2 = \Lambda$ .

Определим из записи суммарных уравнений любого из биопроизводств рассматриваемой клетки наборы затрачиваемых и выпускаемых соединений [3].

Обозначим теперь через  $A_3$  множество всех биомолекул и неорганических веществ, входящих в указанные наборы, за исключением соединений, вошедших в множество  $A_1$ .

$A_3 = \{a_i\}_{i=n_2+1}^{n_3}$ , где  $(n_3 - n_2)$ —число элементов рассматриваемого множества.

Очевидно,  $A_1 \cap A_3 = \Lambda$ , согласно определению множества  $A_3$ .



Множество всех используемых в биопроизводствах веществ [3], а также биомолекул, входящих в состав рабочих групп всех биопроизводств данной клетки, обозначим через  $A_4$ . Нетрудно видеть, что  $A_4 \cap (A_1 \cup A_3) \neq \Lambda$ .

Действительно, оксалоацетат, например, является используемой биомолекулой при одной технологии функционирования основного биопроизводства [3] и принадлежит множеству  $A_4$ ; он же является выпускаемой биомолекулой при другой технологии этого же биопроизводства, то есть принадлежит множеству  $A_3$ .

Кофермент НАДФ, например, являясь переносчиком электронов, принадлежит множеству  $A_4$ , как элемент рабочих групп, и в то же время в биопроизводстве, синтезирующем пентозы из глюкозы, принадлежит множеству  $A_3$ .

Нетрудно привести также примеры того, что элементы множества  $A_4$  могут принадлежать и множеству  $A_1$ .

Так как не все элементы множества  $A_4$  синтезируются в клетке, а некоторые поступают в нее в готовом виде, очевидно, что  $A_4 \supseteq (A_1 \cup A_3)$ . Действительно, инсулин, например, входящий в состав рабочей группы биопроизводства, синтезирующего мембранные системы переноса глюкозы, производится поджелудочной железой [4] и в остальные клетки поступает в готовом виде.

Итак, любой элемент множества  $A_4$  либо принадлежит множеству  $A_1 \cup A_3$ , то есть выпускается некоторым биопроизводством, либо поступает в клетку извне [2]. Перенумеруем только те элементы множества  $A_4$ , которые поступают в данную клетку в готовом виде. Обозначим это множество через  $A_5$ .

$A_5 = \{a_i | i = n_3 + 1, \dots, n\}$ , где  $(n - n_3)$  — количество элементов данного множества.

Очевидно,  $A_5 \subset A_4$  и  $A_5 \cap (A_1 \cup A_3) = \Lambda$ .

В клетку извне могут поступать не только элементы множества  $A_5$ , но также и другие вещества, принадлежащие множествам  $A_1$  и  $A_3$ .

### ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ БИОПРОИЗВОДСТВА

Несмотря на огромные успехи, достигнутые в области биохимии клетки, далеко не все метаболические пути обнаружены и исследованы. Единственное, что с уверенностью можно сказать на сегодняшний день, — число этих путей конечно. Следовательно, число биопроизводств, определенных на этих путях, также конечно. Указанное множество биопроизводств представим следующим образом:  $U = \{u_j\}_{j=1}^N$ , где  $N$  — число всех биопроизводств в рассматриваемой клетке.

Необходимо отметить, что если даже произвольное биологическое производство относится к нескольким из введенных нами ранее [2] пяти классов биопроизводств, то ему соответствует один элемент множества  $U$ .

Любое из этих биопроизводств, можно рассматривать как некоторое отображение возможных в данном биопроизводстве полных наборов затрачиваемых веществ в соответствующие полные наборы выпускаемых веществ [3], осуществляемое с помощью определенных рабочих групп и используемых веществ. Такое представление биопроизводства в клетке аналогично понятию производства в экономической системе [5].

Определение состава неполных наборов затрачиваемых и выпускаемых веществ при каждой конкретной технологии функционирования биопроизводства позволяет осуществить запись его соответствующим

щего суммарного уравнения [3]. Необходимо отметить, что, если исходным веществом некоторого биопроизводства служит дисфункциональная биомолекула, то можно считать, что ее преобразования в биопроизводстве осуществляются отдельными конкретными способами функционирования биопроизводства. Эти способы, являясь аналогами всех существующих технологий данного биопроизводства, в то же время отличаются набором исходных веществ, в который в одном случае в качестве компоненты входит дисфункциональная биомолекула, а во втором — биомолекула, обладающая функциональной дееспособностью.

Рабочие группы биопроизводств и соответствующие наборы используемых веществ, пополняющие наборы затрачиваемых и выпускаемых биомолекул, вследствие своей специфичности, требуют отдельного рассмотрения.

**Определения.** Участие одной молекулы элемента рабочей группы определенной технологии биопроизводства в произвольной биохимической реакции, являющейся одним из звеньев этой технологии, означает его однократное использование.

Участие одной молекулы из набора используемых веществ в биопроизводстве с заданной технологией означает ее однократное использование.

Необходимо отметить, что как используемые вещества, так и элементы рабочих групп обладают в клетке свойством неоднократного использования. Это означает, что вышеуказанные биомолекулы после однократного использования сохраняют способность и далее выполнять свою функцию. Это свойство вытекает из принципа максимальной экономии, который считается одним из основополагающих биологических принципов [4]. Действительно, используемые вещества и элементы рабочих групп являются сложными молекулами, для синтеза которых, помимо необходимости наличия огромного множества исходных биомолекул, требуются также затраты большого количества энергии. Поэтому результат деятельности данной биомолекулы должен оправдать хотя бы энергетические затраты на ее создание. Следовательно, указанные вещества должны обладать свойством неоднократного использования, причем кратность использования вышеуказанных биомолекул, очевидно, конечна.

В дальнейшем указанные вещества, то есть элементы множества  $A_i$ , будем называть просто используемыми веществами.

Тогда можно принять, что каждому  $a_i$ -му ( $i = 1, \dots, n$ ), участвующему в произвольном биопроизводстве используемому веществу соответствует некоторая средняя предельная кратность его использования  $S_i$  указывающая на количество однократного использования данной молекулы в соответствующем биопроизводстве, без потери своей дееспособности.

Каждая из биомолекул множества  $A_i$  выполняет однообразную специфическую работу, независимо от технологии функционирования биопроизводства, в котором она используется [4]. Поэтому, можно считать, что величина предельной кратности постоянна и не зависит от того, в каких биопроизводствах использовалась рассматриваемая биомолекула.

Для удобства рассмотрения будем условно считать также, что однократное использование  $m$  молекул одного и того же вещества равносильно  $m$ -кратному использованию одной молекулы этого же вещества. Подобные допущения оправданы тем, что нас интересуют не биофизические и биохимические аспекты функционирования биопроизводств, а лишь те количественные соотношения между затрачиваемыми и выпускаемыми веществами, которые обусловлены их конкретными технологиями.

**Вектором затрат**  $x^j$ , соответствующим конкретному способу функционирования  $j$ -го ( $j = 1, \dots, N$ ) биопроизводства, называется  $n$ -мерный вектор  $x^j = (x_1^j, \dots, x_{n_3}^j, \dots, x_n^j)$ , где  $x_i^j$  ( $i = 1, \dots, n$ ) равен сумме количества молекул  $i$ -го вещества, затрачиваемого при данном способе функционирования  $j$ -го биопроизводства, и отношения кратности использования данной биомолекулы при этом же способе функционирования биопроизводства к ее предельной кратности использования.

Второе слагаемое в этой сумме отлично от нуля в случае, если  $a_i$  является используемым веществом; если же  $a_i$ -е вещество только используется, но не затрачивается, тогда первое слагаемое соответствующей компоненты равно нулю.

**Вектором выпуска**  $y^j$ , соответствующим конкретному способу функционирования  $j$ -го ( $j = 1, \dots, N$ ) биопроизводства, называется  $n$ -мерный вектор  $y^j = (y_1^j, \dots, y_{n_3}^j, \dots, y_n^j)$ , где  $y_i^j$  ( $i = 1, \dots, n$ ) равно количеству молекул  $i$ -го вещества, выпускаемого  $j$ -ым биопроизводством при данном способе функционирования.

Здесь необходимо оговорить следующие специфические характеристики только что введенных векторов:

1. Компоненты вектора затрат, соответствующие не затрачиваемым и не используемым при данном способе функционирования веществам, равны нулю.

2. Компоненты вектора выпусков, соответствующие не выпускаемым при данном способе функционирования биопроизводства веществам, равны нулю. Последние  $n - n_3$  компонент любого вектора выпусков всегда равны нулю, так как они соответствуют веществам множества  $A_5$ , поступающим в клетку извне.

3. Компоненты вектора выпусков, соответствующие номерам дисфункциональных биомолекул, то есть элементам множества  $A_2$ , также равны нулю, так как дисфункциональные биомолекулы, не могут выпускаться биопроизводствами.

4. Векторы затрат и выпусков полностью отображают количественные соотношения всех затрат и выпусков, обусловленных конкретным способом функционирования биопроизводства, и дают полное представление о функционировании биопроизводства.

**Вектором чистого выпуска** или процессом  $j$ -го ( $j = 1, \dots, N$ ) биопроизводства называется вектор  $(y^j - x^j)$ , где  $y^j$  и  $x^j$  — векторы выпусков и затрат соответственно, представляющие один и тот же способ функционирования  $j$ -го биопроизводства.

**Технологическим множеством**  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ )  $j$ -го биопроизводства называется множество всевозможных векторов чистых выпусков данного биопроизводства, возможных при всех способах его функционирования  $T_j = \{y^j - x^j\}$ .

Необходимо отметить, что каждое биопроизводство обладает не одной технологией получения целевого продукта из исходных веществ [3], то есть не одной совокупностью реакций, осуществляемой в определенной последовательности. Поэтому технологическое множество биопроизводства объединяет всевозможные вектора чистых выпусков, соответствующие как каждой конкретной технологии функционирования данного биопроизводства, так и их комбинациям.

Для определения вида и свойств технологического множества, соответствующего каждому биопроизводству, необходимо зафиксировать

процессы, соответствующие единичной интенсивности функционирования этих биопроизводств.

Пусть  $j$ -е ( $j = 1, \dots, N$ ) биопроизводство при единичной интенсивности функционирования с  $r$ -й технологией преобразует вектор затрат  $\bar{x}^{i(r)}$  в вектор выпусков  $\bar{y}^{j(r)}$ . Тогда вектор чистого выпуска, соответствующий единичной интенсивности функционирования  $j$ -го ( $j = 1, \dots, N$ ) биопроизводства с  $r$ -й технологией, запишется в виде вектора ( $\bar{y}^{j(r)} - \bar{x}^{i(r)}$ ). В дальнейшем этот вектор будем обозначать через  $\bar{x}^{j(r)}$ .

Тем самым при каждой конкретной технологии функционирования рассматриваемого биопроизводства фиксируется некоторый «эталонный» вектор чистого выпуска.

Прежде чем определить вид множества  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) необходимо вспомнить, что каждое биопроизводство представимо в виде нескольких цепочек биохимических реакций, соответствующих различным технологиям биопроизводства [3]. Поэтому характерной особенностью биологических производств является следующее свойство: при каждой конкретной технологии функционирования произвольного биопроизводства соотношение выпускаемых и затрачиваемых веществ остается постоянным, то есть здесь выполняется закон постоянства удельного выпуска независимо от масштабов функционирования биопроизводства с данной технологией. Согласно этому пропорциональное увеличение (уменьшение) затрат в некотором фиксированном отношении приводит к соответствующему пропорциональному увеличению (уменьшению) выпусков в том же отношении при определенной технологии функционирования произвольного биопроизводства. Следовательно, каждый вектор чистого выпуска, соответствующий  $r$ -й технологии функционирования  $j$ -го биопроизводства, представим в виде:  $\beta \bar{x}^{j(r)}$ , где  $\beta \geq 0$ .

Другими словами, все процессы биопроизводства при каждой его технологии отличаются только интенсивностью своего функционирования, которая измеряется в единицах «эталонного» процесса.

Технологическое же множество  $T_j$ , объединяющее вектора чистых выпусков, соответствующие не только каждой возможной технологии функционирования  $j$ -го биопроизводства, но и их комбинациям, представимо в виде:

$$T_j = \{x^j\} = \left\{ \sum_{r=1}^{m_j} \beta_r \bar{x}^{j(r)} \right\} \quad j = 1, \dots, N,$$

где  $m_j$  — количество возможных технологий функционирования  $j$ -го биопроизводства, а  $\beta_r \geq 0 \forall r = 1, \dots, m_j$ .

Таким образом, каждое множество  $T_j$  представляет собой множество всевозможных точек вида  $\sum_{r=1}^{m_j} \beta_r \bar{x}^{j(r)}$ ,  $\beta_r \geq 0$  ( $r = 1, \dots, m_j$ ).

В дальнейшем будем полагать, что  $m_j \leq n \forall j = 1, \dots, N$ . То есть количество всевозможных технологий функционирования любого из биопроизводств не превосходит размерности векторов технологического множества  $T_j$  или количества всех видов биомолекул, учитываемых при записи суммарных уравнений любого из биопроизводств. Это предположение основано на конкретном рассмотрении биологических производств [3].

Сформулируем теперь некоторые важные свойства технологических множеств:

1. Каждый элемент множества  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) представляет собой линейную комбинацию точек пространства  $R^n$  с неотрицательными коэффициентами или для краткости неотрицательную линейную комбинацию [5].

2. Технологическое множество  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) является подмножеством пространства  $R^n$ .

3. Каждое множество  $T_j$  содержит нулевую точку, соответствующую бездействию.

4. Технологическое множество любого биопроизводства является конусом, то есть замкнуто относительно умножения на положительные числа [6] (закон постоянства удельного выпуска независимо от масштабов производства [5]). А так как  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) содержит нулевую точку, то множество  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) замкнуто относительно умножения на неотрицательные числа, то есть  $\lambda x^j \in T_j$  для всех  $x^j \in T_j$  и  $\lambda \geq 0$ .

5. Каждое множество  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) является выпуклым множеством (отсутствие внешней неэкономичности [5]). Доказательство выпуклости множеств  $T_j$  элементарно.

6. Неосуществимость «рога изобилия» [5], то есть

$$T_j \cap R_+^n = \{0\} \quad \forall j = 1, \dots, N.$$

Это свойство означает, что ни в одном из биопроизводств не могут возникнуть положительные количества биомолекул, без каких-либо затрат.

7. Необратимость процессов [5], то есть

$$T^j \cap (-T_j) = \{0\} \quad \forall j = 1, \dots, N.$$

Это свойство означает, что никакой процесс, за исключением бездействия, не является обратимым в любом из биопроизводств.

8. Множество  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) представляет собой многогранный выпуклый конус [5]. Иначе говоря,  $T_j$  есть множество точек вида  $\bar{X}^j \beta$ ,  $T_j = \{\bar{X}^j \beta\}$ , где  $\bar{X}^j$  — матрица размерности  $n \times m_j$ , столбцы которой представляют собой вектора единичной интенсивности, соответствующие каждой из технологий функционирования  $j$ -го биопроизводства, то есть

$$\bar{X}^j = \begin{pmatrix} \bar{x}_1^{j(1)}, \dots, \bar{x}_1^{j(m_j)} \\ \dots \\ \bar{x}_n^{j(1)}, \dots, \bar{x}_n^{j(m_j)} \end{pmatrix},$$

а  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_{m_j}) \geq 0$  пробегает множество всевозможных неотрицательных  $n$ -мерных векторов.

9. Каждое технологическое множество  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) — замкнуто в  $R^n$ .

$T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) представляет собой область значений линейного оператора  $\bar{X}^j$ , который каждому вектору  $\beta \in R_+^{m_j}$  сопоставляет вектор  $x^j \in T_j \subset R^n$ . Так как  $R^{m_j}$  конечномерно, то линейный оператор  $\bar{X}^j$  — непрерывен [8].

Можно считать, что столбцы матрицы  $\bar{X}^j$  ( $j = 1, \dots, N$ ), то есть векторы  $\bar{x}_1^{j(1)}, \dots, \bar{x}_1^{j(m_j)}$  — линейно независимы. В противном случае линейно

зависимые столбцы выразим через линейно независимые и рассмотрим множество  $T_j$  как область значений линейного непрерывного оператора  $\bar{x}^j$ , столбцы матрицы которого представляют собой линейно-независимые из векторов  $\bar{x}^{j(1)}, \dots, \bar{x}^{j(m_j)}$ . Линейный оператор  $\bar{X}^j$  — обратим, так как является биекцией [8] и обратный к нему  $(\bar{X}^j)^{-1}$  также является линейным [7], а поскольку определен на конечномерном пространстве, то и непрерывен [8]. Непрерывность оператора  $(\bar{X}^j)^{-1}$  необходима и достаточна для того, чтобы прообраз замкнутого множества был бы замкнутым множеством [8]. А так как область определения оператора  $\bar{X}^j$ , то есть  $R^{m_j}$ , — замкнутое множество в  $R^{m_j}$ , следовательно и  $T_j$  — область значений указанного оператора — замкнута в  $R^n$ . В случае линейной зависимости векторов  $\bar{x}^{j(1)}, \dots, \bar{x}^{j(m_j)}$  и перехода к оператору  $\bar{x}^j$  можно показать, что область его определения также представляет собой замкнутое множество в пространстве  $R^{m_j - v}$ , где  $(m_j - v)$  — число линейно независимых из указанных векторов.

Итак, каждое множество  $T_j \subset R^n$  ( $j = 1, \dots, N$ ) — замкнуто, выпукло, конус, не содержит точек  $R^n$ , кроме нулевой, антисимметрично.

### СОВОКУПНЫЕ ПРОЦЕССЫ

Клеточный метаболизм представляет собой совместное функционирование  $N$  биопроизводств. Характеристики каждого из биопроизводств позволяют описать весь совокупный процесс.

Пусть  $T_j$  ( $j = 1, \dots, N$ ) — технологическое множество  $j$ -го биопроизводства. Со совокупным технологическим множеством  $T$  называется множество, являющееся векторной суммой множеств  $T_j$ , то есть

$$T = \sum_{j=1}^N T_j = \left\{ \sum_{j=1}^N x^j \mid x^j \in T_j \right\} = \left\{ \sum_{j=1}^N \sum_{r=1}^{m_j} \beta_r \bar{x}^{j(r)} \mid \beta_r \geq 0 \right\}.$$

Иными словами, каждый элемент совокупного технологического множества представляет собой совокупный процесс функционирования биопроизводств и равен сумме векторов чистых выпусков каждого из биопроизводств.

Таким образом, совокупное технологическое множество служит технологическим множеством для всего клеточного метаболизма в целом.

Совокупный процесс представляет собой  $n$ -мерный вектор

$$x = \left( \sum_{j=1}^N x_1^j, \dots, \sum_{j=1}^N x_n^j \right),$$

каждая  $i$ -я ( $i = 1, \dots, n$ ) компонента которого представляет собой совокупный чистый выпуск  $a_i$ -го вещества при совместном функционировании  $N$  биопроизводств.

Сформулируем некоторые свойства совокупного технологического множества  $T$ :

1.  $T$  — выпуклое множество.
2.  $T$  — конус.

3. Неосуществимость «рога изобилия», т. е.  $T \cap R^+ = \{0\}$ .

4. Необратимость совокупных процессов  $T \cap (-T) = \{0\}$ .

Последние два свойства требуют обоснования. Неосуществимость «рога изобилия» и необратимость совокупных процессов для совокупного технологического множества не являются столь очевидными свойствами, как для технологического множества каждого биопроизводства. Действительно, из свойств каждого биопроизводства, очевидно, не могут возникать положительные количества биомолекул без каких-либо затрат, и никакой процесс не является обратимым, за исключением бездействия. Для совокупного же технологического множества неосуществимость «рога изобилия» выполняется, т. к. не все затраты каждого из биопроизводств покрываются другими биопроизводствами. Без поступления в клетку извне некоторых веществ, невозможно существование вектора выпуска для все биопроизводств [4]. Это означает, что любой вектор чистого выпуска, соответствующий совокупному процессу и отличный от тождественного нуля, имеет отрицательные компоненты, соответствующие тем элементам, которые поступают в клетку в готовом виде, но не синтезируются в ней. По этой же причине никакой из совокупных процессов не является обратимым.

Тем самым завершается математическое описание биологических производств в гетеротрофной клетке.

#### ლიტერატურა

1. Б а б у н а ш в и л ი მ. კ., З и л ь б е რ ფ ა რ ბ ბ. ს. Изв. АН ГССР, сер. биол., 3, 1, 5—10, 1977.
2. Б а б у н а ш в и л ი მ. კ., З и л ь б е რ ფ ა რ ბ ბ. ს. Изв. АН ГССР, сер. биол., 3, 3, 197—204, 1977.
3. З и л ь б е რ ფ ა რ ბ ბ. ს. Изв. АН ГССР, сер. биол., 4, 3, 197—205, 1978.
4. Л е и н и д ж е რ ა. Биохимия, «Мир», М., 1974.
5. Н и к а й д о х. Выпуклые структуры и математическая экономика. «Мир», М., 1972.
6. Р о к а ф е л л а р Р. Выпуклый анализ, «Мир», М., 1973.
7. Х а л м о ш П. Конечномерные векторные пространства, Физматгиз, М., 1963.
8. Ш в а р ц Л. Анализ, I, «Мир», М., 1972.

#### ჰეტეროტროფული უჯრედის ბიოლოგიური წარმოებების მათემატიკური მახასიათებლები

მ. ბაბუნაშვილი, ბ. ზილბერფარბი

საქართველოს ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ექსპერიმენტული და კლინიკური ქირურგიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

ნაშრომში, ბიოწარმოებების ფუნქციონირების ბიოლოგიური ასპექტების გათვალისწინებით, განხილულია უჯრედის მათემატიკური მოდელის აგებისათვის საჭირო სათანადო მახასიათებლები.

MATHEMATICAL CHARACTERISTICS OF BIOPRODUCTION IN  
HETEROTROPHIC CELL



M. K. BABUNASHVILI, B. S. ZILBERFARB

Institute of Experimental and Clinical Surgery, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

Considering the biological aspects of bioproduction functioning all the necessary mathematical characteristics convenient to the cell elements for the purpose of mathematical modelling of the examined biological system are discussed.



ХРОНИКА

### ВСЕСОЮЗНАЯ ШКОЛА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ФАРМАКОЛОГИИ

Министерство здравоохранения СССР, ЦК ВЛКСМ, Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР, Отделение медицинских наук Северо-Кавказского научного центра высшей школы с 8—15 сентября 1980 г. в г. Ростове-на-Дону на базе Ростовского государственного медицинского института проводили занятия Всесоюзной школы молодых ученых и специалистов по фармакологии. В качестве лекторов были приглашены такие выдающиеся ученые нашей страны как Машковский М. Д., Закусов В. В., Лакин К. М., Вальдман А. В. (председатель оргкомитета), Комиссаров И. В., Харкевич Д. А., Бородкин Ю. С., Раевский К. С., Розенштраух Л. В. и др. Нужно отметить высокопрофессиональный уровень лекций, прочитанных как маститыми, так и сравнительно молодыми учеными. Среди них хотелось бы выделить доклады: Р. Г. Борожня «Фармакологические аспекты простанойдов», В. А. Ткачука «Циклические нуклеотиды и ферменты их метаболизма как посредники фармакологического эффекта», Н. Н. Каркищенко «Планирование фармакологических исследований с использованием универсальных специализированных ЭВМ».

Слушатели школы фармакологов с большим воодушевлением выслушали приветственную телеграмму от вице-президента АН СССР Е. П. Велихова, которую зачитал академик АМН СССР, проф. М. Д. Машковский.

Подытоживая работу Всесоюзной школы фармакологов, можно с уверенностью сказать, что намеченная оргкомитетом цель достигнута. «Научная стыковка» ученых разного профиля: фармакологов, биохимиков, физиологов, юристов, математиков вызвала всплеск новых идей и указала на новые формы и пути их сотрудничества на благо нашей советской науки.

Т. А. Джалиашвили

УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ ШЕСТОГО ТОМА

А

- Авалиани С. Ш. — № 2, 101  
Акифьев А. П. — № 2, 156  
Алания М. Д. — № 2, 141  
Алексидзе Н. Г. — № 3, 273  
Амашукели И. С. — № 1, 5  
Андриадзе Л. И. — № 4, 299  
Апели Н. А. — № 3, 269  
Артюхина Т. В. — № 6, 506  
Ахведиани Е. Н. — № 6, 553

Б

- Бабунашвили М. К. — № 6, 565  
Балашвили М. И. — № 3, 263  
Баханашвили Т. А. — № 3, 273  
Бахтадзе Г. И. — № 3, 217  
Бахуташвили В. И. — № 2, 154  
Биркадзе Т. В. — № 5, 462  
Благовещенская Р. П. — № 6, 506  
Бокочадзе Н. Н. — № 4, 364  
Болтин А. Н. — № 6, 540  
Бурчак-Абрамович Н. И. — № 4, 324  
Буцхрикидзе М. П. — № 4, 354

Г

- Гамарян А. А. — № 6, 540  
Гаприндашвили Т. В. — № 6, 506  
Гармашова Л. М. — № 6, 546  
Гачечиладзе Л. К. — № 5, 462  
Гвилава М. Ш. — № 3, 244  
Гвичия А. Ш. — № 2, 124  
Гелашвили Н. А. — № 1, 5  
Георгадзе И. А. — № 6, 535  
Георгадзе И. И. — № 5, 462  
Геркеули М. З. — № 4, 320  
Гаиришвили Н. А. — № 4, 354; № 6, 485  
Гогинашвили Н. Г. — № 5, 456; № 6, 553  
Гогнадзе Н. И. — № 3, 280; № 4, 386  
Гогоришвили Д. А. — № 2, 169  
Голубев Д. Б. — № 6, 546  
Горгидзе А. Д. — № 4, 348  
Гоциридзе Е. Г. — № 4, 306  
Григолава Б. Л. — № 2, 138  
Григорьевса Л. С. — № 4, 364

Д

- Давитая Г. Ш. — № 2, 132  
Дараселия Н. А. — № 4, 330  
Джохадзе Д. И. — № 3, 263  
Дзамашвили К. С. — № 1, 18

- Дзамоева Э. И. — № 1, 25  
Дидимова Е. В. — № 6, 499  
Дубровский В. С. — № 6, 506  
Дурмишидзе С. В. — № 1, 35

Е

- Егназарова А. Р. — № 3, 255  
Ениколопова Л. С. — № 6, 540  
Енукидзе Г. П. — № 1, 67

Ж

- Жвания М. Г. — № 6, 493  
Жгенти Ц. Я. — № 2, 116

З

- Заалишвили М. М. — № 1, 79; № 2, 169;  
№ 3, 280; 285; № 4, 364; 376  
Заалишвили Т. М. № 2, 141  
Зардинашвили М. Ф. — № 6, 553  
Зедгинидзе А. Г. — № 4, 340  
Зильберфарб Б. С. — № 6, 565  
Зурбениани Б. Г. — № 3, 231

И

- Имнадзе М. И. — № 3, 244

К

- Каджая Г. Ш. — № 2, 190  
Калатозова Г. Б. — № 4, 330  
Капанадзе И. С. — № 5, 469  
Капанадзе Р. В. — № 5, 429  
Каратыгин И. И. — № 1, 50  
Карсанов Н. В. — № 5, 429  
Карселадзе М. В. — № 3, 280; № 4, 376  
Картвелишвили Р. Г. — № 5, 389  
Квавадзе Э. Ш. — № 5, 440  
Квеситадзе Г. И. — № 2, 189  
Кения В. М. — № 3, 197  
Керкадзе И. Г. — № 5, 469  
Киквидзе И. М. — № 1, 42  
Кипладзе Л. В. — № 6, 535  
Кинцурашвили Д. Ф. — № 1, 35  
Китнашвили Л. А. — № 1, 5  
Когновицкая А. И. — № 5, 462  
Козлов А. А. — № 2; 182; № 3, 277  
Козлова Н. В. — № 2, 182  
Коркия И. Р. — № 6, 561  
Костенко Н. А. — № 3, 211  
Кумснашвили Л. Б. — № 1, 5  
Купарадзе М. Р. — № 3, 211



Купрадзе С. А. — № 2, 154  
 Кутубидзе М. Т. — № 1, 12  
 Кухалейшвили Л. К. — № 4, 311

**Л**

Лазриев И. А. — № 1, 25  
 Латибашвили З. А. — № 6, 514  
 Ломидзе Ц. В. — № 1, 56  
 Ломინадзе Т. А. — № 2, 185; № 4, 381;  
 № 5, 448

**М**

Майсов Н. И. — № 3, 273  
 Малашенков А. И. — № 6, 506  
 Маргиани Д. О. — № 2, 141  
 Марсагишвили Г. А. — № 2, 164  
 Мархвандзе Р. И. — № 6, 520  
 Мачавариани Г. А. — № 2, 177; № 4, 371  
 Мачарашвили В. М. — № 1, 50  
 Мгалоблишвили О. В. — № 4, 334; № 6,  
 553

Мжавия И. А. — № 5, 395  
 Мествиришвили Л. П. — № 5, 402  
 Микадзе Г. В. — № 3, 280; № 4, 376  
 Микеладзе Д. Г. — № 3, 223  
 Михайлова С. П. — № 6, 506  
 Момот О. Ф. — № 6, 546  
 Мосидзе В. М. — № 2, 164  
 Мхендзе Е. Г. — № 5, 419  
 Мямлина Г. А. — № 6, 506

**Н**

Наврозашвили Н. М. — № 3, 255  
 Надарейшвили К. Ш. — № 1, 72; № 2, 164  
 Надирашвили Н. Ш. — № 3, 285  
 Найхин А. Н. — № 6, 546  
 Накаидзе Н. Ш. — № 2, 156  
 Нанобашвили З. И. — № 2, 108  
 Нарикашвили С. П. — № 2, 108  
 Натадзе Л. Л. — № 5, 476  
 Нацнашвили Э. Я. — № 4, 334; № 5, 456;  
 № 6, 553  
 Небиеридзе Р. Б. — № 4, 293  
 Николайшвили К. Г. — № 1, 67; № 5, 440  
 Нуцубидзе Н. Н. — № 2, 189

**О**

Обухова Л. К. — № 2, 156  
 Окуджава В. М. — № 5, 395, 402  
 Окуджава Н. М. — № 2, 154  
 Опарин А. И. — № 1, 92  
 Орлова Т. Г. — № 5, 462

**П**

Парцхаладзе Н. Н. — № 1, 88  
 Папуашвили Н. С. — № 5, 402  
 Пилнев С. А. — № 2, 147  
 Прундзе Г. Н. — № 1, 35  
 Пшендин А. И. — № 6, 514

**Р**

Рапава А. В. — № 3, 244  
 Рижинашвили Р. С. — № 2, 164  
 Рогозкин В. А. — № 6, 514  
 Рухадзе У. А. — № 6, 540

**С**

Сахадзе Л. И. — № 3, 244  
 Сванидзе И. К. — № 1, 25; № 6, 499  
 Сванидзе Э. С. — № 4, 364  
 Селихова Е. В. — № 5, 429  
 Симонидзе М. Ш. — № 3, 285  
 Сичинава Ш. Г. — № 3, 237  
 Соболева Е. Р. — № 6, 506  
 Соловьев П. И. — № 6, 535  
 Стефаненко Г. А. — № 4, 364  
 Сукнидзе Ц. Г. — № 5, 389  
 Сулаквелидзе Ц. П. — № 3, 269  
 Сургуладзе Т. Т. — № 2, 169

**Т**

Тамазян А. С. — № 2, 141  
 Топурия Н. В. — № 6, 546  
 Топчашвили Г. И. — № 3, 255  
 Туманишвили Г. Д. — № 3, 277

**У**

Убери Н. П. — № 5, 429  
 Унгладзе А. А. — № 5, 412

**Ф**

Фейгин Г. В. — № 1, 72  
 Фрайкина Т. Я. — № 3, 223

**Х**

Хананашвили М. М. — № 5, 389  
 Харебава Л. А. — № 1, 5  
 Хирсели А. И. — № 4, 334  
 Хуцишвили Т. С. — № 3, 205

**Ц**

Цакадзе Л. Г. — № 4, 306  
 Цинцадзе К. А. — № 3, 250  
 Цинцишвили А. Ш. — № 1, 25  
 Цхомелидзе О. Н. — № 1, 50

**Ч**

Чанишвили Т. Г. — № 5, 462  
 Чантурая О. А. — № 3, 205  
 Челидзе Л. Т. — № 6, 526  
 Чиквашвили Д. В. — № 4, 306  
 Чикошвили Т. И. — № 1, 5  
 Чичинадзе Э. В. — № 5, 462  
 Чочиева К. И. — № 1, 61

**Ш**

Шеварднадзе Л. М. — № 1, 79  
 Штромберг А. Я. — № 1, 42; № 4, 320

**Я**

Ярлыкова Е. И. — № 6, 506



## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

2. **Объём 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. **Объём обзорной статьи—24 страницы, краткого сообщения** со списком литературы и кратким резюме на английском языке (не более 6 строк)—**до 4 страниц** машинописи. Краткие сообщения можно иллюстрировать 1—2 рисунками.

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

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

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

4. Введение должно содержать краткое изложение сути рассматриваемой проблемы и задачи исследования. Описание методики должно быть кратким, но позволяющим читателю самостоятельно оценить соответствие техники и методических приемов, использованных при выполнении работы. Описание результатов и их обсуждение должны ограничиваться рассмотрением и оценкой важнейших фактов, полученных в экспериментах. В конце статьи 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, раздел биологии, инициалы и фамилии авторов, заглавие, название журнала. В конце реферата следует указать количество таблиц, рисунков, библиографические сведения. После реферата слева в квадратных скобках нужно указать научное учреждение, в котором выполнена работа. Реферат должен быть подписан автором.

6. **Иллюстрации** — четкие фотографии на глянцевой бумаге и рисованные графики на калке или белой чертёжной бумаге — следует представлять в двух экземплярах (с надписанным 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 оригинальной — в списке литературы. **Список литературы составляется по алфавиту**. В начале списка необходимо приводить литературу грузинским или русским шрифтом, а затем латинским. После порядкового номера (в тексте статьи он ставится в квадратные скобки) следует давать фамилию и инициалы авторов, название издания, затем: для **периодических** изданий — том, страницы (от и до), год; для **непериодических** — название издательства, место, год издания и страницы.

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

9. Публикации 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 спечаток. Выправленные корректуры возвращаются в редакцию в трехдневный срок. При задержке корректур редакция публикует статьи по первоначальному тексту.

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

12. Авторы получают бесплатно 12 отдельных оттисков.

6. 1157/48



Цена 70 коп.

76 204