

789-8
1988

ISSN—0321—1665



საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР

PROCEEDINGS OF THE ACADEMY OF SCIENCES

OF THE GEORGIAN SSR

ბიოლოგია

სერია

СЕРИЯ

БИОЛОГИЧЕСКАЯ

1988 N 3

თბილისი - ტომი
- ТБИЛИСИ - ТОМ
- TBILISI - VOL.

14

СПИСОК РАЗДЕЛОВ БИОЛОГИИ,
ПО КОТОРЫМ ПРИНИМАЮТСЯ СТАТЬИ

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

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИНСКОЙ ССР



ბიოლოგიის სერია СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ

ტომი 14, № 3
Том

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

გამომცემლობა „მეცნიერება“
ИЗДАТЕЛЬСТВО «МЕЦНИЕРЕБА»

თბილისი
ТБИЛИСИ

1988

სარედაქციო კოლეგია:

მთავარი რედაქტორი ვ. ოჯუჯავა

მთავარი რედაქტორის მოადგილე თ. ონიანი

სწავლული მდივანი გ. ბეკია

ლ. გაბუნია, ს. ღურმიშიძე, მ. ზაალიშვილი, გ. თუმანიშვილი, გ. კანდელაკი,

კ. ნადარეიშვილი, გ. ნახუცრიშვილი, გ. სანაძე, ბ. ყურაშვილი,

თ. ჭანიშვილი, ნ. ჯავახიშვილი

პასუხისმგებელი მდივანი ს. ლაბაძე

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор В. М. Окуджава

Зам. главного редактора Т. Н. Ониани

Ученый секретарь Г. Л. Бека

Л. К. Габуния, Н. А. Джавахишвили, С. В. Дурмишидзе, М. М. Заалишвили,

Г. В. Канделаки, Б. Е. Курашвили, К. Ш. Надарейшвили, Г. Ш. Нахуцришвили,

Г. А. Санадзе, Г. Д. Туманишвили, Т. Г. Чанишвили,

Ответственный секретарь С. Р. Лабадзе

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief V. M. Okujava

Associate Editor T. N. Oniani

Editorial Secretary G. L. Bekia

T. G. Chanishvili, N. A. Djavakhishvili, S. V. Durmishidze,

L. K. Gabunia, G. V. Kandelaki, B. E. Kurashvili,

K. Sh. Nadareishvili, G. Sh. Nakhutsrishvili,

G. A. Sanadze, G. D. Tumanishvili, M. M. Zaalishvili,

Executive Secretary S. R. Labadze

© Известия АН ГССР

Серия биологическая, 1988

Корректор Д. Р. Арчвадзе

Сдано в набор 25.03.1988; Подписано к печати 13.05.1988; Формат бумаги

70×108²/₁₆; Бумага № 1; Печатных л. 6,7; Уч.-издат. л. 5,5

УЭ 09852;

Тираж 1000;

Заказ 1046;

Цена 85 коп.

გამომცემლობა „მეცნიერება“, თბილისი, 380060, კუტუზოვის ქ., 19

Издательство «Мецниереба», Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

საქართველოს სსრ მეცნ. აკადემიის სტამბა, თბილისი 380060, კუტუზოვის ქ. 19

Типография АН Грузинской ССР, Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

СОДЕРЖАНИЕ — შიგნითი — CONTENTS

- 11881
- Т. К. Джанашиа, Л. И. Шелка. Блокирующее действие фасцигального ядра мозжечка на эпилептиформную активность нео- и палеокортекса кошки 149
- თ. ჯანაშია, ლ. შჩოლკა. ნათხემის კარვისებრი ბირთვის შემაკავებელი გავლენა კატის ახალი და ძველი ქერქის ეპილეფსიურ აქტივობაზე
- T. K. Janashia, L. I. Shchotka. Influence of the cerebellar structures on neo-and paleocortical epileptiform activity of the cat
- М. Г. Цагарели, О. А. Генкина. Решение зрительно-пространственной задачи в условиях маскировки в норме и при хроническом алкоголизме 154
- მ. ცაგარელი, თ. გენკინა. მხედველობით-სივრცითა ამოცანის შესრულება მასკირების პირობებში ნორმასა და ქრონიკული ალკოჰოლიზმის დროს
- M. G. Tsagareli, O. A. Genkina. Visual-spatial problem solution by healthy subjects and chronic alcoholics in masking condition
- Д. Г. Цинцадзе, Л. Д. Пхакадзе. Влияние скополамина и галоперидола на краткосрочную образную память у кошек 161
- დ. ცინცაძე, ლ. ფხაკაძე. სკოპოლამინისა და ჰალოპერიდოლის გავლენა კატების ხანმოკლე ხატისმიერ მეხსიერებაზე
- D. G. Tsintsadze, L. D. Pkhakadze. Effect of scopolamine and haloperidole of short-term image memory in cats
- Г. К. Гогичадзе. Кариогамная теория происхождения злокачественных новообразований в свете достижений биологии 166
- გ. გოგიჩაძე. ავთვისებიან სიმსივნეთა წარმოქმნის კარიოგამული თეორია ბიოლოგიის ახალი მიღწევების ფონზე
- G. K. Gogichadze. Karyogamic theory of malignant neoplasms in the light of biological approach
- Г. З. Григорашвили, Э. Г. Бостоганашвили, Н. Н. Белиашвили, Н. Д. Маглаперидзе, И. И. Мониава. Исследование биологической ценности и безвредности белкового концентрата из винных дрожжевых осадков 174
- გ. გრიგორაშვილი, ე. ბოსტოგანაშვილი, ნ. ბელიაშვილი, ნ. მაღლაფერიძე, ი. მონიავა. ლექის ცილის კონცენტრატის ბიოლოგიური ღირებულების და უვნებლობის გამოკვლევა
- G. Z. Grigorashvili, E. G. Bostoganashvili, N. N. Beliashvili, N. D. Maglaperidze, I. I. Moniava. Study of biological value and innocuous effects of a protein concentrate from wine yeast slush
- К. Н. Патараия, Н. И. Ониашвили, Л. С. Силагадзе, И. Г. Ниорадзе. Изучение влияния комплексобразующих веществ при действии малых концентраций свинца на организм в эксперименте . . . 180
- კ. პატარაია, ნ. თნიაშვილი, ლ. სილაგაძე, ი. ნიორაძე. ორგანიზმზე ტყვიის მცირე კონცენტრაციების ზემოქმედების დროს კომპლექსწარმოქმნელობითი ნივთიერებათა გავლენის შესწავლა ექსპერიმენტში
- K. N. Pataraiia, N. I. Oniashvili, L. S. Silagadze, I. G. Nioradze. Experimental study of the influence of complex-forming agents during the action on the organisms of small concentrations of lead

საქ. სსრ კ. მარქსის
სახ. სახ. რესპუბ.
ბიბლიოთეკა

- Н. Н. Қипшидзе, Б. И. Чумбуридзе, Н. Т. Менабде, А. Г. Самадашвили. К вопросу изучения фармакокинетики и метаболизма антиатеросклеротического препарата пармидин 184
- ბ. ყიფშიძე, ბ. ჭუმბურიძე, ნ. მენაბდე, ა. სამადაშვილი. ანტი-ათეროსკლეროზული პრეპარატის პარმიდინის ფარმაკოკინეტიკის და მეტაბოლიზმის შესწავლის საკითხისათვის.
- N. N. Kipshidze, B. I. Chumburidze, N. T. Menabde, A. G. Samadashvili. On the problems of investigation of pharmacokinetics and metabolism of antiatherosclerotic drug parmidin
- Л. К. Габунья, В. В. Курбатов, А. Г. Сеников. О копытообразных следах из меловых отложений Юго-Западного Гиссара 189
- ლ. გაბუნია, ვ. კურბატოვი, ა. სენიკოვი. ჩლიქისებური ნატერვლები სამხრეთ-დასავლეთ გისარის ცარცულიდან
- L. K. Gabunia, V. V. Kurbatov, A. G. Sennikov. Hoof-like footprints from the cretaceous of South—West Gissar
- В. М. Чхиквадзе, В. Ф. Шувалов. Новый вид трионикса из верхне-меловых отложений Монголии 198
- ვ. ჩხიკვაძე, ვ. შუვალოვი. კუ-ტრიონიქსის ახალი სახეობა მონღოლეთის ზედაცარცული ნალექებიდან
- V. M. Chkhikvadze, V. F. Shuvalov. A new species of soft-shell turtle from the upper sediments of Mongolia
- Э. Ш. Вардосанидзе, Д. С. Пирцхалайшвили, М. А. Даракхвелидзе, Ц. Г. Қиквадзе. Изменение чувствительности хомяков к трансплантации малых доз опухолевых клеток под влиянием некоторых факторов 205
- ე. ვარდოსანიძე, დ. ფირცხალაიშვილი, მ. დარახველიძე, ც. კიკვაძე. ზოგიერთი ფაქტორის გავლენა ზაზუნების მგრძობელობაზე სიმსივნური უჯრედების მცირე დოზით ტრანსპლანტაციის მიმართ.
- E. Sh. Vardosanidze, D. S. Pirtskhalaishvili, M. A. Darakhvelidze, Ts. G. Kikvadze. Change in sensitivity of hamsters to tumour cell transplantation in small amounts under the influence of some factors
- Г. В. Микадзе, М. Ш. Меликишвили, М. Г. Дolidze, М. М. Заалишвили. Некоторые данные о тропомиозине мышцы желудка кролика 211
- გ. მიქაძე, მ. მელიქიშვილი, მ. დოლიძე, მ. ზაალიშვილი. ზოგიერთი მონაცემები კურდღლის კუჭის კუნთის ტროპომიოზინის შესახებ
- Г. V. Mikadze, M. Sh. Melikishvili, M. G. Dolidze, M. M. Zaalishvili. Some data of rabbit stomach Muscle tropomyosin

УДК 612.825

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

БЛОКИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ФАСТИГИАЛЬНОГО ЯДРА МОЗЖЕЧКА НА ЭПИЛЕПТИФОРМНУЮ АКТИВНОСТЬ НЕО- И ПАЛЕОКОРТЕКСА КОШКИ

Т. К. Джанашиа, Л. И. Щелка

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

Поступила в редакцию 6.04.1987

На свободноподвижных кошках в хроническом эксперименте исследовалось влияние раздражения фастигиальных ядер мозжечка на генерализованную эпилептиформную активность, вызванную внутримышечным введением больших доз пенициллина (300000—400000 *ед/кг*). Высокочастотное электрическое раздражение фастигиального ядра мозжечка вызывает торможение эпилептиформной активности как в новой (сенсомоторной), так и в старой коре (гиппокамп), тогда как низкочастотное вызывает или усиливает эпилептиформную активность как нео-, так и палеокортикальных структур.

В литературе накопилось много интересных данных насчет тормозного действия мозжечка на эпилептиформную активность. Некоторые авторы, раздражая разные ядра мозжечка, получали тормозной эффект при корковой эпилепсии [4], другие при височной [9]. Были проведены наблюдения на людях, которым с помощью хронических электродов раздражением передней черви мозжечка снижали частоту припадков [5]. Схожие результаты отмечаются в опытах, проведенных на крысах, кроликах, обезьянах [1, 6, 8, 11, 12], хотя есть и противоположные данные [13].

В настоящее время стержневым вопросом в эпилептологии является, с одной стороны, установление роли различных мозговых образований в генезе или облегчении судорожного приступа, а с другой — выявление структур, тормозящих эпилептиче-

скую активность. Выявление структур, которые действуют тормозяще на эпилептиформную активность мозга, используя нейрофизиологические и нейрофармакологические методы, является весьма актуальной проблемой и, кроме теоретического, приобретает практическую значимость.

Для вызова эпилептической активности применяют электрическую стимуляцию коры, вживление в кору кобальтовой или алюминиевой пасты, разные фармакологические вещества [3, 7, 14], апплицируемые на поверхность коры, или введенные системно. Цель настоящей работы — в хронических условиях эксперимента изучить влияние электрического раздражения фастигиальных ядер мозжечка на эпилептиформную активность мозга, вызванную внутримышечным введением пенициллина.

МЕТОДИКА

Опыты ставились на половозрелых кошках в хронических условиях. Стереотаксически ориентированные [10, 15] электроды под глубоким

небуталовым наркозом вживлялись в мозжечковые ядра, новую кору, подкорковые ядра, лимбические структуры. Опыты проводились через не-

делю после вживления электродов. Электрическое раздражение фастигиальных ядер мозжечка производилось стимулятором ЭСУ-2. Электрическая активность нео- и палеокортикальных структур регистрировалась на Венгерском электроэнцефалографе ЭЭГ-16. Эпилептическая активность в структурах мозга вызывалась внутримышечным введением пенициллина (300000—400000 ед/кг). Подбирались дозы пенициллина таким образом, чтобы вызывались только лишь электроэнцефалографические изменения, без поведенческих сдвигов, характерных для эпилептического состояния. Эпилептическая активность генерализованного типа у кошек проявля-

лась через 40—60 мин после введения пенициллина и характеризовалась периодичностью.

По окончании опытов производилась эвтаназия животных внутрибрюшинным введением летальной дозы нембутала (90—100 мг/кг); мозг перфузировался пропусканием через сонные артерии 10%-ного раствора формалина, извлекался; после фиксации в таком же растворе на фронтальных серийных срезах (толщиной 20 мкм), окрашенных по методу Нисля, оценивалась точность локализации кончиков электродов, обозначенных пропусканием через них постоянного тока силой 5—10 мА в течение 30 с.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние раздражения фастигиального ядра мозжечка разными параметрами изучалось как во время генерализованных судорог, так и в между-

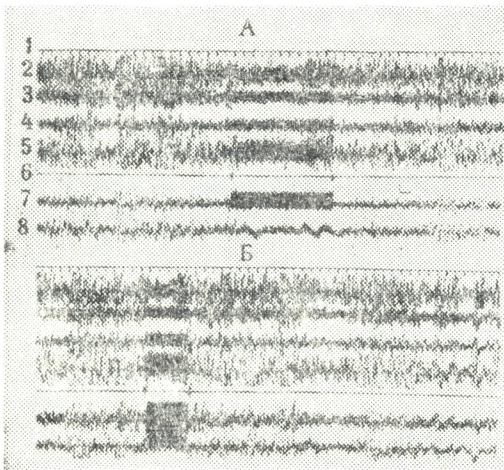


Рис. 1. Влияние низкочастотного электрического раздражения левого фастигиального ядра мозжечка на активность мозговых структур: 1 — отметка времени в с; 2 — левая сенсомоторная кора; 3 — правый дорсальный гиппокамп; 4 — правое латеральное ядро гипоталамуса; 5 — правая сенсомоторная кора; 6 — линия раздражения; 7 — правое фастигиальное ядро; 8 — кора мозжечка. Параметры раздражения: А — 7В; 10Гц; 0,1мс; Б — 10В; 10Гц; 0,1мс. Калибровка 100мВ, время 1мс

дорожным периоде. После внутримышечного введения пенициллина в электрической активности мозга доминировали генерализованные судоро-

рожные разряды. Они ярче были выражены в новой и старой коре, а в меньшей степени — мозжечковых структурах (фастигиальное ядро и червь). Если на таком фоне производилось низкочастотное, слабое электрическое раздражение (5—7В; 10 Гц; 0,1 мс) фастигиального ядра, то в электрической активности оно не вызывало заметных изменений (рис. 1А). Некоторое усиление раздражающей силы (10 В), при такой же частоте, также не влияло на генерализованную активность (рис. 1Б).

Слабое низкочастотное раздражение фастигиального ядра (5—7 В; 10 Гц; 0,1 мс), подаваемое между генерализованными разрядами на десинхронизированном фоне, сразу же вызывало возникновение эпилептиформных синхронных высокоамплитудных волн, ярковыраженных в новой коре и в меньшей степени в лимбической и мозжечковой областях (рис. 2А). Более сильное электрическое раздражение фастигиального ядра (8—10 В; 10 Гц; 0,1 мс) вызывало эпилептическую активность генерализованного типа, с хорошо выраженным последствием, как в новой и старой коре, так и мозжечковых структурах — контралатеральное ядро и червь мозжечка (рис. 2Б).

Таким образом, наши данные показали, что как слабое, так и сильное низкочастотное электрическое раздражение фастигиальных ядер мозжечка не оказывает влияние на патологическую, эпилептиформ-

ную активность, вызванную внутримышечным введением пенициллина. Оно способствует развитию этой активности, если раздражение производится на фоне нормальной электрической активности. Здесь необходимо отметить, что эпилептиформные вол-

100 Гц; 01 мс) на фоне генерализованной активности, продолжающейся приблизительно 7—10 мин, вызвало сильно выраженное торможение эпилептиформной активности, как во время, так и после выключения раздражения (рис. 3Б).

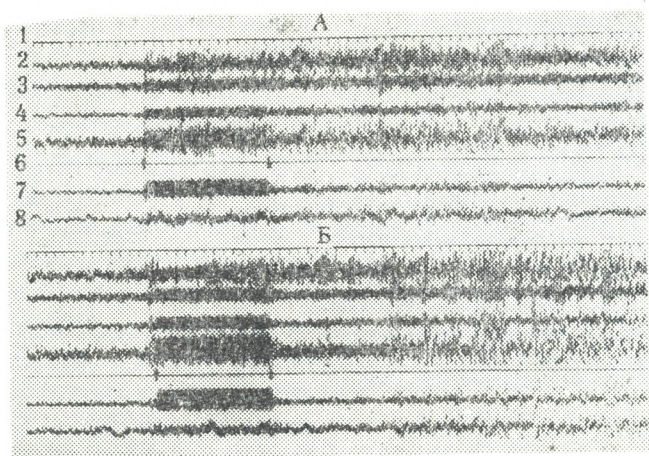


Рис. 2. Влияние и отведения те же, что и на рис. 1. Параметры раздражения: А — 7В; 10 Гц; 0,1 мс; Б — 9 В; 10 Гц; 0,1 мс. Калибровка 100 мВ; время 1 мс

ны при раздражении фастигиального ядра первоначально развивались в сенсомоторной коре, а затем в гиппокампе и других структурах мозга.

В другой серии экспериментов изучалось влияние высокочастотного электрического раздражения фастигиальных ядер мозжечка на эпилептиформную активность. В опытах, когда на фоне эпилептиформных разрядов генерализованного типа подавалось слабое высокочастотное электрическое раздражение фастигиальных ядер (5 В; 100 Гц; 01 мс), эпилептиформные волны исчезали, активность десинхронизировалась и продолжалась некоторое время и после прекращения раздражения — 10—12 с. Синхронные высокоамплитудные эпилептиформные волны начинали появляться в новой коре (сенсомоторной), а в гиппокампе, гипоталамусе и мозжечковых ядрах они отсутствовали (рис. 3А). Усиление высокочастотного раздражения фастигиального ядра (9—10 В;

Сильное высокочастотное электрическое раздражение фастигиального ядра, подаваемое в период отсутствия патологических волн, т. е. на десинхронизированном фоне (9—100 В; 100 Гц; 0,1 мс), в электрической активности как новой коры, так и старой, а также мозжечковых структур, в отличие от низкочастотного раздражения, не вызывало развития эпилептиформных разрядов (рис. 3В). Что касается тормозящего эффекта, то после сильного высокочастотного раздражения фастигиального ядра мозжечка, период появления следующей эпилептической активности значительно удлинялся.

Таким образом, наши данные дают право заключить, что внутримышечное введение пенициллина у кошек вызывало циклическую активность эпилептиформного типа. Сильное высокочастотное электрическое раздражение фастигиального ядра мозжечка тормозит генерализованные волны и блокирует эпилепти-

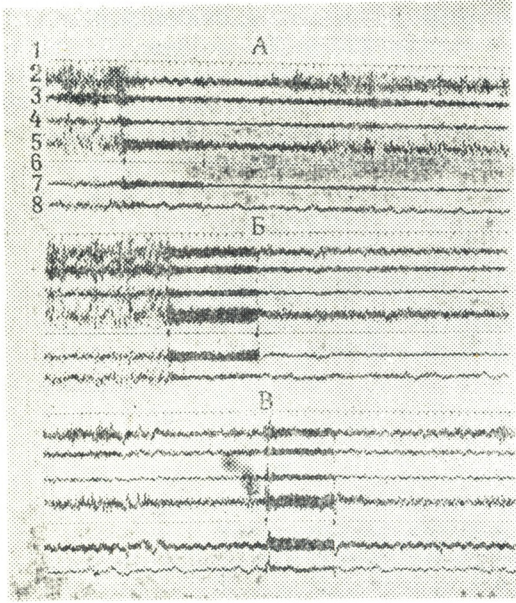


Рис. 3. Влияние высокочастотного электрического раздражения левого фастигиального ядра мозжечка на активность мозга: отведения те же, что и на рис. 1. Параметры раздражения: А—5В; 100 Гц; 0,1 мс; Б—10 В; 100 Гц; 0,1 мс; В—10 В; 100 Гц; 0,1 мс. Калибровка 100 мВ, время 1 мс

ЛИТЕРАТУРА

1. Аршавский В. В. В кн.: Структурная и функциональная организация мозжечка (Мат. II всесоюзн. симп.), «Наука», Л., 1971, 156—158.
2. Окуджава В. М. В кн.: Основные нейрофизиологические механизмы эпилептической активности, «Ганатлеба», Тбилиси, 1969.
3. Avoli M., Siatitas J., Kastopoulos G., Gloor P. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 52, 229—387, 1981.
4. Cooke P., Snider R. S. *Epilepsia*, 1, 19—23, 1955.
5. Cooper I. S., Upton A. R. *Epilepsy International Symposium*, Vancouver, 1978.
6. Dow R. S., Fernandez—Guardiola A., Manni E. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 14, 383—398, 1962.
7. Gloor P., Quesney L. F., Zumstein H. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 43, 79—94, 1977.
8. Habbitz J. J., Mc Shery J. W., Kelleway P. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 38, 423—426, 1975.
9. Iwata K., Snider R. S. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 11, 439—446, 1959.
10. Jasper H. H., Ajmon-Marsan C. A. *A Stereotaxic Atlas of the Diencephalon of the Cat*. Ottawa. The Nat. Res. Council of Canada, 1954.
11. Lockard J. R., Ciemann G. A. *Epilepsy International Symposium*, Vancouver, 10—14, 1978.
12. Mejkowski J. В кн.: Нейрофизиологические механизмы эпилепсии, «Мецвиереба», Тбилиси, 1980, 156—166.
13. Reiner G. R., Grimm G. J., Dow R. S. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 23, 456—462, 1967.
14. Rodin E., Kitano H., Nagao B., Rodin M. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 42, 518—527, 1977.
15. Szentagothai J. *A stereotaxis elven alepilo miszerezek es alkalmazasuk*, Budapest, 1958.

ნათხემის კარვინებრი ბირთვის შემაკავებელი გავლენა კატის
სხალი და ძველი ძირის ეპილეფსიურ აქტივობაზე

თ. ჯანაშია, ლ. შჩოლკა

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

რ ე ზ ი უ მ ე

ქრონიკულ ცდებში, თავისუფლად მოძრა კატებზე შეისწავლებოდა ნათხემის კარვისებრი ბირთვის გავლენა ვენერალიზებულ ეპილეფსიურ აქტივობაზე, რომელიც გამოწვეული იყო კუნთებში პენიცილინის შეყვანით. ნათხემის კარვისებრი ბირთვის მადალსისშიროვანი გალიზიანება იწვევს ეპილეფსიური აქტივობის შეკავებას როგორც ახალ, ისე ძველი ქერქის სტრუქტურებში, მაშინ როდესაც დაბალ-

სისშიროვანი გალიზიანება აძლიერებს ან იწვევს ეპილეფსიურ კრუნჩხვებს. ჩვენი აზრით ნათხემის კარვისებრი ბირთვის შემაკავებელი გავლენა უნდა ხდებოდეს ნათხემ-ბადებრივი ფორმაციის გზებით, ვინაიდან ცნობილია, რომ ბადებრივი ფორმაციის კაუდალური ბირთვი შემაკავებლად მოქმედებს ახალი ქერქის აქტივობაზე.

INFLUENCE OF THE CEREBELLAR STRUCTURES ON NEO- AND PALEOCORTICAL EPILEPTIFORM ACTIVITY OF THE CAT

T. K. JANASHIA, L. I. SHCHOLKA

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

S u m m a r y

The influence of the fastigial cerebellar nuclei stimulation on generalized epileptiform activity elicited by intramuscular injection of large doses of penicillin (300 000—400 000 unit/kg) in freely moving cats was studied. High-frequency electrical stimulation of the fastigial cerebellar nucleus was shown to elicit inhibition of epileptiform activity in neo—(sensorimotor) as well as in paleocortex (hippocampus). The low frequ-

ency electrical stimulation of this nucleus elicits or reinforces epileptiform activity in both neo—and paleocortical structures. It is suggested that high frequency stimulation of the fastigial cerebellar nucleus elicits inhibition of epileptiform activity via the cerebello-reticular pathways activating the caudal reticular nucleus which in turn may exert inhibitory influence on the cortex.

УДК 612.821.6+612.883.3+613.83

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

РЕШЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНО-ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ЗАДАЧИ В УСЛОВИЯХ МАСКИРОВКИ В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ АЛКОГОЛИЗМЕ

М. Г. Цагарели, О. А. Генкина

Научно-исследовательский институт психиатрии им. М. Асатиани, Тбилиси

*Всесоюзный научно-исследовательский институт общей и судебной психиатрии
им. В. П. Сербского, Москва*

Поступила в редакцию 20.03.1987

Число правильных решений зрительно-пространственной задачи — «конструирование» в уме геометрической фигуры из последовательно воспринимаемых частей — у здоровых лиц значительно больше, а время реакции короче, чем у больных хроническим алкоголизмом. Количество правильных решений зрительно-пространственной задачи не зависит от полушария, в которое адресуется информация. Количество правильных решений больше, если предъявляемые стимулы составляют геометрическую фигуру. У здоровых лиц время реакции короче, если информация поступает прямо в правое полушарие. У больных хроническим алкоголизмом преимущества правого полушария не выявляются. При хронической алкогольной интоксикации амплитуда поздней положительной волны P_{300} в правом полушарии достоверно меньше, чем в норме.

В последнее время зрительно-пространственный анализ у человека изучается в свете представлений о взаимодополняющем сотрудничестве полушарий в процессе осуществления той или иной психической функции [3, 4, 8, 1]. В целом ряде психофизиологических и электрофизиологических исследований выявляется четкое преимущество правого полушария при решении невербализуемых зрительно-пространственных задач [4, 9, 6, 8]. Анализ восприятия вербализуемых геометрических фигур не выявил таких четких полушарных различий [9]. Имеются дан-

ные, что латерализация опознания стимулов может выявляться в условиях, когда восприятие затруднено, например в условиях маскировки [3, 6]. Ранее было установлено [6], что предъявление зрительных стимулов с интервалом 80 мс создает маскировку, в связи с чем в настоящей работе и применялся вышеназванный метод.

Целью работы являлось изучение межполушарных отношений при решении зрительно-пространственной задачи в условиях маскировки у лиц здоровых и больных хроническим алкоголизмом.

МЕТОДИКА

Исследование проведено на 9 практически здоровых мужчинах и 14 больных хроническим алкоголизмом в возрасте $29 \pm 4,0$ и $34,8 \pm 4,6$ года (правшах с нормальным или скорректированным зрением).

Все больные находились во 2-й стадии заболевания — по И. В. Стрельчуку [7]. В течение не менее двух-трех недель до начала исследования они не принимали алкогольных напитков.

Стимульный комплекс состоял из двух последовательно предъявляемых раздражителей с интервалом 80 мс между ними; длительность экспозиции каждого раздражителя составляла 20 мс. Стимулы комплекса представляли собой фрагменты геометрических фигур — треугольника, квадрата, прямоугольника, трапеции, ромба, восьмиугольника. Пары стимулов подбирались так, что при совмещении они либо образовывали, либо нет одну из вышеназванных геометрических фигур. В первом случае стимулы представляли собой элементарные части геометрической фигуры, полученные при делении ее пополам (ромб, трапецию, прямоугольник, квадрат делили на две части четырьмя способами, восьмиугольник и треугольник — двумя) — «составляемые» комплексы. Во втором случае пары тех же фрагментов были подобраны так, что при совмещении они не образовывали фигуру — «несоставляемые» комплексы. Стимулы предъявляли на расстоянии 16 см слева и справа от фиксации точки, расположенной в центре светодиодного экрана красного свечения, находящегося на расстоянии 180 см от глаз исследуемого (эксцентриситет 5°). В каждом исследовании предъявлялось 160 стимульных комплексов по 40 «составляемых» и 40 «несоставляемых» пар в левое (ЛПЗ) и правое (ППЗ) поля зрения в случайном порядке, со случайными паузами 3—7 с.

Исследуемый полулежал с открытыми глазами в специальном кресле в звукозаглушенной кабине. Исследование начиналось после 5-минутной адаптации к темноте. Предварительно исследуемому показывали геометрические фигуры, фрагменты которых служили стимулами: требовалось определить, образуют ли два предъявленных фрагмента одну из показанных фигур или нет, и как можно быстрее нажать на телеграфный ключ одной рукой (левой — 5 здоровых исследуемых и 7 больных; правой — все остальные) и другой рукой, если фигура не образуется. Правильность реакции испытуемого контролировалась ЭВМ, которая через 1500 мс после второго стимула пары высвечивала в центре экрана слова «хорошо» или «ошибка».

Время свечения слов — 50 мс. Управление исследованием, регистрацию и обсчет данных осуществляли с помощью мини-ЭВМ «НОВА-2/10» (США). В числе поведенческих показателей анализировали количество правильных реакций, время реакции (ВР) — отдельно для «составляемых» и «несоставляемых» комплексов, а также для ЛПЗ и ППЗ.

Биоэлектрическую активность регистрировали с помощью стандартных отводящих электродов Ag-AgCl («Нихон кохден», Япония), расположенных в соответствии со схемой — 10—20% на теменных (P_3 и P_4) областях левого и правого полушарий и на вертексе (C_z). Референтные электроды находились на левом и правом сосцевидных отростках. Фиксацию взгляда контролировали с помощью регистрации горизонтальной электроокулограммы. Входное сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Сигнал с входа усилителей электроэнцефалографа ME-132 («Нихон кохден») — постоянная времени 0,3 с, полосу пропускания частот до 25 Гц — подавали на вход аналого-цифрового преобразователя «DATEL» (США), а затем записывали на магнитную ленту цифрового регистрирующего устройства «Amplex» (США) для последующего off-line анализа. В ходе опыта для визуального контроля на графическом дисплее «Тектроникс» (США) высвечивается результат текущего усреднения вызванного потенциала. Эпоха анализа — 2048 мс. Для получения изолинии регистрацию фоновой электроэнцефаллограммы начинали за 300 мс до предъявления стимулов.

Вызванные потенциалы (ВП) получали методом усреднения 30 индивидуальных реакций отдельно для случаев, когда стимулы предъявлялись в левое и правое поля зрения, а также отдельно для правильных и ошибочных реакций, независимо от того, образуют данные фрагменты эталонную геометрическую фигуру или нет.

Сопоставляли ВП, зарегистрированные в контралатеральных по отношению к стороне стимуляции областях. Латентный период (ЛП) и амплитуда поздней положительной волны P_{300} измерялась ЭВМ.

При статистическом анализе полученных поведенческих и электрофизиологических данных использовали дисперсионный анализ и сравнение по *t*-критерию Стьюдента для сопряженных пар.

Роль фактора «руки» (в одной

группе составляемость эталонной геометрической фигуры из двух фрагментов обозначалась нажатием правой, а в другой группе — наоборот) в данной работе не рассматривали.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение средних значений количества опознаний в пробах с «составляемыми» и с «несоставляемыми» комплексами показало, что у здоровых исследуемых независимо от того, в каком поле зрения предъявляются стимулы, количество правильных решений зрительно-пространственной задачи достоверно больше, если из предъявляемых фрагментов

лизмом — $7,35 \pm 1,23$. По критерию Стьюдента разница этих «разниц» не достигает степени достоверности ($t=1,48$). Статистически большая разница наблюдается при предъявлении стимулов в ЛПЗ: у больных она составляет — $8,22 \pm 1,13$, у здоровых — $4,75 \pm 1,3$; $p < 0,05$.

В ходе повторения 4-х исследований у больных количество правиль-

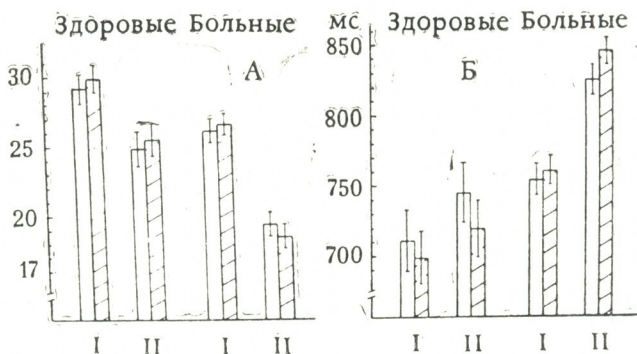


Рис. 1. Количество правильных решений (А) и время реакции (Б) при решении зрительно-пространственной задачи у здоровых и больных алкоголизмом: светлые столбики — информация поступает в левое полушарие, заштрихованные — в правое; I — «составляемые», II — «несоставляемые» комплексы. По оси ординат — число правильных решений (А) и ВР (Б) в мс

можно составить геометрическую фигуру — $p < 0,01$ (рис. 1А). Как видно из рис. 1, у больных хроническим алкоголизмом это различие более выражено ($P < 0,001$). Дисперсионный анализ также выявляет сильное влияние на решение фактора «составляемость-несоставляемость» геометрической фигуры при хронической алкогольной интоксикации — $F(1,13) = 22,08$; $p < 0,001$. При предъявлении стимулов в ЛПЗ у здоровых лиц различие в количестве правильных решений между «составляемыми» и «несоставляемыми» комплексами равнялось $4,39 \pm 1,23$, у больных алко-

ных реакций увеличивается $F(3,39) = 9,61$ ($p < 0,001$). Однако, как видно из рис. 2, к четвертому дню оно едва достигает начального уровня здоровых исследуемых.

У здоровых лиц время реакции короче, если стимулы подаются в левое поле зрения (рис. 1Б). В случае предъявления «несоставляемых» комплексов различие весьма значимо ($p < 0,01$).

Сопоставление времени реакции в 2-х исследованных группах выявило значительное удлинение ВР у больных хроническим алкоголизмом, наиболее выраженное при предъявлении

«несоставляемых» комплексов (рис. 1Б). В отличие от здоровых лиц оказался весьма значимым фактор «составляемости-несоставляемости» геометрической фигуры ($F(1,13)=22,95$; $p<0,001$). Из рис. 1 видно, что время реакции значительно больше в случаях, когда из предъявляемых

ставляемость» геометрической фигуры ($F(3,24)=5,23$; $p<0,01$). У больных ВР практически не меняется в течение повторных исследований при предъявлении «несоставляемых» комплексов, в то время как при предъявлении фрагментов, из которых можно сложить геометрическую фигуру, уже во второй день исследования ВР значительно сокращается (рис. 3). У больных алкоголизмом сокращение ВР выражено независимо от «составляемости» геометрической фигуры ($F(3,39)=6,2$; $p<0,01$). Однако, как хорошо видно на рис. 3, и при повторных исследованиях ВР у

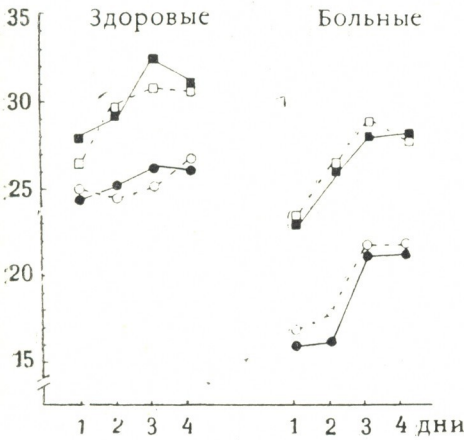


Рис. 2. Динамика количества правильных решений: квадраты — «составляемые», кружки — «несоставляемые» комплексы; сплошные линии — правое, пунктирные — левое полушария. По оси ординат — число правильных решений, по оси абсцисс — дни исследования

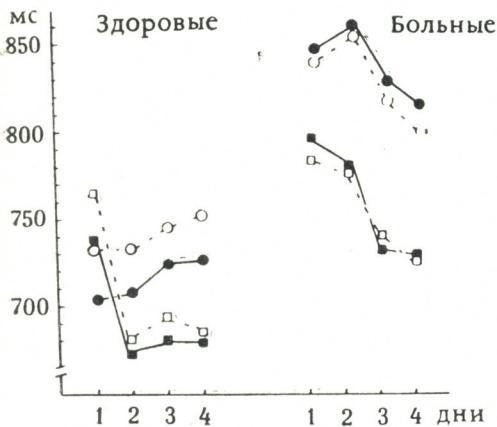


Рис. 3. Динамика ВР: по оси ординат время в мс, остальные обозначения как на рис. 2

фрагментов нельзя составить геометрическую фигуру.

У здоровых лиц выявляется значимость сочетания двух факторов: «повторение» и «составляемость-несо-

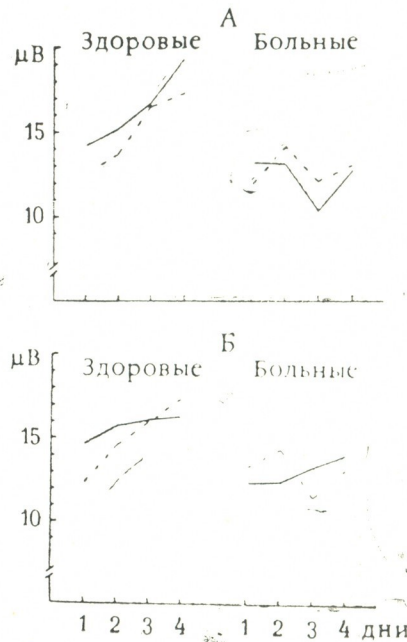


Рис. 4. Динамика амплитуды волны P_{300} при правильных (А) и неправильных (Б) решениях задачи: по оси ординат — амплитуда P_{300} в μV . Остальные обозначения как на рис. 2

больных явно больше, чем у здоровых, особенно при предъявлении «несоставляемых» комплексов.

Таким образом, сравнение групп здоровых испытуемых и больных хроническим алкоголизмом показывает, что при решении зрительно-пространственной задачи количество правильных решений существенно меньше, а время реакции больше при длительном приеме алкоголя. Наблюдаемое у здоровых лиц более короткое ВР при подаче раздражителей в ЛПЗ, т. е. непосредственно правому полушарию, у больных хро-

ническим алкоголизмом не выявляется; у них по поведенческим показателям явно хуже опознаются и «несоставляемые» комплексы, особенно при предъявлении их в левом поле зрения. Анализ скрытого периода и амплитуды волны P_{300} выявил влияющие факторы повторения на величину волны P_{300} у здоровых лиц ($F(3,24) = 3,88$; $p < 0,05$). Из рис. 4 видно, что у здоровых лиц по мере повторения исследований амплитуда P_{300} увеличивается. Как показывает факторный анализ, рост амплитуды зависит от правильности решения зрительно-пространственной задачи $F(3,24) = 3,9$; $p < 0,05$. При хронической алкогольной интоксикации подобных изменений волны P_{300} не выявлено ($F(3,39) = 1,27$).

Результаты анализа средних значений амплитуды волны P_{300} приведены на рис. 5. При хронической алкогольной интоксикации величина

поздней положительной волны достоверно меньше в правом полушарии по сравнению с группой нормы ($P <$

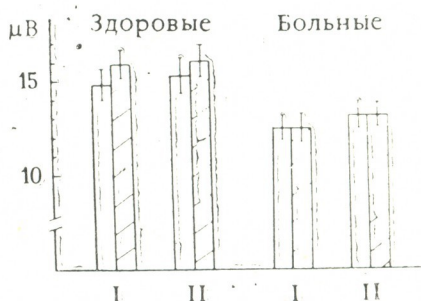


Рис. 5. Амплитуда волны P_{300} : I — правильные, II — неправильные решения задачи. Остальные обозначения как на рис. 1 и 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования показывают, что при решении задачи конструирования в уме геометрической фигуры количество правильных реакций не зависит от поля зрения, в котором предъявляются раздражители. Можно предположить, что это связано с легкой вербализуемостью фигур. По мнению Фонтено [9], простые геометрические фигуры, имеющие общепринятое словесное обозначение, могут лучше опознаваться в ППЗ, т. е. при непосредственном поступлении информации в левое полушарие. При использовании сложных, неопределенной формы, фигур, выявляется преимущество правого полушария.

Проведенное исследование показало, что количество правильных ответов зависит от того, составляется или нет из предъявляемых фрагментов геометрическая фигура. Испытуемые лучше справляются с задачей, если из предъявляемых частей складывается фигура. Подобные результаты были получены и другими авторами [4, 6, 8]. Предполагается, что в случае «несоставляемых» комплексов перед испытуемым стоит более сложная задача, так как ему приходится делать большее число сравнений. Если из двух фрагментов нель-

0,01). Значимых различий в ЛП между изучаемыми группами не обнаружено.

зя составить фигуру, испытуемому, чтобы дать правильный ответ, надо последовательно мысленно отвергнуть все образы из используемого набора. Если же из двух фрагментов, можно составить фигуру, то не нужно перебирать все варианты, поскольку поиск решения оканчивается нахождением соответствующей фигуры [6, 8].

В отличие от такого поведенческого показателя, как количество правильных решений, показатель времени реакции оказался латерализованным: у здоровых лиц ВР короче, если стимульная информация поступает непосредственно в правое полушарие, особенно, если предъявляются «несоставляемые» комплексы. Полученный факт, а также данные других исследователей [4, 8] свидетельствуют о преимуществе правого полушария при решении зрительно-пространственной задачи.

Ухудшение решения зрительно-пространственной задачи при хронической алкогольной интоксикации выражается в удлинении ВР и явном уменьшении количества правильных решений, а также в исчезновении полушарной асимметрии по показателю ВР. Данные настоящего исследования подтверждают литературные данные,



свидетельствующие о том, что хроническая алкогольная интоксикация угнетает активность преимущественно правого полушария мозга человека [2, 5, 6, 7]. По-видимому, этим можно объяснить полученный нами факт более худшего распознавания больными «составляемости» геометрической фигуры при поступлении стимульной информации непосредственно в правое полушарие. Получено и электрофизиологическое свидетельство: у больных хроническим алкоголизмом наблюдается снижение активности правого полушария, что выражается в уменьшении амплитуды ВП по сравнению со здоровыми в этом полушарии.

Тренировка в ходе повторных исследований приводит к тому, что больные начинают лучше справляться с заданием: увеличивается количество правильных ответов, сокращается ВР, однако следует отметить, что больным не удается достичь уров-

ня здоровых исследуемых. Отсутствие выраженного обучения у здоровых лиц, по-видимому, следует объяснить условиями исследования. У здоровых лиц процент правильных опознаний колеблется от 60 до 80%. Можно предположить, что в условиях маскировки (межстимульный интервал составлял 80 мс) этот уровень правильных ответов был максимальным, и, таким образом, у здоровых наблюдался эффект «потолка».

Полученные результаты показали, что при хронической алкогольной интоксикации нарушается зрительно-пространственная функция, что позволяет сделать вывод о недопустимости больных хроническим алкоголизмом к операторской деятельности, связанной с зрительно-пространственным анализом внешних раздражителей и принятием решения о выборе соответствующей реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Газанига М. В сб.: Восприятие: механизмы и модели, «Мир», М., 1974, 47—57.
2. Костандов Э. А., Арзуманов Ю. Л., Генкина О. А. Ж. высш. нервн. деят., 31, 451—463, 1981.
3. Костандов Э. А. Функциональная асимметрия полушарий мозга и неосознаваемое восприятие, «Наука», М., 1983.
4. Костандов Э. А., Иващенко О. И., Важнова Т. Н. Ж. высш. нервн. деят., 35, 1030—1038, 1985.
5. Решикова Т. Н. Ж. невропатол. и психиат., 81, 1371—1375, 1981.
6. Решикова Т. Н., Мямлин В. В. Физиология человека, 37, 154—156, 1987.

7. Стрельчук И. В. Острая и хроническая интоксикация алкоголем, «Медицина», М., 1973.
8. Bradshaw J. L., Nettleton N. C. The Behaviour, a brain Sciences, 4, 51—91, 1981.
9. Fontenot D. J. J. Comp. Physiol. Psychol., 85, 564—569, 1979.
10. Le Doux J. E. Brain, behav., evol., 20, 196—203, 1982.
11. Porjesz B., Begleiter H. In: Alcohol and the brain, Plenum Press, N. Y., 1985, 139—182.

მხედველობით-სივრცითი ამოცანის შესრულება მასკირების პირობებში ნორმალ და ქრონიკული ალკოჰოლიზმის დროს

მ. ცაგარელი, ო. ბენკინა

მ. ასათიანის სახელობის ფსიქიატრიის სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, თბილისი
 ვ. სერბსკის სახელობის ზოგადი და სასამართლო ფსიქიატრიის საკავშირო სამეცნიერო-კვლევითი ინსტიტუტი, მოსკოვი

რეზიუმე

ქრონიკული ალკოჰოლიზმის დროს ადგილი აქვს ადამიანის მხედველობით-სივრცითი ფუნქციის დარღვევას. მიღებულია, რომ ორი შემადგენელი ნაწილი-

საგან გეომეტრიული ფიგურის გონებაში შედგენისას, ავადმყოფებში სწორი ამოხსნების რიცხვი ნაკლებია, ხოლო რეაქციის დრო მეტი, ჯანმრთელ გამოკვლეუ-

ლებთან შედარებით. ჯანმრთელ პირებს რეაქციის დრო ხანმოკლე აქვთ თუ კი მხედველობითი ინფორმაცია მიემართება პირდაპირ მარჯვენა ნახევარსფეროში. ავადმყოფებს ამ მხრივ მარჯვენა ნახევარსფეროს უპირატესობა არ აღენიშნებათ. მოგვიანო დადებითი ტალღის P₃₀₀ ან-

პლიტუდა ავადმყოფებს სარწმუნოებაში. ბალი აქვთ მარჯვენა ნახევარსფეროში. გამოწვეული პოტენციალების მომდევნო დღეებში აღრიცხვისას ჯანმრთელებში აღინიშნება P₃₀₀ აპპლიტუდის ზრდა, რაც არ იქნა შენიშნული ჩვენს მიერ გამოკვლეულ ავადმყოფებში.

VISUAL-SPATIAL PROBLEM SOLUTION BY HEALTHY SUBJECTS AND CHRONIC ALCOHOLICS IN MASKING CONDITION

M. G. TSAGARELI, O. A. GENKINA

M. Asatiani Institute of Psychiatry, Tbilisi, USSR

V. P. Serbsky Institute of General and Forensic Psychiatry, Moscow, USSR

S u m m a r y

Two parts of simple geometrical figures are consecutively presented to healthy adult subjects and chronic alcoholics in the left and right visual fields; the subjects have to compare them mentally and decide whether these parts form a geometrical or not. The reaction time was shown to be significantly longer and the number of correct decisions of the visual-spatial task less in alcoholics than in healthy subjects.

In healthy subjects the reaction time is substantially shorter when information is directed to the right hemisphere; in alcoholics the superiority of the right hemisphere is not observed. The amplitude of P₃₀₀ wave is significantly decreased in the right hemisphere in chronic alcoholics.

Thus, visual - spatial function is disturbed with chronic alcoholism.

УДК 612.821.2

ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

ВЛИЯНИЕ СКОПОЛАМИНА И ГАЛОПЕРИДОЛА НА КРАТКОСРОЧНУЮ ОБРАЗНУЮ ПАМЯТЬ У КОШЕК

Д. Г. Цинцадзе, Л. Д. Пхакадзе

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

Поступила в редакцию 20.05.1986

На фоне нарушений отсроченных реакций, вызванных информационной перегрузкой, животным вводили в одной серии экспериментов галоперидол — блокатор дофаминергических рецепторов, а в другой серии — скополамин — центральное антихолинергическое вещество.

Обнаружено, что введение галоперидола в определенной дозе вызывает улучшение, а затем и полное восстановление краткосрочной образной памяти.

Улучшение краткосрочной образной памяти в условиях информационной перегрузки получено и при введении малых доз скополамина (при больших дозах наблюдается резкое ухудшение памяти).

Рассматриваются возможные биохимические механизмы улучшения памяти.

118.811
18.81

Ранее было установлено, что вследствие самостимуляции прозрачной перегородки мозга у животных в состоянии экспериментального невроза наблюдается оптимизация краткосрочной памяти [9, 10]. Это наблюдение дает основание для поиска фармакологических веществ, влияющих на нарушенные отсроченные реакции подобно электрической самостимуляции прозрачной перегородки.

Задача данного исследования состояла в изучении влияния центрального антихолинергического вещества скополамина и блокатора дофаминергических рецепторов галоперидола на краткосрочную образную память в условиях возрастающих нагрузок на

высшую нервную деятельность. Мы исходили из того, что, согласно ранее проведенным наблюдениям [7], скополамин и галоперидол в малых дозах (0,1—0,3 мг/кг) усиливают реакцию самостимуляции прозрачной перегородки.

Настоящая работа является продолжением наших предыдущих исследований, где было установлено предпочтение животными самостимуляции прозрачной перегородки другим структурам лимбической системы мозга, а также оптимизирующее влияние фармакологических веществ (скополамин и галоперидол) на установленный предпочитаемый выбор прозрачной перегородки [5, 6, 7].

МЕТОДИКА

Опыты проводились на 18 половозрелых кошках в условиях их свободного передвижения. Выбатывались двигательные-пищевые условные рефлексы — побежка к двум кормушкам на звонок и тон 500 Гц. Кормушки находились с левой и правой стороны клетки на расстоянии 1,5 м от

нее и на расстоянии 1 м друг от друга. Условный сигнал помещался около кормушки. Интервал между окончанием и началом другой пробы равнялся 1—2 мин. Это время будем далее называть временем между пробами. После выработки двигательных-пищевых условных рефлексов изуча-

лись отсроченные реакции на условные сигналы, по непрямому методу изучения краткосрочной образной памяти (методика Хантера в модификации И. С. Бериташвили [1]). После достижения максимума отсрочки, который колеблется у разных животных в пределах 30 с—30 мин, повышенная нагрузка на высшую нервную деятельность создавалась сокращением времени между пробами до 5—10 с, т. е. животное сразу же после возвращения в стартовую клетку подвергалось следующей пробе по тести-

рованию отсрочки. Как правило, такое изменение интервалов пробами вызывало ряд изменений в поведении, в том числе и нарушение отсроченных реакций, что является формой информационной патологии поведения [9].

Во второй серии опытов на фоне нарушенных отсроченных реакций животным вводили галоперидол и скополамин внутримышечно (0,1—1,0 мг/кг). Тестирование отсроченных реакций начинали через 3—5 мин после введения препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сокращение интервала времени между пробами у всех животных вызвало существенное нарушение отсроченных реакций в первом же опыте (рис. 1). В дальнейшем число

ошибочных реакций постепенно увеличивалось, менялось и поведение животных во время отсрочки и в интервалах между пробами. Так, если до сокращения интервала времени животные спокойно сидели в клетке в течение отсрочки, то после сокращения у них наблюдалось резкое усиление эмоционального напряжения: они пребывали в состоянии сильного возбуждения, постоянно перемещались по клетке, наблюдалось интенсивное почесыва-

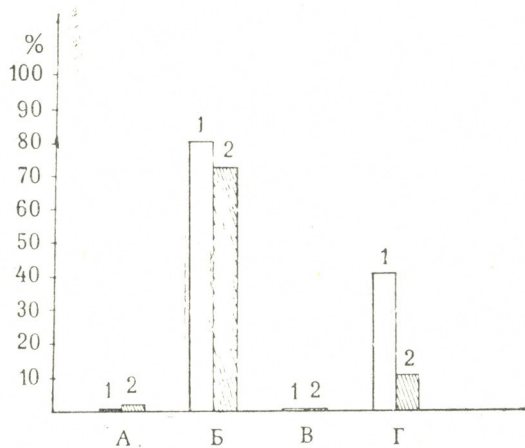


Рис. 1. Усредненные величины изменений отсроченных (1) и поведенческих (2) реакций: А — до сокращения интервала времени между пробами; Б — в условиях дефицита времени; В — после введения галоперидола; Г — после многократного введения

ошибочных реакций постепенно увеличивалось, менялось и поведение животных во время отсрочки и в интервалах между пробами. Так, если до сокращения интервала времени животные спокойно сидели в клетке в течение отсрочки, то после сокращения у них наблюдалось резкое усиление эмоционального напряжения: они пребывали в состоянии сильного возбуждения, постоянно перемещались по клетке, наблюдалось интенсивное почесыва-

то при сокращенных интервалах они выходили из клетки с задержкой времени, равной 2—3 мин, шли медленно и число ошибочных реакций составляло 70—80%. Эти изменения носили стабильный характер у всех животных.

На фоне нарушений отсроченных реакций и общего поведения животным вводили галоперидол до начала тестирования функции краткосрочной памяти. Введение галоперидола в условиях информационной перегрузки



вызвало улучшение отсроченных реакций на условные сигналы в первом же опыте (рис. 1). В последующие после введения галоперидола дни, наблюдалось полное восстановление отсроченных реакций. Интересно отметить, что улучшение, а затем и восстановление функции памяти под влиянием галоперидола протекает на фоне угнетения двигательных реакций, выявляющегося через 15—20 мин после введения препарата. Восстановление краткосрочной образной памяти под влиянием галоперидола наблюдалось в течение одной недели (5—7 дней). Дальнейшее систематическое введение вещества уже не вызвало полного восстановления памяти, а наблюдалось лишь частичное улучшение отсроченных реакций, число ошибочных реакций уменьшилось до 30—40%.

Как известно [3, 4], галоперидол вызывает угнетение двигательной активности: после введения препарата в дозе 0,3—0,5 мг/кг, тестирование было возможно лишь в течение 15—20 мин. Затем, из-за полного подавления двигательной активности, животные, выходя из стартовой клетки после истечения времени отсрочки, хотя и принимали целенаправленную позу к соответствующим кормушкам, застывали на месте из-за невозможности передвигаться. В тех случаях, когда животным вводилась минимальная доза галоперидола (0,1—0,2 мг/кг), угнетение двигательной активности выявлялось позднее — через 30—40 мин после введения вещества. При введении больших доз препарата (0,6—0,8 мг/кг) двигательная активность угнетается сразу же (1—2 мин) после введения. Поэтому тестирование отсроченных реакций возможно лишь на второй день после введения препарата. Интересно, что в этих случаях отсроченные реакции восстановлены и на второй день после введения препарата, что не наблюдается при малых и средних дозах галоперидола.

В следующей серии опытов животным с нарушенной краткосрочной памятью за 10—15 мин до начала тестирования отсроченных реакций вводили скополамин в разных дозах. После введения скополамина в малых дозах (0,1—0,2 мг/кг) наблюдалось улучшение выполнения отсро-

ченных реакций, число ошибочных реакций уменьшалось от 70—80% до 40—50%, однако, в отличие от эффекта галоперидола, полное восстановление отсроченных реакций в данном случае не отмечалось. Улучшение краткосрочной памяти протекало без каких-либо изменений в поведении животных. При введении больших доз скополамина (0,8—1,0 мг/кг) наблюдалось ухудшение краткосрочной памяти, что выражалось в увеличении ошибочных реакций (70—80%). Нарушалось также общее поведение всех подопытных животных: они начинали сильно мяукать, беспокойно ходить в клетке, возникало интенсивное лизание шерсти туловища.

Таким образом, сокращение интервала времени между отдельными пробами с 3 мин до 5—10 с вызывало устойчивые нарушения краткосрочной памяти, что выражалось в значительном ухудшении протекания отсроченных реакций и усилении двигательной активности животных. На фоне этих нарушений введение галоперидола вызывало улучшение, а затем и полное восстановление краткосрочной образной памяти.

Возможный механизм улучшения памяти нам представляется таким образом: галоперидол, согласно литературным данным [2, 4], связываясь с дофаминовыми рецепторами головного мозга, мешает естественному медиатору активировать их, т. е. происходит блокирование дофаминергических рецепторов. Угнетение ДА-рецепторов в септуме приводит к блокированию ГАМК-эргических интернейронов, что, в свою очередь, способствуют усилению общих метаболических процессов в гиппокампе. Возможно, этим и объясняется восстановление функции краткосрочной образной памяти в условиях сокращенных интервалов между пробами. Одновременно, галоперидол усиливает торможение дофаминергической иннервации в стриарной области и действует на мышечный тонус [5], что в наших опытах отражается в подавлении двигательной реакции.

Что касается отсутствия восстановления памяти после многократного введения галоперидола, то мы предполагаем, что происходит привыкание к фармакологическому препарату. Возможность такого объяснения

подтверждается данными литературы [2] об ингибировании синтеза норадреналина, дофамина и серотонина при добавлении этих веществ в среду с изолированными нервными окончаниями, что, по мнению авторов, связано с работой гомеостатических механизмов, стремящихся поддерживать уровень медиатора в моноаминергических нейронах в определенных границах.

Улучшение краткосрочной образной

лишь предыдущими исследованиями [10, 11], где оптимизация высшей нервной деятельности в условиях информационной перегрузки достигается путем самостимуляции прозрачной перегородки. Кроме того, исследованиями последних лет обнаружено, что при электрической самостимуляции лимбических структур мозга происходит активация опиатных рецепторов [12, 13].

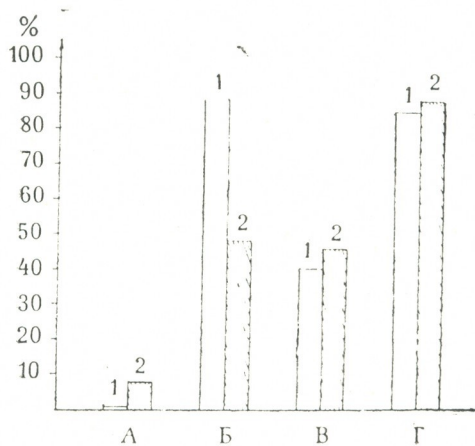


Рис. 2. Усредненные величины изменений отсроченных (1) и поведенческих (2) реакций: А — до сокращения интервала времени между пробами; Б — в условиях сокращенных интервалов времени; В — после введения малых доз скополамина; Г — после введения больших доз скополамина

памяти в условиях информационной перегрузки нами получено и при введении малых доз скополамина. Однако при больших дозах наблюдается резкое ухудшение памяти на фоне усиления двигательной активности животных. Для понимания механизма влияния скополамина на нарушенную функцию памяти мы руководствова-

В наших опытах усиление электрической самостимуляции септума под влиянием малых доз скополамина, возможно, происходит через активацию опиатных рецепторов. Активация последних, как известно, вызывает блокирование дофаминергических рецепторов, что ведет к улучшению краткосрочной образной памяти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беритов И. С. Вестник АН СССР, 10, 84, 1939.
2. Жариков С. И. В кн.: Катехоламинергические нейроны, «Наука», М., 1979, 254—262.
3. Закусов В. В. Клин. медицина, 54, II, 7—12, 1976.
4. Иверсон Л. Мозг, «Мир», М., 1984.
5. Козловская М. М., Вальдман А. В. В сб.: Нейрофармакология процес-

- сов центрального регулирования, Л., 126—198, 1969.
6. Пхакадзе Л. Д., Абашидзе Н. В., Орджоникидзе Ц. А. Изв. АН ГССР, Сер. биол., 8, 2, 100—105, 1982.
7. Пхакадзе Л. Д., Аришина В. Ф. Мат. IV конф. молод. физиол. Закавказья, Телави, 1983, 75—76.



8. Пхაკადзе Л. Д., Цинцадзе Д. Г. Тез. 27-го совещ. по пробл. высш. нервн. деят., Л., 1984, 305—306.

9. Хананашвили М. М. Информационные невроты, Л., «Медицина», 1978.

10. Хананашвили М. М., Цинцадзе Д. Г., Чикадзе А. В. Ж. высш. нервн. деят., 31, 3, 505—512, 1981.

11. Цинцадзе Д. Г., Чикадзе А. Изв. АН ГССР, сер. биол., 8, 3, 149—156, 1982.

12. Olds M. E. Brain Res., 168, 351 — 360, 1979.

13. Olds M. E., Williams K. N. Brain Res., 194, 1, 155—170, 1980.

სკოპოლამინისა და ჰალოპერიდოლის გავლენა აბტაგის ხანმოკლე ხატიხმირ მემსიერებაზე

დ. ცინცაძე, ლ. ფხაკაძე

სქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილ იქნა ჰალოპერიდოლისა და სკოპოლამინის გავლენა ცხოველის ხანმოკლე მემსიერებაზე ინფორმაციული დატვირთვის პირობებში. ჰალოპერიდოლის შეყვანამ 0,1—0,8 მგ/კგ დოზით გამოიწვია ინფორმაციული დატვირთვით დარღვეული დაყოვნებული რეაქციების აღდგენა. ხანმოკლე მემსიერების გაუმჯობესება აღი-

ნიშნა აგრეთვე სკოპოლამინის მცირე დოზით (0,1—0,2 მგ/კგ) შეყვანითაც. სკოპოლამინის დიდმა დოზამ (0,8—1,0 მგ/კგ) კი გამოიწვია მემსიერების მკვეთრი გაუარესება.

სტატიაში განხილულია მემსიერების გაუმჯობესების შესაძლო ბიოქიმიური მექანიზმები.

EFFECT OF SCOPOLAMINE AND HALOPERIDOLE ON SHORT-TERM IMAGE MEMORY IN CATS

D. G. TSINTSADZE, L. D. PKHAKADZE

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

Summary

In one series of experiments the animals with disturbance of delayed responses induced by informational loading were injected with Haloperidole — blocker of dopaminergic receptors, in another series with scopolamine, a basic anticholinergic drug. Injection of Haloperidole in a definite dose was shown to result in the improvement and then complete recovery

of short-term image memory. The improvement of short-term image memory during informational loading was obtained also by injection of low doses of scopolamine. However, with high doses of scopolamine severe impairment of memory is observed. Possible biochemical mechanisms of memory improvement are considered.

УДК 616—006.442.2

ЦИТОЛОГИЯ

КАРИОГАМНАЯ ТЕОРИЯ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В СВЕТЕ ДОСТИЖЕНИЙ БИОЛОГИИ

Г. К. Гогичадзе

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

Поступила в редакцию 10.02.1987

На основе имеющихся в научной литературе фактов и собственных наблюдений делается предположение, что злокачественная клетка представляет собой гибридную клетку, так называемый раковый синкарион. Камбиальная клетка после воздействия канцерогенных факторов различной природы приобретает повышенную способность создавать гибриды. Из множества гибридных клеток лишь немногие могут приобрести потенцию к неограниченному росту. В плазматической мембране опухолевого синкариона, вероятно, унаследована антигенная мозаика нормальных клеток-предшественников, и именно вследствие этой причины такая клетка и «ускользает» от иммунных сил макроорганизма.

Как известно, одной из наиболее сложных в современной биологии и медицине является проблема этиологии и патогенеза злокачественных новообразований. Лишь немногие из разных гипотез и теорий, пытавшихся разъяснить сущность опухолевого процесса, сохранили свою актуальность и в наши дни. Среди них эмбриональная теория Конгейма [52] и Рибберта [63], теория хронического раздражения Вирхова [4], а также мутационная теория Бовери [50].

Основанная Л. А. Зильбером вирусо-генетическая теория происхождения опухолей постулирует, что этиологическим фактором злокачественного роста являются онкогенные вирусы, интегрировавшие свою нуклеиновую кислоту с геномом клетки, а различные физико-химические канцерогены лишь способствуют реализации их онкогенной потенции [10]. Возникшие на основе этой теории новые гипотезы вирусного канцерогенеза: вирогена Хюбнера и Тодаро [59] и протовируса Темина и Мизутани [67], а также теория онкогена [14]

включают в себя понятие как феномена интеграции, так и явления непрямого вирусного канцерогенеза. В последующие годы некоторыми исследователями была высказана мысль о том, что вирусы, возможно, не являются единственными онкогенными агентами и их следует рассматривать как один из факторов, способствующих малигнизации [7, 16].

Иммунологическая теория развития опухолей на сегодняшний день является одной из наиболее популярных среди онкологов [51]. Однако, на основании ряда исследований [11, 40], можно сделать заключение, что иммунодефицит не обязательное условие для возникновения опухоли и что недостаточность реакции иммунитета — скорее следствие болезни, а не ее причина. Кроме того, по данным ряда исследователей, в опухолевой клетке нет антигенов, которые нельзя было бы выявить в течение нормального эмбрионального развития тканей макроорганизма [33, 39, 61]. Поэтому опухолевая клетка не в состоянии вызвать образование анти-



тел и спровоцировать атаку лейкоцитов.

Полиэтиологическая теория происхождения опухолей в большей степени соответствует нашим сегодняшним знаниям об опухолях, чем другие вышерассмотренные гипотезы и теории. Однако «стремление к монизму в наших познаниях о важнейших явлениях природы заставляет нас высказать мысль, что истинная, глубокая и всеобщая причина возникновения опухолей — это не сами по себе непосредственные опухолеродные факторы, которые называются канцерогенными» [22].

Для уяснения сущности злокачественной клетки полезной может оказаться забытая всеми кариогамная теория Галлиона, предложенная им еще в 1907 г. [57]. Данная теория предполагает слияние клеток ткани с подвижными клетками, такими как лейкоциты, бактерии и т. д. В свете достижений биологии, в частности обнаружения процесса гибридизации соматических клеток, теория Галлиона может совершенно по-новому осветить истинную сущность злокачественного роста [17]. Представленная нами гипотеза, в которой предложено, вероятно, еще долго будут доминировать над экспериментальными фактами, как нам кажется, могла бы свести множество причин возникновения опухолей к общему знаменателю.

Слияние клеток под воздействием вируса гриппа впервые наблюдал Окада с соавторами в 1957 г. [60]. В 1960 г. Барский с соавторами [45] сообщил о выделении линии гибридных клеток, которые в одном ядре содержали геномы обеих родительских клеток. Общее число хромосом в этих клетках было почти равно сумме хромосом каждой из клеток родительской линии. В дальнейшем было показано, что в подобных гибридах функционируют гены обеих родительских клеток [58, 72].

Для обозначения многоядерных клеток, образующихся в результате слияния клеток различных типов, применяется термин «гетерокарион». При этом родоначальные клетки могут отличаться как по генотипу (в межвидовых гибридах), так и по фенотипу (при слиянии клеток одного организма, когда наблюдаются

отчетливые и стабильные фенотипические различия). При отсутствии таких различий применяют термин «гомокарион». Гетерокарионы путем синхронного митотического деления или объединения нескольких различных ядер в одно производят одноядерные гибридные клетки — «синкарионы», которые могут дать начало следующим поколениям гибридных клеток.

Создание гибридов, в частности гибридом, как известно, получило практическое применение в формировании так называемых «моноклональных» антител различных классов и специфичностей. Классическим методом получения гибридом является слияние клеток миеломы мыши с селезеночным лимфоцитом (спленоцитом) этого же животного.

На основе имеющихся в научной литературе данных, а также собственных наблюдений, нами выдвигается предположение, что опухолевая клетка представляет собой гибридную клетку, так называемый опухолевый синкарион. Для подтверждения вышесказанного считаем возможным привести следующие косвенные доказательства: злокачественные клетки сохраняют ряд морфологических признаков своих нормальных аналогов, но вместе с тем и отличаются от них [6, 26]; ядра в них обычно крупнее, чем в норме [24]; в злокачественных клетках значительно выше содержание нуклеиновых кислот, в частности ДНК [23, 31, 44]; гетеропloidия, а также хромосомные аберрации в них довольно частые явления [30, 35, 43]. Следующими доказательствами гибридизации при канцерогенезе, вероятно, являются так называемые «мозаичные» клетки («клетки-химеры») при различных «смешанных» формах опухолей и лейкозов, имеющие ультраструктурные признаки различных типов клеток [25, 49], асинхронизм («анархия») в созревании ядра и цитоплазмы [49], спонтанная малигнизация нормальных клеток *in vitro* [2, 9, 34], неоднократные факты слияния донорских клеток со злокачественными клетками опухоленосителя [5, 28, 54, 55, 56, 68, 70, 71], а также собственные наблю-

дения о слиянии лейкозных клеток друг с другом, а также с нормальными клетками [6].

Сущность опухолевого процесса, возможно, сводится к повышенной и безудержной пролиферации гибридных соматических клеток (опухолевых синкарионов). Вместе с тем эти клетки должны обладать способностью наследственно передавать свойство усиленной и неконтролируемой пролиферации следующим поколениям клеток.

Для возникновения более или менее жизнеспособных гетерокарионов, хотя бы одна из слившихся клеток должна обладать высокой потенцией к пролиферации, что в первую очередь характерно для длительно самоподдерживающихся пролиферирующих клеток, какими являются камбиальные (стволовые) клетки соответствующих регенерирующих тканей [3, 53]. Опухолевый рост не может иметь место без наличия недифференцированных клеток [29]. В противном случае созданный гетерокарион нежизнеспособен, не обладает потенцией к пролиферации. В гибриде, образованном недифференцированной и дифференцированной клетками, функция последней может быть подавлена [41]. Наследование некоторых цитоморфологических и функциональных признаков в гибридных клетках может иметь сложный характер. Некоторые морфологические признаки стойко проявляются, другие же исчезают [12]. Гибриды опухолевых и нормальных клеток нередко утрачивают способность расти как опухолевые клетки, т. е. теряют злокачественность, что может проявляться во многих генерациях, иногда же злокачественность оказывается доминантным признаком [58, 66].

В опухолевом синкарионе, в частности в его плазматической мембране, по всей видимости, унаследована антигенная мозаика нормальных клеток-предшественников, и именно вследствие этого такая клетка и «ускользает» от иммунных сил макроорганизма [20].

Возможный механизм образования опухолевой клетки. Камбиальная (стволовая) клетка, способная воспринимать канцерогенные влияния и пролиферировать, путем слияния после образования в плазмалемме кле-

ток пор, создает гетерокарион, а затем гибрид (синкарион) с дифференцированной (или недифференцированной) клеткой соответствующей ткани (камбиальные клетки находятся во всех тканях) [26, 27, 39, 42]. В результате слияния возникает иницированная, предканцерозная клетка (с опухолевой потенцией) какого-либо определенного органа. Такая клетка (гетерокарион или синкарион) от нормальной клетки отличается как гено-, так и фенотипически. В дальнейшем в процессе промоции, т. е. воздействия канцерогенов или модифицирующих факторов, т. е. коканцерогенов, иницированная клетка может приобрести способность к усиленной пролиферации и таким образом может превратиться в опухолевый синкарион. После одного клеточного деления она может перейти на рельсы прогрессии. Механизм данного превращения может иметь молекулярно-биологическую основу (специфическая хромосомная транслокация, амплификация генов).

Возможны любые сочетания камбиальных клеток с другими дифференцированными (и недифференцированными) нормальными клетками. Отсюда — различный гистогенез опухолей, а также гетерогенность опухолевых клеток. Подтверждением вышесказанного является работа Вудруфа [73], который одной из причин гетерогенности опухолевых клеток также считает соматическую гибридизацию.

Из множества гетерокарионов и гибридных клеток, формирующихся после воздействия канцерогенных агентов, лишь немногие могут приобрести потенцию к неограниченному размножению [33]. Несравненно чаще формируются гетеро- и гомакарионы с несбалансированными кариотипами, в результате чего они либо никогда не достигают митоза, либо не способны его закончить из-за нарушений в организации веретена и движении хромосом. Вместе с тем следует учесть, что появление в той или иной ткани клеток данной морфологии может означать наличие условий для гибридизации клеток и, следовательно, потенциальную возможность появления опухолевых синкарионов.



Исходя из вышеизложенного представленная нами гипотеза сводится к следующему: под воздействием различных канцерогенных факторов формируется двухъядерный гетерокарион, который затем превращается в синкарион с тетраплоидным набором хромосом. Последний же при воздействии канцерогена или коканцерогена может начать интенсивную пролиферацию, превращаясь в опухолевый синкарион. В дальнейшем, в результате естественного отбора, могут возникать клетки с анеуплоидией. Несмотря на то, что субстрат опухоли с самого начала возникает из одного синкариона и в соответствии с этим у подавляющего большинства опухолевых клеток кариотип должен варьировать около какого-либо определенного модального числа хромосом, впоследствии в виду опухолевой прогрессии, т. е. вовлечения в синкарионы все большего количества нормальных клеток различного типа, возникают опухолевые клетки с чрезвычайным полиморфизмом кариотипа. Это в свою очередь повышает устойчивость опухоли к различным терапевтическим воздействиям, поскольку большая вариабельность кариотипа увеличивает вероятность того, что клетки станут более устойчивыми к химио- и иммунотерапии.

Синкарион претерпевает злокачественную трансформацию (т. е. превращается в опухолевый синкарион) только в том случае, если он приобретает высокую потенцию к размножению и благодаря «гибридной мощности» (гетерозис) «перерастает» нормальные клетки макроорганизма. Способность «перерастать» нормальные клетки опухолевый синкарион нередко может приобрести только через несколько лет после образования (рак трубчистов, хронический лучевой лейкоз, миелома и т. д.). Известно, что злокачественные новообразования могут латентно существовать в течение многих лет [13, 64].

Длительность латентного периода проявления действия некоторых канцерогенов предполагает двухстадийность или многостадийность процесса малигнизации [7, 18, 19, 36, 47, 48, 62, 65, 69]. Вероятно, неспецифические раздражители (коканцерогены) способны лишь стимулировать гиперплазию, пролиферативную ак-

тивность гетерокарионов и синкарионов, после чего некоторые из них могут перейти в следующую стадию канцерогенеза — в опухолевые синкарионы. Очевидно, после однократного воздействия даже малой дозы канцерогена, в тканях создается состояние инициации, т. е. своеобразной готовности к возникновению опухоли под влиянием последующих, даже неспецифических воздействий [18]. Длительная пролиферация клеток, обусловленная различными причинами (полными канцерогенами или коканцерогенами), вероятно, является благоприятным условием для возникновения опухолевых синкарионов. Существование двух качественно разных этапов (инициации и промоции) было показано для некоторых типов химического канцерогенеза, а также для канцерогенеза, индуцируемого инородными телами [18].

Следовательно, образование гетерокарионов, а затем синкарионов (инициация), по всей вероятности, имеет место уже на первом этапе контакта с канцерогеном, но такой клетке для промоции опухолевого процесса, т. е. превращения в опухолевый синкарион, необходимо пройти последующие этапы (или этап) развития.

Полные канцерогены и коканцерогены. Как известно, трансформации нормальной клетки в опухолевую могут способствовать резко различающиеся по своей природе и составу вещества и воздействия, что подтверждается данными как экспериментальной, так и клинической онкологии: 1) Ультрафиолет, рентгеновское излучение, проникающая радиация различной природы. 2) Химические канцерогены: 9,10-диметил-1,2-бензантрацен, уретан, анилин, 3,4-бензпирен, метилхолантрен и т. д. 3) Химические неканцерогенные вещества: трипсин [9, 32, 46], крахмал, гидрокортизон, глюкоза, фруктоза, галактоза, кротонное масло, стеклянные пластинки, алюминиевая фольга, пластмасса (целлофан, полистирол, поливинилхлорид), бумага, корпий, угольная пыль, каучук, асбест, металлы. Вероятно, основную роль в этих случаях играет не химическое строе-

ние этих веществ, а их физическая форма и та микротравма, которую они наносят тканям. 4) Эндогенные химические канцерогены, образующиеся в организме, а также половые гормоны [37]. 5) Инфекционные ДНК- и РНК-содержащие вирусы с низким ЦПД: вирус везикулярного стоматита [8], вирус паротита [9], вирус Сендай, осповакцины, вирус гриппа, вирусы герпеса, кори, краснухи [15]. 6) ДНК- и РНК-содержащие онковирусы (вероятно, механизм воздействия инфекционных и опухолевых вирусов на клетки сходен: они вызывают индукцию гибридизации посредством образования в плазматической мембране клеток пор). 7). Раздражение, ожоги (рак канگری у тибетцев), травма. 8). Хроническое воспаление [21, 36]. 9). Иммунологические конфликты [1]; хроническая реакция «трансплантат против хозяина» [40] и т. д.

Что общего у этих факторов, таких разных по своей природе: химические вещества, вирусы, проникающая радиация, глюкоза, пластмасса? Адекватен ли механизм злокачественной трансформации клеток при воздействии самых разнообразных канцерогенных и неканцерогенных факторов?

В связи с этим следует подчеркнуть, что некоторые из вышеперечисленных веществ и воздействий могут обладать как канцерогенными, так и коканцерогенными, промоцирующими свойствами (полные канцерогены), другие же воздействуют на клетку только как модификаторы. Мы позволим себе сделать предположение, что полные канцерогенные факторы создают в организме те условия, при которых образование опухолевых синкаррионов становится возможным, а именно, они в той или иной степени воздействуют на клеточные мембраны, вызывая их порозность, стимулируя этим процесс соматической гибридизации и, следовательно, возможность появления опухолевых синкаррионов. Модифицирующие факторы (промоторы, коканцерогены) способны стимулировать пролиферативную активность уже образовавшихся ранее под влиянием канцерогенов синкаррионов (инициированных клеток). Например, глюкоза или кротоновое масло лишь в том случае могут ин-

дуцировать опухолевый процесс, если в ткани макроорганизма, в которую они воздействуют, уже предсуществует синкаррион с опухолевой потенцией.

Какие вещества и воздействия можно отнести к полным канцерогенам и какие — к коканцерогенам, на сегодняшний день не до конца ясно. Основываясь на многочисленных литературных источниках, а также на данных экспериментальной и клинической онкологии, можно сделать предположение, что излучения различной природы, разнообразные химические вещества, вирусы, являются полными канцерогенными агентами. В связи с этим интересно подчеркнуть, что вирусы, химические вещества, проникающая радиация (т. е. полные канцерогены) являются классическими стимулирующими средствами возникновения гибридом, в частности инактивированный УФ-лучами или В-пропиолактоном вирус Сендай, полиэтиленгликоль, лизолецитин, электронные импульсы. Очевидна также принадлежность некоторых химических неканцерогенных веществ к группе коканцерогенов (в некоторых случаях они могут действовать как промоцирующий фактор). Вместе с тем сложно определить принадлежность той или иной группе всякого рода раздражений, ожогов, воспалений, иммунологических реакций, некоторых инфекционных вирусов, травм и т. д. Тем не менее не вызывает сомнения модифицирующее, т. е. коканцерогенное воздействие на клетку некоторых из этих факторов. Например, экспериментально показано, что опухолевые клетки Уолкера, многие месяцы содержащиеся в печени, могут быть «пробуждены» простой травматизацией [11]. Однако, для того, чтобы окончательно выяснить, располагают ли эти факторы потенцией к промоции опухолевого процесса, вероятно, необходимы дальнейшие исследования и наблюдения.

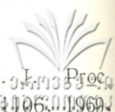
Таким образом, на основе изложенных фактов и соображений можно сделать заключение, что физические, химические и биологические канцерогены приводят к гибридиза-

ции соматических клеток, одному из возможных механизмов злокачественной трансформации клеток. Образованные же в результате этого про-

цесса гетерокарионы и синкарионы под воздействием промодифицирующих факторов могут трансформироваться в опухолевые синкарионы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеевко А. И., Ерхов В. С. *Вопр. онкол.*, 10, 114—120, 1982.
2. Бершадский А. Д., Гельфанд В. И. *Цитология*, 4, 423—435, 1970.
3. Бутенко З. А. *Вопр. онкол.*, 7, 101—109, 1983.
4. Вирхов Р. *Учение об опухолях*, М., 1, 1867.
5. Гершензон С. М. *Природа*, II, 41—49, 1980.
6. Гогичадзе Г. К. *Ультраструктура гемопоэтических клеток при лейкозах и неходжкинских лимфомах*, Автореф. докт. дисс., М., 1983.
7. Голубев Д. Б., Шлянкевич М. А. *Современные аспекты вирусной теории происхождения злокачественных новообразований*, «Медицина», Л., 1972.
8. Жудина А. И., Кузнецов О. К. *Вопр. онкол.*, 7, 47—59, 1970.
9. Залкинд С. Я. *Жизнь в пробирке*, «Знание», М., 1967.
10. Зильбер Л. А. *Вирусно-генетическая теория возникновения опухолей*, «Наука», М., 1968.
11. Зюсс Р., Кинцель В., Скрибнер Дж. Д. *Рак: эксперименты и гипотезы*, «Мир», М., 1977.
12. Керкис А. Ю., Казанская Г. М., Жданова Н. С. *Цитология*, 6, 582—587, 1986.
13. Краевский Н. А., Смольяников А. В., Франк Г. А. *Арх. патол.*, 4, 3—9, 1986.
14. Мазуренко Н. П. *Роль вирусов в этиологии лейкозов*, «Наукова думка», Киев, 1962.
15. Мазуренко Н. П. *VIII межд. противораковый конгресс*, М., 3, 1963, 62—65.
16. Мазуренко Н. П. *Вопр. онкол.*, 5—7—12, 1982.
17. Меклер Л. Б. *Усп. совр. биол.*, 84, I (4), 113—127, 1977.
18. Мойжесс Т. Г., Васильев Ю. М. *Бюлл. эксп. биол. мед.*, 5, 604—605, 1986.
19. Москалев Ю. И., Стрельцова В. Н. *Вопр. онкол.*, II, 3—10, 1985.
20. Наперстников В. В., Доросевич А. Е. *Арх. патол.*, I, 83—86, 1987.
21. Нейман И. М. *Арх. патол.*, 3, 57—61, 1974.
22. Петров Н. Н. *Руководство по общей онкологии*, «Медгиз», М., 1961.
23. Петрова А. С., Богатырев В. Н. *Арх. патол.*, 4, 86—90, 1986.
24. Поликар А., Бесси М. *Элементы патологии клетки*, «Мир», М., 1970.
25. Пузырев А. А., Иванова В. Ф. *Арх. анат., гистол. эмбр.*, 4, 48—54, 1986.
26. Райхлин Н. Т. *Вопр. онкол.*, 4, 95, 1973.
27. Райхлин Н. Т. *Итоги науки и техники, Онкология*, I, 57—95, 1980.
28. Рингерц Н., Сэвидж Р. *Гибридные клетки*, «Мир», М., 1979.
29. Свирновский А. И. *Усп. совр. биол.*, 77, I, 133—152, 1974.
30. Святухин М. В., Сорокина Ю. Д., Турусов В. С. *Опухоли человека и животных, вызванные внешним облучением*, «Медицина», М., 1969.
31. Селиванова Г. В., Богданова М. С., Бушмарина М. С., Разнатовский И. М., Родионов А. М. *Цитология*, 3, 330—335, 1984.
32. Староверова Н. С. *Вопр. онкол.*, 4, 55—61, 1962.
33. Терци И. *Генетика и животная клетка*, «Мир», М., 1977.
34. Тимофеевский А. Д. *Вестник АМН СССР*, II, 3—9, 1964.
35. Урываева И. В. *Усп. совр. биол. мед.*, 100, 3/6, 372—382, 1985.
36. Худoley В. В. *Вопр. онкол.*, 2, 94—99, 1985.
37. Шабад Л. М. *Бюлл. эксп. биол. мед.*, 3, 3, 269—271, 1937.
38. Шабад Л. М. *Вопр. онкол.*, 6, 74—80, 1962.
39. Шапот В. С. *Вопр. онкол.*, 4, 89, 1973.
40. Шевелев А. С. *Иммунология*, 5, 5—11, 1982.
41. Эфрусс Б. *Гибридизация соматических клеток*, «Мир», М., 1976.
42. Юшков Б. Г., Барыбин А. С. *Роль стволовых клеток в лейкозо- и канцерогенезе*, (Тез симп.), Киев, 78—79, 1977.
43. Atkin N. B., Nattison G., Becker M. G. *Brit. J. Cancer*, 20, 87—90, 1966.
44. Barlogie B., Göhde L., Johnston D., Smallwood L., Schulmann J., Drewinko B., Freifeich E. J. *Cancer Res.*, 38, 3333—3339, 1978.



. Barski G., Sorieul S., Cornefert F. C. R. Acad. Sci. (Paris), **251**, 185—1827, 1960.

46. Barski G., Cassingena R. J. J. Natl. cancer inst., **30**, 5, 865—883, 1963.

47. Berenblum I. Carcinogenesis as a biological problem, Amsterdam: New York; Elsevier, North Holland, 1974.

48. Berenblum I. J. Natl. cancer inst., **60**, 4, 723—726, 1978.

49. Bessis M. Living blood cells and their ultrastructure, Springer—Verlag: Berlin, Heidelberg, New York, 1973.

50. Bovery J. H. Zur frage der entschung maligner tumoren, Iena, 1914.

51. Burnet F. M. Brit. med. J., **1**, 5022, 1957.

52. Cohnheim J. Vorlesungen über allgemeine Pathology, „Hirschfeld“, Berlin, 1877.

53. Fialkow P. J. Clonal and stem cell origin of blood cell neoplasms, Contemporary Hematology and Oncology, New York, 1980.

54. Fialkow P. J., Thomas E. D., Bryant J. I., Neiman P. E. Lancet, **1**, 251, 1971.

55. Goldenberg D. M., Pavia R. A., Bhan R. D. Cancer Res., **31**, 8, 1148—1152, 1971.

56. Goldenberg D. M., Pavia R. A., Tsao M. O. Nature, **250**, 649—651, 1974.

57. Hallion L. Press Med., **XV**, 10 — 11, 1907.

58. Harris H., Watkins J. F. Nature, **205**, 640—646, 1965.

59. Huebner R. J., Todaro G. J. Proc. Natl. Acad. Sci., **64**, 3, 1087—1106, 1969.

60. Okada Y., Suzuki T., Hosaka Y. Med. J. Osaka Univ., **7**, 709, 1957.

61. Old L. J. Cancer Res., **41**, 2, 361—375, 1981.

62. Pitot H., Sirica A. E. Biochem. Biophys. Acta, **605**, 191—215, 1980.

63. Ribbert H. Geschwulstlehre, Bonn—Leipzig, 1914.

64. Salmon S. E. Sem. Hemat., **10**, 2, 135—147, 1973.

65. Southam C. M. Cancer Res., **23**, 8, 1105—1115, 1963.

66. Stanbridge E. J. Lancet, **11**, 7984, 525, 1976.

67. Temin H. M., Mizutani S. Nature, **226**, 1211—1213, 1970.

68. Thomas E. D., Bryant J., Buckner C. D., Clift R. A., Fefer A., Jones F. L., Neiman P., Ramberg R. E., Sterb R. Lancet, **1**, 1310, 1972.

69. Von Den Hoof A. Anticancer Res., **6**, 2, 199—201, 1986.

70. Von Heiden H. W., Moore G. E. Blood, **40**, 5, 754—758, 1972.

71. Wiener F., Fenio E. M., Klein G., Harris H. Nature new biol., **238**, 155—159, 1972.

72. Wiener F., Klein G., Harris H. J. Cell Sci., **15**, 177—183, 1974.

73. Woodroff M. Br. J. Cancer, **47**, 589—594, 1983.

ავთვისებრიან სიმსივნეთა წარმოქმნის კარიოგამული
თეორია ბიოლოგიის ახალი მიღწევების ფონზე

ბ. გოგიჩაძე

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

რ ე ზ ი უ მ ე

ნაშრომში ლიტერატურულ მონაცემებსა და საკუთარ დაკვირვებებზე დაყრდნობით ნაჩვენებია უჯრედის ავთვისებიანი ტრანსფორმაციის შესაძლებელი მექანიზმი. კერძოდ, მოსალოდნელია, რომ ფიზიკური, ქიმიური და ბიოლოგიური კანცე-

როგენული აგენტები იწვევენ სომატური უჯრედების ჰიბრიდიზაციას. ამ პროცესის შედეგად წარმოქმნილი ჰეტეროკარიონები და სინკარიონები შეიძლება განვიხილოთ, როგორც ავთვისებიანი სიმსივნეების უჯრედული სუბსტრატი.

KARYOGAMIC THEORY OF MALIGNANT NEOPLASMS IN THE LIGHT OF BIOLOGICAL APPROACH

G. K. GOGICHADZE

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

Summary

A possible mechanism of neoplastic transformation of cells was shown. The physical, chemical and biological agents are supposed to induce hybridization of somatic cells. Heterokaryons and synkaryons formed due to hybridization represent cellular substrate of neoplastic growth.

УДК 613.26 : 633 : 31 : 612.398

БИОХИМИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ БЕЛКОВОГО КОНЦЕНТРАТА ИЗ ВИННЫХ ДРОЖЖЕВЫХ ОСАДКОВ

Г. З. Григорашвили, Э. Г. Бостоганашвили, Н. Н. Белишвили,
Н. Д. Маглаперидзе, И. И. Мониава

НИИ санитарии и гигиены им. Г. М. Натадзе МЗ ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 1.07.1987

В опытах на белых крысах исследовано влияние белкового концентрата из винных дрожжевых осадков на животный организм. Биохимическими и морфологическими методами изучена реакция данного белка (животные получали его в составе корма в количестве 18%). Показано, что белковый концентрат из винных дрожжевых осадков не влияет на структурную целостность висцеральных органов и не проявляет какого-либо токсического действия. Данные биохимических и морфологических исследований согласуются между собой.

С помощью химического и биологического методов изучена биологическая ценность белкового концентрата из винных дрожжевых осадков.

В настоящее время большое внимание уделяется поиску новых источников пищевого белка, а также вопросам рационального использования его вторичных ресурсов, образующихся в различных отраслях пищевой промышленности. К ним относятся и отходы промышленной переработки винограда, составляющие 20—23% от сырья и содержащие существенную долю винных дрожжевых осадков с высоким уровнем содержания белка (38—40%). Грузинская ССР — крупный производитель винограда и продуктов его переработки. В настоящее время в республике ежегодно перерабатывается 600 тыс. тонн винограда и на долю отходов, в частности винных дрожжевых осадков, приходится 8,2%.

Разработан ряд способов переработки винных дрожжевых осадков с получением из него, кроме этилового спирта и винной кислоты, дрожжевого белкового корма, аминокислот, дрожжевых концентратов, автолизатов, витаминных препаратов [7]. Вместе с тем технология получения белка из винных дрожжевых осадков

до последнего времени не была разработана из-за отсутствия научно обоснованных данных об эффективности технологических режимов, подробных физико-химических характеристик продукта переработки и результатов медико-биологической оценки его качества.

Как известно, основными пищевыми формами переработки нетрадиционного белоксодержащего сырья являются изоляты и концентраты белков, технология которых обеспечивает устранение до регламентируемых уровней антиалиментарных и чужеродных веществ. Вместе с тем каждая из этих форм, характеризующаяся разными функциональными свойствами, одинаково важна в пищевых производствах.

В литературе отсутствуют какие-либо сведения о медико-биологических исследованиях качества белка винных дрожжевых осадков. Нами разработана опытно-промышленная технология белкового концентрата из винных дрожжевых осадков с выходом 30%*.

* А. С. № 943271, Б. И. 26, 1982.

гии позволяет извлекать 80% белка, содержащегося в винных дрожжевых осадках, что, по расчетам, может составить только в Грузинской ССР приблизительно 15 тыс. тонн концентрата белка.

Таким образом, целесообразность

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение общего химического состава белкового препарата включало: определение общего азота — по методу Кьелдаля, липидов [1], нуклеиновых кислот [10], золы и влажности — общепринятыми методами, общих углеводов — по разнице.

Аминокислотный состав белка определяли на автоматическом аминокислотном анализаторе фирмы «Хитачи» (Япония), а величину аминокислотного скора рассчитывали относительно справочной аминокислотной шкалы ФАО/ВОЗ [6].

Биологическую ценность и усвояемость белков винных дрожжевых осадков проводили в одноуровневом варианте с 10%-ным содержанием белков в корме. Животные опытной группы в составе корма получали белковый концентрат из винных дрожжевых осадков, контрольной группы — казеин. При этом рассчитывали следующие коэффициенты: эффективности белка (PER), чистой эффективности белка (NPR), чистой утилизации белка (NPUtr), биологической ценности (BVtr) и усвояемости (Dtr).

Исследование безвредности концентрата белка включало изучение на крысах возможного субхронического токсического действия. Эксперимент проводили на 40 беспородных крысах со средней исходной массой 80,0 г (2 группы — по 20 крыс в каждой). Изучали влияние двух диет: опытной — содержащей 18%

проведения подобных исследований определялась не только нетрадиционностью происхождения и неизвестностью биологического воздействия на организм этого источника белка, но и реальностью его крупномасштабного производства.

белкового концентрата из винных дрожжевых осадков, и контрольной — содержащей 18% казеина*. Длительность эксперимента составляла 60 дней.

Состояние животных оценивали по интегральным показателям (масса тела, выживаемость, активность поедания пищи, общее состояние) и чувствительным при изучении воздействия белков на животный организм тестам [4]. При морфологическом изучении состава крови определяли содержание гемоглобина, лейкоцитов, эритроцитов [8]. Проводили биохимическое исследование сыворотки крови на содержание общего белка и белковых фракций, мочевины, холестерина, общих липидов [9]; определяли активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы [9] в сыворотке крови. При забое определяли относительные массовые коэффициенты внутренних органов [4].

Помимо биохимических, нами проведены морфологические исследования. Материал для патоморфологического исследования брали из различных участков печени, почек, сердца. После фиксации в 12%-ном формалине срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону.

Полученные в ходе настоящих исследований результаты были обработаны методом вариационной статистики [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями общего химического состава белкового продукта было установлено, что содержание в нем белка на абсолютно сухое вещество составляет 81,3%; общих липидов — 1,2%; общих углеводов — 11,5%; нуклеиновых кислот — 1,0%; золы — 5,0%.

Из приведенных данных следует, что по содержанию белка, которое

составляет 81,3%, продукт может быть квалифицирован как концентрат белка [3].

* Все животные находились на полусинтетической диете, разработанной в Институте питания АМН СССР. Рационы были изокалорийными и содержание белков в них уравнивалось за счет добавления эквивалентных количеств кукурузного (маисового) крахмала.

В табл. 1 представлен аминокислотный состав белкового концентрата из винных дрожжевых осадков.

Таблица 1

Аминокислотный состав белкового концентрата

| Аминокислота | Содержание аминокислот, г | |
|-----------------------|---------------------------|----------------|
| | На 100 г продукта | На 100 г белка |
| Изолейцин | 4,3 | 5,4 |
| Лейцин | 7,0 | 8,7 |
| Лизин | 5,8 | 7,2 |
| Метйонин | 0,7 | 0,9 |
| Цистин | 0,75 | 0,94 |
| Сумма серосодержащих | 1,45 | 1,84 |
| Фенилаланин | 4,2 | 5,2 |
| Тирозин | 4,0 | 4,9 |
| Сумма ароматических | 8,2 | 10,1 |
| Треонин | 4,1 | 5,1 |
| Триптофан | 1,0 | 1,2 |
| Валин | 5,5 | 6,9 |
| Гистидин | 2,6 | 3,2 |
| Аргинин | 4,1 | 5,1 |
| Аспарагиновая кислота | 7,8 | 9,8 |
| Серин | 4,5 | 5,6 |
| Глутаминовая кислота | 10,1 | 12,6 |
| Пролин | 4,0 | 5,0 |
| Глицин | 3,1 | 3,9 |
| Аланин | 6,2 | 7,8 |

Из данных табл. 1 следует, что белок из винных дрожжевых осадков суммарно содержит 37,4% незаменимых аминокислот. В табл. 2 представлен аминокислотный скор белко-

вого концентрата из винных дрожжевых осадков.

Как следует из данных таблицы, белковый концентрат лимитирован по содержанию суммы серосодержащих аминокислот. Аминокислотный скор данного белкового препарата составляет 54,0%.

Изученный аминокислотный состав позволил провести оценку биологической ценности методом расчета аминокислотного сора, что дало возможность ориентировочно судить о пределах ее значений. Однако, для более объективной оценки этого показателя, были проведены эксперименты на животных.

В табл. 3 представлены данные о состоянии азотистого баланса, экскреции общего азота с мочой и калом и результаты расчета усвояемости и биологической ценности белков.

Из данных табл. 3 видно, что показатели биологической ценности казеина оказались более высокими, чем для белков дрожжевых осадков. Исходя из этого, полученные с помощью использованных методов расчета величины были соотнесены с аналогичными показателями для казеина и выражены в процентах. Они имеют следующие значения по показателям PER — 67,8%, NPR — 74,0%, BVtr — 74,0%, NPUtr — 56,0%. С целью определения относительной биологиче-

Таблица 2

Аминокислотный состав (в г на 100 г белка) и аминокислотный скор (%) белкового концентрата из винных дрожжевых осадков, рассчитанный относительно аминокислот казеина и справочной шкалы ФАО/ВОЗ (1973)

| Аминокислота (АК) | Шкала ФАО содержание АК | Казеин | | Белковый концентрат | | |
|---------------------|-------------------------|---------------|-----------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| | | содержание АК | скор относительно шкалы ФАО | содержание АК | скор | |
| | | | | | относитель-но казеи-на | относитель-но шкалы |
| Изолейцин | 4,0 | 5,2 | 130 | 5,4 | 104 | 135 |
| Лейцин | 7,0 | 10,3 | 147 | 8,7 | 84 | 124 |
| Лизин | 5,5 | 8,0 | 145 | 7,2 | 90 | 131 |
| Метйонин+цистин | 3,5 | 2,75 | 79 | 1,9 | 69 | 54 |
| Фенилаланин+тирозин | 6,0 | 10,7 | 178 | 10,1 | 94 | 168 |
| Треонин | 4,0 | 4,6 | 115 | 5,1 | 111 | 128 |
| Триптофан | 1,0 | 1,4 | 140 | 1,2 | 86 | 120 |
| Валин | 5,0 | 6,6 | 120 | 6,9 | 105 | 138 |



| Белковый препарат | Показатели биологической ценности | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | ΔW , г/сутки | I, г/сутки | PER | NPR | BV_{tr} | NPU_{tr} | D_{tr} | ΔN | U г/сутки | F, г/сутки |
| Белковый концентрат из винных дрожжевых осадков | $1,62 \pm 0,06$ | $0,97 \pm 0,05$ | $1,67 \pm 0,12$ | $2,67 \pm 0,22$ | $51,6 \pm 4,9$ | $35,6 \pm 4,5$ | $66,9 \pm 3,35$ | $0,060 \pm 0,007$ | $0,047 \pm 0,003$ | $0,050 \pm 0,005$ |
| Казеин | $2,0 \pm 0,08$ | $0,80 \pm 0,09$ | $2,49 \pm 0,21$ | $3,6 \pm 0,18$ | $70,0 \pm 3,6$ | $63,7 \pm 5,0$ | $80,6 \pm 2,9$ | $0,050 \pm 0,002$ | $0,043 \pm 0,002$ | $0,035 \pm 0,002$ |

Примечание: ΔW —прибавка массы тела; I—потребленный белок; ΔN —азотистый баланс; U—экскреция азота с мочой; F—экскреция азота с калом

ской ценности эти значения следует усреднить [5], в результате чего она становится равной 67,8%.

Наряду с определением биологической ценности одним из главных критериев, на основании которого ре-

зультаты экспериментального исследования показали, что кратковременное (2 месяца) при нормальном содержании белка потребление исследуемого продукта животными не вызывает изменений их внешнего ви-

Таблица 4

Некоторые биохимические показатели периферической крови экспериментальных животных, получавших в диете белковый концентрат из винных дрожжевых осадков и казеина

| Показатели | Г р у п п а | |
|---------------------------------|------------------|------------------|
| | Опытная | Контрольная |
| Общий белок, г/л | $56,0 \pm 0,74$ | $60,1 \pm 0,61$ |
| Гемоглобин, г/л | $164,0 \pm 2,46$ | $135,0 \pm 1,85$ |
| Эритроциты, $10^{12}/л$ | $5,67 \pm 0,10$ | $5,85 \pm 0,14$ |
| Лейкоциты, $10^9/л$ | $8,58 \pm 0,42$ | $7,68 \pm 0,69$ |
| Глюкоза, ммоль/л | $3,29 \pm 0,15$ | $3,24 \pm 0,13$ |
| Аланинаминотрансфераза, ммоль | $146,2 \pm 8,55$ | $128,0 \pm 7,52$ |
| Аспаратаминотрансфераза, ммоль | $93,7 \pm 5,81$ | $79,1 \pm 5,13$ |
| Щелочная фосфатаза, ммоль | $542,1 \pm 55,6$ | $608,8 \pm 36,1$ |
| Мочевина, ммоль/л | $8,69 \pm 0,89$ | $11,66 \pm 1,02$ |
| Альбумины, % | $42,9 \pm 0,86$ | $42,9 \pm 1,03$ |
| Глобулины, % | $57,1 \pm 0,86$ | $57,1 \pm 1,03$ |
| Соотношение альбумины/глобулины | $0,75 \pm 0,02$ | $0,75 \pm 0,02$ |
| Общий холестерин, ммоль/л | $3,84 \pm 0,28$ | $4,79 \pm 0,21$ |
| Общие липиды, г/л | $9,39 \pm 0,22$ | $8,79 \pm 0,39$ |

шается вопрос о возможности использования новых источников в пищевых целях, является его безвредность и переносимость организмом человека. Учитывая изложенное, в исследованиях на белых крысах было проведено изучение возможного неблагоприятного воздействия белкового концентрата из винных дрожжевых осадков при потреблении его животными.

да, активности, потребления корма. Вместе с тем наблюдения за динамикой массы тела животных в субхроническом эксперименте выявили различия в нарастании ее величины у опытных и контрольных животных. При этом более высокий прирост, чем в опытной группе, наблюдали в контрольной, что, по-видимому, было связано с меньшей биологической ценностью белков дрожже-

вых осадков по сравнению с казеином.

Исследование влияния белкового концентрата на организм крыс показало, что при 18%-ной концентрации различия в относительной массе внутренних органов не наблюдались.

Изучение морфологического состава периферической крови и некоторых биохимических показателей крови (содержание глюкозы, общих липидов, активность щелочной фосфатазы) не выявило статистически достоверных различий между данными опытных и контрольных животных (табл. 4). Вместе с тем содержание животных на рационе с 18%-ным уровнем белкового концентрата из винных дрожжевых осадков вызывало определенные изменения в крови, что выразилось в некотором снижении содержания: общего белка, мочевины, общего холестерина по отношению к крысам контрольной группы, а также в статистически достоверном повышении активности аминотрансфераз. Установленные изменения в опытной группе, по-видимому, являлись следствием действия высокого содержания в рационе не-

обычного для крыс белка с более низкой биологической ценностью, чем у казеина. Содержание белковых фракций и их соотношения в сыворотке крови опытных и контрольных групп существенно не отличались.

В результате патоморфологических исследований было установлено, что при вскармливании экспериментальных животных белковым концентратом из винных дрожжевых осадков во внутренних органах, в частности в паренхиме и строме, морфологические изменения не наблюдались.

Результаты морфологических исследований (о сохранении структурной целостности исследуемых паренхиматозных органов) полностью согласуются с данными биохимических исследований.

В целом субхронический эксперимент показал, что потребление исследуемого белкового препарата на уровне физиологических потребностей крыс не сказывается на общем состоянии экспериментальных животных и дает основание судить о неблагоприятном, по сравнению с казеином, действии белкового концентрата из винных дрожжевых осадков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бейли Н. Математика в биологии и медицине, «Мир», М., 1970.
2. Биохимические методы исследования в клинике, «Медицина», М., 1969.
3. Высоцкий В. Г., Яцышина Т. А., Мамаева Е. М. Вопросы питания, 1, 3—7, 1977.
4. Методические рекомендации по определению биологической ценности продуктов животного происхождения, ВАСХНИЛ, М., 1976.
5. Петровский К. С., Суханов Б. П., Рогожин С. В. Вопросы питания, 3, 48—53, 1978.
6. Покровский А. А. Вопросы питания, 3, 25—40, 1975.
7. Разуваев Н. И. Комплексная переработка вторичных продуктов виноделия, «Пищевая промышленность», М., 1976.
8. Ронин В. С., Старобинец Г. М., Утевский Н. Л. Руководство к практическим занятиям по методам клинических лабораторных исследований. «Медицина», М., 1976.
9. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии, «Медицина», М., 1976.
10. Спирин А. С. Биохимия, 23, 5, 656—663, 1958.
11. Folsh H. J. *biol. Chem.*, 226, 497—499, 1959.

ლექის ცილის კონცენტრატის ბიოლოგიური ღირებულებისა და უვნებლობის გამოკვლევა

ა. გრიგორაშვილი, ე. ბოსტოღანაშვილი, ნ. ბელიაშვილი, ნ. მაღლაპერიძე,
ი. მონიავა

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

რ ე ზ ი უ მ ე

თეთრ ვირთაგვებზე გამოკვლეულ იქნა ლექის ცილის კონცენტრატის გავლენა ორგანიზმზე. ცხოველების საკვების ულუფაში ეს ცილა შედიოდა 18% რაოდენობით.

კვლევის ბიოქიმიური და მორფოლოგიური მეთოდებით შესწავლილ იქნა ორგანიზმის რეაქცია მოცემულ ცილაზე. აღმოჩნდა, რომ ლექის ცილის კონცენტრატი ვირთაგვების პარენქიმული ორგანოების სტრუქტურულ მთლიანობაზე არ მოქმედებს. ბიოქიმიურ გამოკვლე-

ვათა მონაცემები შეესაბამება მორფოლოგიური კვლევის შედეგებს.

ლექის ცილის კონცენტრატით ცხოველთა კვებისას ცილის პრეპარატი ორგანიზმზე ტოქსიკურად არ მოქმედებს.

ქიმიური და ბიოლოგიური მეთოდებით შესწავლილია ლექის ცილის კონცენტრატის ბიოლოგიური ღირებულება. ლექის ცილის კონცენტრატის შეფარდებითი ბიოლოგიური ღირებულება კაზეინის მიმართ 67,8%-ს შეადგენს.

STUDY OF BIOLOGICAL VALUE AND INNOCUOUS EFFECTS OF A PROTEIN CONCENTRATE FROM WINE YEAST SLUSH

G. Z. GRIGORASHVILI, E. G. BOSTOGANASHVILI, N. I. BELIASHVILI, N. D. MAGLAPERIDZE, I. I. MONIAVA

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

S u m m a r y

Experiments were made on white rats to examine the influence of protein concentrate from wine yeast slush on the animal body. The rat body responses to the supply of this protein contained by diet in an amount of 18% were studied with the use of biological and morphological methods.

The protein concentrate from wine yeast slush did not alter the structural integrity of parenchymal organs and did

not exhibit any toxic effects. This finding was also confirmed by biochemical studies.

The chemical and biochemical methods were used to study and compare the biological value of protein concentrate from wine yeast slush.

The relative biological value of the protein concentrate from wine yeast slush constitutes 67.8% with reference to casein.

УДК 577.1:546.815

БИОХИМИЯ

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ КОМПЛЕКСООБРАЗУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ДЕЙСТВИИ МАЛЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СВИНЦА НА ОРГАНИЗМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К. Н. Патарая, Н. И. Онишвили, Л. С. Силагадзе, И. Г. Ниорадзе

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 24.05.1987

Методом амперометрического титрования изучено содержание сульфгидрильных (SH) групп в крови крыс при воздействии малых концентраций свинца (0,3 и 1,9 мг/кг веса животного на организм.

Согласно полученным данным можно заключить, что применяемые препараты в разной степени влияют на выведение свинца из организма животных.

За последнее время появились экспериментальные и клинические исследования, посвященные изучению комплексообразующих веществ, как средств профилактики вредного влияния свинца на организм [1, 2, 3]. Однако полученные данные об эффективности этих соединений как профилактического средства противоречивы. Дискуссионность вопроса о профилактическом применении препаратов (в частности ЭДТА и др.) связана с тем, что некоторые комплексообразователи являются сильными фармакологическими агентами, обладающими рядом побочных свойств.

Комплексообразующие соединения,

хелатируя свинец в организме, увеличивают и ускоряют его выведение. Для профилактики и выведения из организма свинца более целесообразным является применение препаратов, не допускающих резорбцию свинца, а также избирательно влияющих на ионы указанного тяжелого металла.

Целью настоящей работы являлось выявление эффективности применяемых комплексообразующих веществ естественного происхождения с селективным захватом свинца при воздействии малых его концентраций на организм животных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Опыты были проведены на 70 белых крысах линии Вистар:

1 группа — норма (животные, находящиеся в аналогичных условиях без затравки свинцом) — 12 крыс.

2 группа — контроль (животные, затравленные свинцом дозой 0,3 мг/кг веса животного) — 8 крыс.

3 группа — контроль (животные, затравленные свинцом, дозой 1,9 мг/кг веса животного) — 7 крыс.

4 группа — после воздействия гипоксии на животных в условиях нормы — 6 крыс.

5 группа — после гипоксии при затравке свинцом дозой 0,3 мг/кг — 6 крыс.

6 группа — после гипоксии при затравке свинцом дозой 1,9 мг/кг — 6 крыс.

7 группа — после воздействия комплексообразователя № 3 при затравке свинцом дозой 0,3 мг/кг — 6 крыс.

8 группа — после воздействия комплексообразователя № 3 при затравке свинцом дозой 1,9 мг/кг — 7 крыс.



9 группа — после воздействия комплексообразователя № 4 при затравке свинцом дозой 0,3 мг/кг — 6 крыс.

10 группа — после воздействия комплексообразователя № 4 при затравке свинцом дозой 1,9 мг/кг — 6 крыс.

Водный раствор соли уксуснокислого свинца малыми дозами (0,3 и 1,9 мг/кг в/ж) вводили животным перорально с пищей и водой на протяжении двух месяцев, а затем подача соли свинца прекращалась и животные находились на обычном пищевом рационе. После прекращения

затравки крысам давали комплексобразующие препараты в течение 10—14 дней. Были подобраны биологически активные комплексообразователи несинтетического происхождения с условными обозначениями № 3 и № 4. Животным 4—6 групп создавали условия гипоксии в специальной камере, созданной в отделе функциональной морфологии ЦНИЛ Тбилисского госмединститута. Забой животных производили способом декапитации в специальном устройстве, созданном в том же отделе.

Таблица 1

Сравнительный (с нормой) статистический анализ содержания SH групп (мкмоль/л) в крови животных в разных сериях эксперимента

| Показатели сравнения | Плазма | Форменные элементы |
|--------------------------|-----------|--------------------|
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Контроль — 0,3 мг/кг | 35,2±1,38 | 35,4±4,6 |
| Разница, % | 16,6 | 25,0 |
| P | > 0,5 | > 0,2 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Контроль — 1,9 мг/кг | 35,7±3,25 | 59,5±10,7 |
| Разница, % | 15,4 | 26,1 |
| P | > 0,5 | > 0,5 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Гипоксия | 32,7±0,92 | 26,0±6,7 |
| Разница, % | 22,5 | 44,9 |
| P | > 0,2 | < 0,02 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Гипоксия — 0,3 мг/кг | 34,8±6,6 | 51,4±13,0 |
| Разница, % | 17,5 | 8,9 |
| P | > 0,5 | > 0,5 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Гипоксия — 1,9 мг/кг | 38,2±3,7 | 44,4±5,7 |
| Разница, % | 9,5 | 5,9 |
| P | > 0,5 | > 0,5 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Препарат № 3 — 0,3 мг/кг | 24,7±3,45 | 31,3±5,2 |
| Разница, % | 41,5 | 33,9 |
| P | < 0,05 | < 0,05 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Препарат № 3 — 1,9 мг/кг | 26,2±0,97 | 56,0±4,29 |
| Разница, % | 37,9 | 18,6 |
| P | < 0,05 | > 0,1 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Препарат № 4 — 0,3 мг/кг | 35,5±4,0 | 43,3±2,84 |
| Разница, % | 20,6 | 8,3 |
| P | > 0,5 | > 0,5 |
| Норма | 42,2±7,3 | 47,2±4,6 |
| Препарат № 4 — 1,9 мг/кг | 44,4±0,69 | 40,0±1,16 |
| Разница, % | 5,2 | 15,3 |
| P | > 0,5 | > 0,5 |

Для определения количества SH групп как в плазме, так и в форменных элементах крови животных в

разных сериях эксперимента звались методом амперометрического титрования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 и 2 представлены статистически обработанные (по Фишеру-Стьюденту) сравнительные показатели содержания SH-групп (мкмоль/л) в плазме и форменных элементах крови животных как в условиях нормы, так и в разных сериях эксперимента.

ся только в форменных элементах. Наблюдается незначительная разница ($P > 0,5$) — по сравнению с нормой — в содержании SH групп в крови контрольных животных после гипоксии и воздействия препарата № 4. А при введении препарата № 3 у контрольных крыс содержание SH

Таблица 2

Сравнительный (с контролем) статистический анализ содержания SH групп (мкмоль/л) в крови животных в разных сериях эксперимента

| Показатели сравнения | Плазма | Форменные элементы |
|--------------------------|-------------|--------------------|
| Контроль — 0,3 мг/кг | 35,2 ± 1,38 | 35,4 ± 4,6 |
| Гипоксия — 0,3 мг/кг | 34,8 ± 6,6 | 51,4 ± 13,0 |
| Разница, ‰ | 1,1 | 45,2 |
| P | > 0,5 | > 0,2 |
| Контроль — 0,3 мг/кг | 35,2 ± 1,38 | 35,4 ± 4,6 |
| Препарат № 3 — 0,3 мг/кг | 24,7 ± 3,45 | 31,3 ± 5,2 |
| Разница, ‰ | 29,8 | 11,6 |
| P | < 0,01 | > 0,5 |
| Контроль — 0,3 мг/кг | 35,2 ± 1,38 | 35,4 ± 4,6 |
| Препарат № 4 — 0,3 мг/кг | 33,5 ± 4,0 | 43,3 ± 2,84 |
| Разница, ‰ | 4,8 | 22,3 |
| P | > 0,5 | > 0,2 |
| Контроль — 1,9 мг/кг | 35,7 ± 3,25 | 59,5 ± 10,7 |
| Гипоксия — 1,9 мг/кг | 38,2 ± 3,7 | 44,4 ± 5,7 |
| Разница, ‰ | 7,0 | 25,4 |
| P | > 0,5 | < 0,05 |
| Контроль — 1,9 мг/кг | 35,7 ± 3,25 | 59,5 ± 10,7 |
| Препарат № 3 — 1,9 мг/кг | 26,2 ± 0,97 | 56,6 ± 4,29 |
| Разница, ‰ | 26,6 | 5,9 |
| P | < 0,02 | > 0,5 |
| Контроль — 1,9 мг/кг | 35,5 ± 3,25 | 59,5 ± 10,7 |
| Препарат № 4 — 1,9 мг/кг | 44,4 ± 0,69 | 40,0 ± 1,16 |
| Разница, ‰ | 21,6 | 32,8 |
| P | < 0,02 | > 0,1 |

Содержание SH-групп в плазме крови контрольных животных по сравнению с нормой уменьшается практически почти одинаково независимо от дозы свинцовой затравки (на 16,6 и 15,4% соответственно), а в форменных элементах уменьшается при дозе 0,3 мг/кг на 25,0% и увеличивается при дозе 1,9 мг/кг на 26,1 ($P > 0,5$). После гипоксии количество SH групп статистически достоверно уменьшает-

ся в крови уменьшается статистически достоверно (исключение — форменные элементы при дозе 1,9 мг/кг).

При сравнении данных, приведенных в табл. 2, обнаруживается, что у контрольных животных под влиянием гипоксии количество SH групп статистически достоверно изменяется только в форменных элементах при дозе 1,9 мг/кг. А после применения



препаратов № 3 и № 4 существенная разница в содержании SH групп у контрольных крыс наблюдается только в плазме крови (исключение — доза свинца 0,3 мг/кг после воздействия препарата № 3).

Таким образом, можно заключить, что применяемые нами препараты разной степени влияют на выведение свинца из организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиунов Л. А., Кустов В. В., Линючева Л. А., Иванова В. А., Петушков Н. М. Гигиена и санитария, 8, 75—76, 1981.
 2. Tandon S. K., Behari Jai Raj., Singh Surendra. Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol., 32, 3, 557—560, 1981.
 3. Voshikawa Hiroshi, Suzuki Vastomo, Toxicol Lett., 9, 1, 51—54, 1981.

ორგანიზმში ტყვიის მცირე კონცენტრაციების შემოქმედების დროს კომპლექსფორმირებელ ნივთიერებათა გავლენის შესწავლა ელექტროდული მეთოდით

კ. პატარაია, ნ. ონიასვილი, ლ. სილაგაძე, ი. ნიორაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

ვირთაგვების სისხლში (პლაზმასა და ფორმიან ელემენტებში) ტყვიის იონების მცირე კონცენტრაციების (0,3 მგ/კგ და 1,9 მგ/კგ ცხოველთა წონაზე) და კომპლექსფორმირებელ ნივთიერებათა ზემოქმედებისას შესწავლილ იქნა სულფიდრილური (SH) ჯგუფების რაოდენობრივი

ცვლილებები ამფერომეტრული ტიტრირების მეთოდით.

გაირკვა, რომ გამოყენებული პრეპარატები ახდენენ მცირედ განსხვავებულ გავლენას ორგანიზმიდან ტყვიის იონების გამოყვანაზე.

EXPERIMENTAL STUDY OF THE INFLUENCE OF COMPLEX-FORMING AGENTS DURING THE ACTION ON THE ORGANISM OF SMALL CONCENTRATIONS OF LEAD

K. N. PATARAIA, N. I. ONIASHVILI, L. S. SILAGADZE, I. G. NIORADZE

Tbilisi, State Medical Institute, USSR

Summary

The content of sulfhydryl groups (SH) in the rat blood during the influence of small concentrations of lead (0.3 mg/kg a/w) and complex-forming agents was

studied by the ampermetric method. The preparations used were shown to influence to a different extent the removal of lead from the animal's organism.

УДК 615.014.4.616.36

ФАРМАКОЛОГИЯ

К ВОПРОСУ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И МЕТАБОЛИЗМА АНТИАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ПАРМИДИН

Н. Н. Кипшидзе, Б. И. Чумбуридзе, Н. Т. Менабде,
А. Г. Самадашвили

НИИ экспериментальной и клинической терапии МЗ ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 17.09.1986

Изучены фармакокинетика и метаболизм антиатеросклеротического препарата пармидин у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующими заболеваниями печени — активным функционально декомпенсированным циррозом печени и хроническим гепатитом. Установлено, что заболевание печени уменьшает скорость элиминации препарата и его монодеметилированного метаболита из сыворотки крови. Показано замедление и уменьшение интенсивности метаболизма препарата в большей степени при циррозе, чем при гепатите. Изучена экскреция пармидина и его метаболитов почками и установлено, что неизмененный препарат экскретируется в большем количестве, чем у больных со здоровой печенью. Из-за пониженной активности окислительных ферментов печени показана необходимость изменения дозировки пармидина у больных с поражением печени.

Пармидин — эффективный антиатеросклеротический препарат [1,2]. Он широко применяется при лечении хронической ишемической болезни сердца [4, 5]. Метаболизм препарата происходит путем микросомально-го окисления молекулы пармидина [3]. Скорость и интенсивность этого процесса определяются активностью

микросомальных окислительных ферментов печени, которая может изменяться у больных с пораженной печенью. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение особенностей фармакокинетики и метаболизма пармидина у больных ИБС с сопутствующими заболеваниями печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 17 больных с пораженной печенью. У 10 из них отмечали активный функционально декомпенсированный цирроз печени, а у 7 — хронический диффузный гепатит. Больные принимали пармидин перорально в дозе 1 г натощак. Объект исследования — кровь и моча больных. Кровь из пальца (0,5 мл) брали непосредственно до и через 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч после приема препарата. Мочу собирали в интервалах 0—2, 2—4, 4—8, 8—12, 12—24 и 24—48 ч после перорального

приема препарата. Экстракцию проб из сыворотки крови и мочи проводили фосфатом буферного раствора с рН «8». Экстракт концентрировали и наносили на пластины «Silufol UV-254». Хроматографировали в системе хлороформ-метанол (10:1). Просматривали пластины в УФ-свете, отмечали темные пятна и элюировали их 3 мл этанола, затем определяли оптические плотности растворов на спектрофотометре СФ-46. Количественное определение проводили по калибровочному графику.

Изучена динамика концентраций пармидина и его N-дезметильного метаболита в сыворотке крови больных циррозом и гепатитом. В табл. 1

мидина в крови больных с циррозом и гепатитом снижается значительно медленнее, чем у больных без заболевания печени [3, 6].

Таблица 1

Средние концентрации пармидина и норпармидина в сыворотке крови больных с заболеваниями печени в разные сроки после приема внутрь 1 г пармидина

| Время, ч | Концентрация, мкг/мл | |
|-----------------------------|----------------------|-------------|
| | Пармидин | Норпармидин |
| У больных с циррозом печени | | |
| 1 | 6,76 ± 0,85 | 2,75 ± 1,24 |
| 2 | 17,35 ± 2,36 | 5,75 ± 3,20 |
| 4 | 16,92 ± 1,55 | 7,66 ± 2,89 |
| 8 | 16,38 ± 1,56 | 6,44 ± 1,75 |
| 12 | 13,80 ± 1,52 | 6,17 ± 1,60 |
| 24 | 9,83 ± 1,47 | 4,48 ± 1,29 |
| У больных гепатитом | | |
| 1 | 7,15 ± 0,76 | — |
| 2 | 19,70 ± 1,80 | 4,33 ± 1,00 |
| 4 | 17,23 ± 2,36 | 5,93 ± 0,70 |
| 8 | 15,20 ± 2,41 | 6,84 ± 1,52 |
| 12 | 12,28 ± 2,38 | 5,58 ± 1,63 |
| 24 | 7,35 ± 1,36 | 2,70 ± 0,71 |

Таблица 2

Фармакокинетические параметры пармидина у больных с заболеваниями печени (прием внутрь 1 г препарата)

| Параметр | Обозначение | Размерность | Величина | |
|--|-------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------|
| | | | больные циррозом печени | больные гепатитом |
| Константа скорости элиминации | $K_{эл}$ | $ч^{-1}$ | 0,0331 ± 0,00520 | 0,0467 ± 0,00802 |
| Константа скорости всасывания в системный кровоток | K_{01} | $ч^{-1}$ | 3,90 ± 0,92 | 4,05 ± 1,02 |
| Период полуэлиминации | $t_{1/2}$ | $ч$ | 28,7 ± 6,60 | 16,1 ± 1,87 |
| Кажущаяся начальная концентрация | C_0 | мкг/мл | 20,3 ± 1,93 | 21,3 ± 2,69 |
| Лag-период | t_0 | $ч$ | 0,89 ± 0,22 | 0,88 ± 0,24 |
| Наблюдаемый объем распределения | aV_d | л | 56,6 ± 9,3 | 51,5 ± 9,2 |
| Наблюдаемый общий клиренс | Cl_t | мл/мин | 30,5 ± 6,2 | 39,1 ± 7,5 |
| Площадь под фармакокинетической кривой | AUC | мкг·ч· $ч^{-1}$ ·мл $^{-1}$ | 695 ± 116 | 493 ± 89 |

приведены средние значения сывороточных концентраций пармидина после однократного приема 1 г препарата. Максимальные уровни препарата мало изменяются при заболеваниях печени. Но, как следует из приведенных данных, концентрация пар-

При циррозе печени элиминация препарата из крови больных происходит очень медленно — $t_{1/2} = 28,7 ± 6,6$ ч, у больных гепатитом несколько быстрее — $t_{1/2} = 16,1 ± 1,9$ ч. Соответственно различаются в этих группах и другие параметры, характери-

зующие элиминацию (табл. 2) — константа скорости элиминации ($k_{эл}$) общий клиренс Cl_t площадь под фармакокинетической кривой (AUC). Параметры, характеризующие процессы всасывания (k_{01} и t_0) и распределения (aV_a) пармидина в организме, мало различаются в этих группах.

В сыворотке крови больных с патологией печени после приема 1 г пармидина достоверно и систематически обнаруживался лишь один метаболит — норпармидин, дидезметильный метаболит определялся лишь в следах. Была изучена динамика концентрации норпармидина в сыворотке крови (табл. 1). Из приведенных в таблице данных видно, что максимальные концентрации этого метаболита, которые наблюдаются через 4—8 ч после приема препарата, в среднем в 1,5—2 раза ниже, чем его

дина, а также норпармидина протекает несколько быстрее, и группы больных через 24 ч после приема препарата сывороточные концентрации норпармидина в 1,5—2 раза ниже, чем у больных с циррозом печени. Полученные данные позволяют предположить, что в исследованной группе больных гепатитом активность метаболизирующих ферментов хотя и снижена, но остается существенно более высокой, чем в группе больных с циррозом печени. Это согласуется с клинической картиной заболеваний и с клинико-лабораторными характеристиками функции печени в этих двух группах гепатологических больных.

Была изучена ренальная экскреция пармидина и его метаболитов при поражениях печени. Данные по кумулятивной экскреции пармидина (рис. 1) свидетельствует, что препарат выводится в неизменном виде у обе-

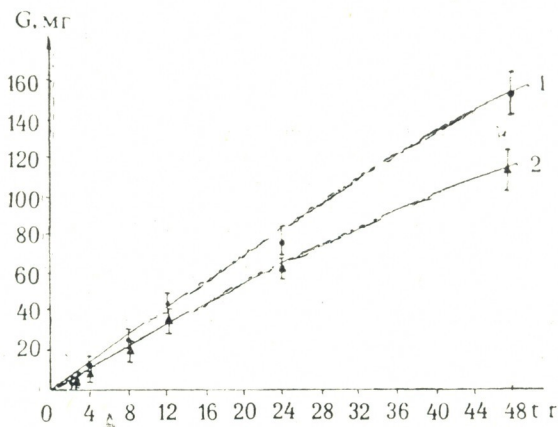


Рис. 1. Динамика кумулятивной почечной экскреции пармидина у больных с заболеваниями печени после приема 1 г препарата; 1 — цирроз; 2 — гепатит

максимальные сывороточные концентрации у лиц без заболеваний печени [3]. Это, по-видимому, связано с замедлением процесса окислительно-деметилирования, что естественно ожидать при снижении детоксицирующей функции печени у больных с декомпенсированным циррозом и хроническим диффузным гепатитом. У больных гепатитом окислительная метаболитическая элиминация парми-

идина в больших количествах, по сравнению со средними значениями этого показателя у больных без поражения печени. Так, за 48 ч у больных с циррозом экскретируется $152,0 \pm 19,4$ мг пармидина, что составляет 15,2% от принятой дозы, а у больных гепатитом — $111,3 \pm 12,3$ мг (11,1%); эти показатели в 10—15 раз превышают количество экскретированного препарата у больных со

здоровой печени — в среднем около 1%.

Из метаболитов пармидина в течение 48 ч обнаруживали в моче два продукта биотрансформации препарата. Норпармидин обнаруживался в моче через 4 ч после приема препарата. У больных циррозом печени за

личества этого метаболита — 6,8% от дозы.

Выявленные особенности фармакокинетики пармидина у больных с поражениями печени позволяют считать необходимым снижение доз пармидина у данной категории больных. Судя по расчетам на основе фармакокинетических параметров, для дости-

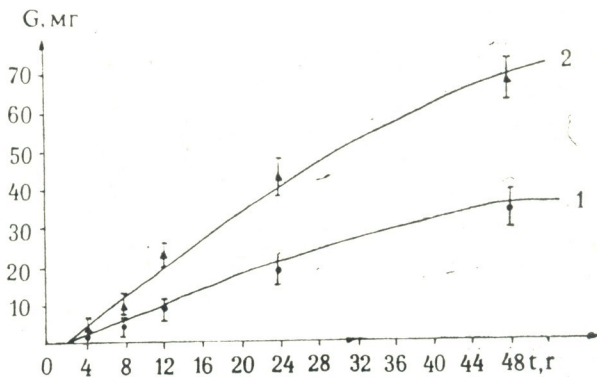


Рис. 2. Динамика кумулятивной почечной экскреции норпармидина у больных с заболеваниями печени после приема 1 г препарата: 1 — цирроз; 2 — гепатит

48 ч норпармидин экскретируется в количестве 3,4% от принятой дозы (рис. 2). У группы больных гепатитом, по сравнению с группой больных циррозом, отмечается 2—3-кратное увеличение экскретируемого ко-

личества одинаковых средних концентраций препарата в сыворотке крови исследованные больные должны получать в 2,5—4 раза меньшие суточные дозы пармидина, чем пациенты с нормальной функцией печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кукес В. Г., Машковский М. Д., Пасхина Т. С. Кардиология, 18, 1, 61—68, 1978.
2. Машковский М. Д. Лекарственные средства, «Медицина», М., 1984, I, 471—472.
3. Холодов Л. Е., Тищенко И. Ф., Глезер М. Г., Шустова Л. В. Новые фармакологические препараты: сердечно-сосудистые, психотропные, антиаллергические (Сб. тр. ВНИХФИ), 9, 1982, 37—47.
4. Шварц Г. Я. Хим.-фарм. журнал, II, 11, 139—143, 1977.
5. Швец Н. И. Тр. Крымского мединститута, 89, 1981, 90—91.
6. Sassard J., Bernard N., Legheand I., Cuisinaud G., Traege I. J. of Pharmaceutical Science, 68, 9, 1190—1191, 1979.

ნ. ყიფშიძე, ბ. ჭუმბურიძე, ნ. მენაბდე, ა. სამადაშვილი

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

რ ე ზ ი უ მ ე

გულის იშემიურ დაავადებიან ავად-
ნყოფებზე, რომელთაც აღენიშნებოდათ
ღვიძლის თანმხლები დაავადებანი — ქრო-
ნიკული ჰეპატიტი და აქტიური ფუნქცი-
ურად დეკომპენსირებული ციროზი, შეს-
წავილ იქნა ანტიათეროსკლეროზული
პრეპარატის პარმიდინის ფარმაკოკინეტიკა
და მეტაბოლიზმი. დადგენილ იქნა, რომ
ღვიძლის დაავადება აქვეითებს პრეპარა-
ტისა და მისი მონოდემეთილირებული მე-
ტაბოლიტის ელიმინაციის სიჩქარეს სის-
ხლის შრატადან. ციროზის დროს პარმიდი-
ნის მეტაბოლიზმის ინტენსივობის დაქვე-

ითება აღინიშნება მეტი ხარისხით, ვიდრე
ჰეპატიტის შემთხვევაში. შესწავლილია
პარმიდინისა და მისი მეტაბოლიტების ექს-
კრეცია შარდთან და დადგენილია, რომ
უცვლელი პრეპარატი გამოიყოფა მეტი
რაოდენობით ღვიძლით დაავადებულ, ვიდ-
რე ჯანმრთელი ღვიძლის მქონე ავადყოფ-
ებში. ნაშრომში ნაჩვენებია პარმიდინის
დოზირების შეცვლის აუცილებლობა და-
ავადებული ღვიძლის მქონე ავადყოფებ-
ში, რადგან მათ დაქვეითებული აქვთ ღვიძ-
ლის დამჟანგველი ფერმენტების აქტივობა.

ON THE PROBLEMS OF INVESTIGATION OF PHARMACOKINETICS AND METABOLISM OF ANTIATHEROSCLEROTIC DRUG PARMIDIN

N. N. KIPSHIDZE, B. I. CHUMBURIDZE, N. T. MENABDE, A. G. SAMADASHVILI

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

S u m m a r y

Pharmacokinetics and metabolism of antiatherosclerotic drug parmidin were studied in patients with ischemic heart disease with accompanying liver diseases: active functionally decompensated liver cirrhosis and chronic hepatitis. It was found that liver disease causes a decrease in elimination rate of parmidin and its monodemethylated metabolite from blood. Drug metabolism was slower and less

intensive in cirrhosis than in hepatitis. Renal excretion of parmidin and its metabolites was studied and it was found that unchanged drug was excreted in larger amounts than in patients with normal liver. It is shown that parmidin dosage should be changed in patients with liver damage due to lower activity of liver oxidative enzymes.

УДК 566 : 551.76 : 56.016

ПАЛЕОБИОЛОГИЯ

О КОПЫТООБРАЗНЫХ СЛЕДАХ ИЗ МЕЛОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ ЮГО-ЗАПАДНОГО ГИССАРА

Л. К. Габуня, В. В. Курбатов, А. Г. Сенников

Институт палеобиологии им. Давиташвили АН ГССР, Тбилиси
Министерство геологии Узб. ССР, Ташкент
Палеонтологический институт АН ГССР, Москва

Поступила в редакцию 7.07.1987

Дается краткое описание недавно открытого в Узбекистане уникального местонахождения меловых (сеноман, 100 млн. лет тому назад) копытовидных следов, выделенных в особый ихнород и ихновид *Gumatagichnus unguiformis* gen. et. sp. nov. Высказывается мысль об их принадлежности двуногим динозаврам неясной систематической принадлежности.

В 300 метрах севернее поселка Гуматаг (Байсунский район Сурхандарьинской области Узбекской ССР), на правом борту сая (рис. 1), среди

кровле которой В. Курбатову удалось обнаружить местонахождение своеобразных копытовидных следов (рис. 2а).

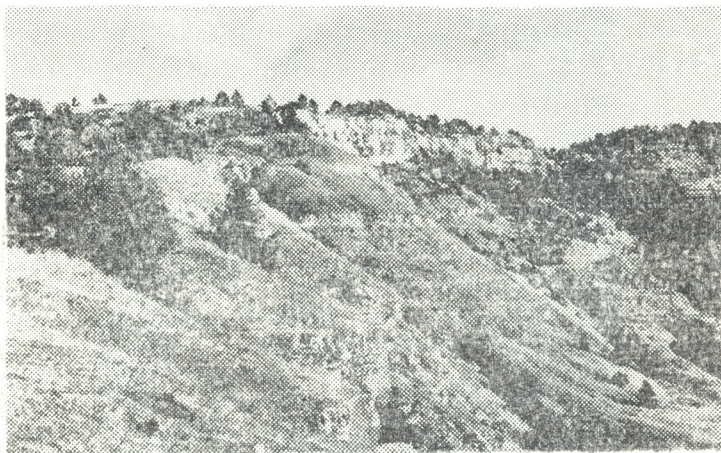


Рис. 1. Общий вид выходов меловых отложений близ Гуматага

глин и алевролитов обнажается десятиметровая пачка меловых песчаников с прослоями алевролитов, в

Серые алевролиты и прослои известняков, подстилающие следоносную пачку, содержат фауну моллюсков

(*Pterotrionia setosa*, *Rhynhostreon sulcatum*, *Cardium* sp., *Panope* sp., *Mediasiaceras beliakovae*), указывающую, по заключению И. М. Абдуазимовой, на сеноманский возраст этих пород. К аналогичному выводу о возрасте глин и

алевролитов, залегающих выше следоносного уровня, пришла А. М. Богомолова, установившая присутствие в этих слоях следующих форамнифер: *Rotalina asiatica*, *Discorbis aktagy*, *Miliolina antiqua* и др.

А



Б



Рис. 2. Третья следоносная площадка (А); знаки лунчатой ряби (Б)

Следоносная пачка имеет трехчленное строение. Нижняя часть сложена линзовидными песчаниками, известняками, гравелитами с карманами размывов и включениями обломков двустворок (мощность 5,7 м); средняя представлена тонким переслаиванием песчаников, алевролитов и известняков (мощность 2,8 м), верхняя же сложена песчаником с прослоем известняка (мощность 2,0 м).

Песчаник, в кровле которого обнаружены копытовидные следы, — полимиктовый, мелкозернистый, преимущественно кварцевый с единичными зернами гравия и обилием детрита (мощность 1,6 м).

Кроме отпечатков следов, на плоскости напластования различаются знаки лунчатой и ветровой ряби (рис. 2б), а также ходы илоядов.

Отпечатки ног имеют форму подковообразных углублений с более или менее отчетливо выраженной выпуклой «стрелкой» (рис. 2а и 3). Размеры, относительно мелкие (табл. 1): средняя длина следов 10 см, ширина 7,5 см, максимальная глубина 2,5 см.

Фациально невыдержанный литологический состав пород следоносной пачки, присутствие знаков ряби и прослоев красцветов свидетельствуют о том, что они представляют собой прибрежно-морские отложения, в процессе накопления которых могли иметь место местные перерывы.

При первом ознакомлении с гумагской следоносной площадью может создаться впечатление, что на ней явно преобладают подковообразной формы отпечатки. Однако внимательное исследование следов по-

Таблица 1

| Размеры следов (в см) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|---|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|----|----|------------------|------|----|-----------|-----|
| Длина | 9 | 8 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 11 | 12 | 10,5 | 11,5 | 13 | 10 | 10 | 9,5 | 11 | 8,5 | 12 |
| Ширина | 7,5 | 7 | 6,5 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 9,5 | 9 | 10,5 | 10 | 10 | 9 | 10,5 | 11 | 7 | 12 |
| Длина шага | 50 | | | | | 50 | | 68 | | | 58 | 64 | 68 | 37 | | 40 |
| №№ следов | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6,7 | 8 | 9а | 10 | 11 | 12 | 13 13а 13б | 14 | 15 | 16 16а | 617 |
| №№ участков | 1 | | | | | | 2 | | | | | | | | | 4 |

Следоносные песчаники (азимут падения 220°, угол 10°) с видимым согласием перекрываются горизонтально-слоистыми голубовато-серыми глинами. В нескольких метрах над и под следоносной пачкой среди серых глин наблюдаются прослои (1—2 м) красцветных алевролитов и глин.

Следоносную площадь можно разделить на четыре участка: на первой площадке (3,2×3 м) запечатлено 5 следов, на второй (1,8×1,1 м) — 13, на третьей (2,5×1,9 м) — 54 (рис. 2а), а на самой большой, четвертой плите насчитывается 12 следов. В 50 м севернее от этой площадки, на поверхности того же слоя песчаника обнаружено еще два следа. В основном следы расположены беспорядочно. Создается впечатление будто животные топтались на месте, скорее всего, на покрытом водой пляже.

казывает, что лишь немногие экземпляры имеют правильные копытообразные очертания. Во многих случаях задний отдел следов, рассматриваемый нами здесь в качестве зафаланговой части двупалой стопы, несколько сужен (в отдельных случаях даже заострен или угловат), а отпечатки «пальцев» неодинаковы (рис. 4а, б, в), отличаясь друг от друга как по длине, так и ширине и общим очертаниям. Большая часть отпечатков приблизительно одинаковых размеров, что, наряду с отсутствием существенных различий в их конфигурации, дает основание относить эти следы только к задним ногам. Угол расхождения пальцев ок. 10°. Ось отпечатков стопы слабо наклонена в сторону средней линии тропинок, образуемых следами (рис. 4б). Отпечатки ног наибольшей глубины достигают обычно в своем заднем, зафаланговом отделе стопы.

Несмотря на отсутствие более или менее отчетливого порядка в распределении следов, в отдельных случаях все же намечается некоторая закономерность в их взаиморасположении и удается измерить длину шага некоторых индивидуумов. Действительно, если принять, что в Гуматаре запечатлены следы двупалой стопы,

лурозавров (*Coelurosauria*), а более короткий и сравнительно тонкий четвертому пальцу, то можно будет предположительно выделить следы правой и левой ног, принадлежащие одному индивиду (рис. 4б). Расплывчатые очертания многих следов, как и литологопалеонтологические данные следоносного поля, свиде-



Рис. 3. Участок третьей следоносной площадки с типовым экземпляром *Gumatagichnus unguiformis* (след № 7)

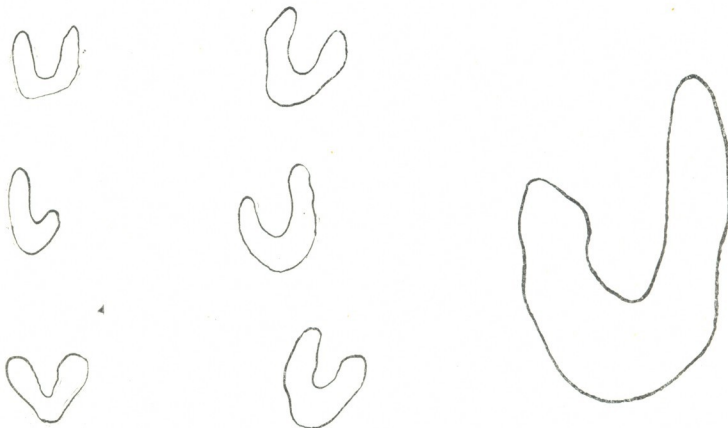


Рис. 4. Следы второго следоносного поля (а); б — следы, образующие „тропинку“ (третья следоносная площадка); в — *Gumatagichnus unguiformis*, типовой экземпляр (слепок № 7 Института палеобиологии). х 0,4

в которой широкий и длинный палец отвечает третьему пальцу обычной трехпалой стопы некоторых двуногих мезозойских рептилий, например, це-

тельствует о том, что они были оставлены на затопляемых время от времени прибрежных площадях. Нередко здесь наблюдается совмещение

отпечатков ног, указывающее на повторное посещение животными этих мест.

Необычная форма и отсутствие отчетливого порядка в расположении следов сильно затрудняют выяснение их систематического положения. И все же едва ли можно усомниться в том, что гуматагские следы принадлежат какому-то наземному пресмыкающемуся. Нельзя ли думать, что сеноманские животные, оставившие эти следы, были обычными двуногими хищными динозаврами (подотряд Theropoda отряда Saurischia), от трехпалой стопы которых здесь сохранились только двупалые отпечатки? Такому допущению противоречит то, что на гуматагских следоносных площадках не было найдено ни одного трехпалого отпечатка.

Может быть высказано предположение, что гуматагские следы принадлежат своеобразным тероподам, у которых один из трех пальцев стопы был либо сильно редуцирован, либо отогнут вверх, как у *Dromeosauridae* (*Deinonychus*) или *Sauropornithoidae* [1, 7, 8] с отгибающимся вторым пальцем (рис. 5). С этим допущением не вполне согласуются такие признаки функционально двупалой ноги тех же заурорнитонидид, как довольно тесно сближенные между собой III и IV пальцы и относительно узкая зафаланговая часть стопы.

Однако мы вовсе не стремимся к тесному сближению гуматагских следов со стопой деинонихусов и заурорнитонидесов или каких-либо других целурозавров. Гуматагские формы могли отличаться от этих хищных динозавров шире расставленными пальцами и более дугообразным краем зафаланговой подушки. Впрочем, если судить по следам *Coelurosaurichnus* [9], то можно заключить, что у некоторых целурозавров задний край зафалангового отдела мог иметь отчетливо дугообразные очертания. И не следует, наконец, забывать, что у нас достаточно оснований сомневаться в полноте наших знаний, касающихся многообразия экологических типов динозавров (заметим, что и двупалость задних конечностей некоторых хищных динозавров стала известна науке сравнительно недавно). Возможно, существ-

вовали среди них и такие, не известные пока по остаткам скелета конечностей формы, у которых стопа могла в большей мере соответствовать гуматагским следам, чем у большинства других функционально двупалых теропод.

Как будто не вяжется предположение о принадлежности гуматагских следов хищным динозаврам и с тем обстоятельством, что все они сосредоточены на одной сравнительно не большой площади (ок. 30 м²): хищным формам не очень свойствен стадный образ жизни. Однако беспоря-



Рис. 5. Скелет левой ноги уромессавра (по Остроуму)

дочное скопление в одном месте большого числа следов и нередкие случаи наложения отпечатков ног говорят, скорее, о том, что они могли быть оставлены в разное время и всего лишь немногими индивидами, двигающимися взад и вперед или топчущимися на месте. Вполне возможно, что гуматагские динозавры тяготели, подобно голенастым птицам, к обводненным стациям, где они добывали себе пищу: различных беспозвоночных и мелких позвоночных.

Таким образом, рассмотрение гуматагских следов позволяет высказать предположение, что они принадлежали каким-то хищным динозав-

рам, у которых опорную функцию осуществляли только два пальца ноги. Довольно значительная глубина отпечатков зафалангового отдела стопы этих животных может указывать на некоторое перемещение назад оси тяжести тела, что связано, вероятно, с относительно медленным, неторопливым передвижением по вязкой почве.

Допустима, однако, и иная интерпретация систематического положения гуматагских следов, позволяющая рассматривать их в качестве отпечатков копыта однопальной стопы. На эту мысль наводят отдельные отпечатки, обнаруженные А. Г. Сенниковым при новом обследовании местонахождения Гуматаг осенью 1987 г. Речь идет о следах третьей следоносной площадки, отличающихся от остальных одинаковой по всей площади глубиной и более четкой прорисовкой деталей, свидетельствующих, вероятно, о том, что они были оставлены

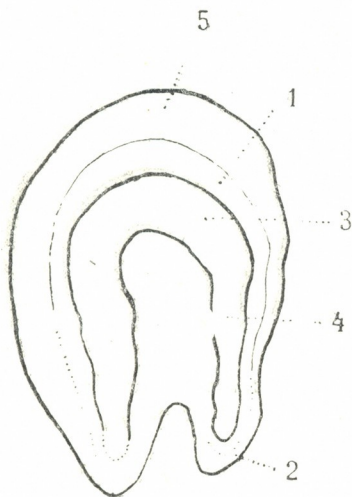


Рис. 6. След стоящего животного (отпечаток № 13 третьего следоносного поля) х 0,5: 1 — подошвенный край роговой стенки; 2 — пяточные углы; 3 — роговая подошва, 4 — роговая стрелка мякisha; 5 — след проноса переднего края стопы (интерпретация дается в соответствии с орнитоподовой гипотезой)

стоящим на месте животным. Наиболее полно сохранившийся экземпляр (рис. 6) имеет несколько удлиненную форму, длина его примерно в 1,5 раза превышает ширину. Один край за-

круглен, боковые — почти параллельны или даже несколько сходятся, другой край с двумя закругленными выступами и выемкой между ними. Поверхность отпечатка почти плоская, на небольшом расстоянии от краев протягивается валик подковообразной формы. В сечении валик полого-округлый, небольшой высоты (до 0,5 см), на всем протяжении почти одинаковой ширины, немного сужающийся на концах, без четко выраженной скульптуры. Заметим, что на следах движения (или топтания) один край глубоко вдавлен, указывая на то, что сдвиг и деформация грунта здесь были более значительными. Подковообразный валик нечетко отпечатан, наблюдается на немногих следах.

Принимая как наиболее обоснованное предположение о соответствии гуматагских следов стопе каких-то небольших двуногих динозавров, попытаемся проанализировать гипотезу их возможной принадлежности однопальным копытным орнитоподам. Совершенно очевидно, что в зависимости от принятия тероподовой или орнитоподовой гипотезы идентификация структур и ориентации отпечатков будут различны.

Рассмотрим, прежде всего, вопрос о распределении веса животного по площади следа. Как известно, при движении толчок осуществляется передней частью стопы, здесь давление на грунт наибольшее. Преимущественная опора на пятку возможна лишь в особых положениях (например, резкая остановка с отклонением центра тяжести назад). При этом приподнимается передняя часть стопы и автоматически происходит сгибание пальцев. Если представить себе, что гуматагские следы относятся к однопальным копытным орнитоподам, то на большинстве отпечатков глубже вдавленной окажется как раз передняя часть копыта, что лучше согласуется с особенностями толчковой фазы работы конечности. Далее, заслуживает внимания также характер движения конечности при постановке на грунт и толчке. В движении [2] постановка стопы на грунт осуществляется опусканием вниз и несколько назад, а при толчке вынос стопы осуществляется вверх и вперед. Это движение проноса стопы будет



фиксироваться наклонной поверхностью в передней части следа. Расположение такой наклонной поверхности на округлом крае описываемого следа позволяет рассматривать этот край как передний, что находится в соответствии с орнитоподовой гипотезой. Обратимся, наконец, к форме гуматагских отпечатков, предположительно принимаемых за следы стояния. Симметричность этих отпечатков с их выпуклым и цельным подковообразным валиком, отражающим вогнутую поверхность подошвы, по-видимому, так же согласуется с орнитоподовой гипотезой: след удлиненного копыта, передний край которого округлый, задний — с выступами по бокам и срединной выемкой.

Попытаемся истолковать отдельные элементы структуры подошвы, наблюдаемые на гуматагских следах. Для сравнения используем данные по лошади [3], сходство с копытом которой, действительно, довольно значительно. На отпечатке (рис. 6) можно, нам думается, различить выступающую роговую стрелку мякши, вогнутую роговую подошву и выступающий подошвенный край роговой стенки копыта. Толщина последнего может быть определена лишь приблизительно из-за сдвига и выдавливания грунта. Подошвенный край роговой стенки протягивается до заднего конца копыта, возможно, даже заворачивается внутрь, образуя пяточные углы. Гуматагские следы имеют, однако, характерные отличительные особенности: стрелка значительно больше и шире, чем у лошади, а роговая подошва соответственно уже, в виде довольно узкой полосы.

Примечательно, что для непарнокопытных и орнитопод можно отметить ряд параллельных изменений в развитии копыта. Функционально трехпалые, особенно массивные формы (например, носороги и гадрозавры), имеют короткие широкие копыта, роговая подошва не вогнута, нет разрастания подошвенного края роговой стенки назад, роговая стрелка не вклинивается в область подошвы. Функционально однопалые скоростные формы (лошади и предположительно относимые к орнитоподам гуматагские динозавры) имеют удлиненные, более узкие копыта, у кото-

рых роговая подошва вогнутая, подошвенный край роговой стенки вытягивается назад, заворачивается внутрь, образуя пяточные углы, развивается роговая стрелка в подошвенной области.

Таким образом, здесь действительно намечается некоторая аналогия с непарнокопытными, однако все дело в том, что однопалые копытные орнитоподы науке не известны. Среди орнитопод копыта появляются у *Iguanodontidae*, хорошо развиты у *Hadrosauridae* (утконосых динозавров). Но это крупные тяжеловесные животные, функционально трехпалые, хотя и с явно удлиненным средним пальцем. Кроме того, гадрозавры развиваются в конце мела, позже гуматагских орнитопод. Небольшие грацильные *Hypsilophodontidae* (юра — мел) и близкие к ним триасовые орнитоподы (*Pisanosaurus*, *Fabrosaurus* и др.) представляют собой исходный для всех орнитидий морфологический тип [4]. По данным последних исследований [4, 11], гипсилофодонтиды были бегающими, а не древесными формами. Проведенные расчеты показали [12], что подобные грациальные орнитоподы могли развивать скорость до 40 км/ч, как и мелкие карнозавры и целурозавры. В стопе у них четыре пальца, имеющие тупые когти, а не копыта, но при ходьбе почвы должны были касаться только три пальца (третий палец значительно мощнее и на 1—2 фаланги длинее второго пальца). Существенно также, что до конца мела у гипсилофодонтид такое строение стопы остается неизменным, тенденции к дальнейшей редукции боковых и усилению третьего пальца нет. Тем не менее, можно думать, что от грацильных орнитопод, близких к гипсилофодонтидам, могла отделиться особая, рано специализировавшаяся ветвь быстро бегающих двуногих орнитопод, которые достигли функциональной однопалости за счет значительной редукции боковых и усиления среднего пальца. Однако, если предполагаемая у гуматагских динозавров однопалость и была действительно реализована в эволюции орнитопод, то ее существование едва ли могло быть геологически долговечным. Такая крайняя специа-

лизация (однопалость двуногих форм) представляется явно инадаптивной (в понимании В. О. Ковалевского).

В специальной литературе имеются редкие указания на находки подковообразных следов, но ни одна из них не может быть сблизена с гуматагской. Имеются в виду, в первую очередь, следы из триаса ГДР, некогда выделенные Вальтером [13] под родовым названием *Rhizotherium* (без указания видового наименования). Это — небольшая группа беспорядочно расположенных отпечатков, сильно отличающихся от гуматагских резкой угловатостью дуговидной части следов и наличием на отдельных экземплярах неопределенной формы короткого срединного выступа, а также на много меньшими размерами [6]. Напоминает также гуматагские отпечатки подковообразный след из триаса Англии, изображение которого приводится Серджентом [10]. Однако и этот след не может быть сблизен с нашими сеноманскими экземплярами, так как у него резко ограничено сзади пространство, разделяющее выступы «подковы». Наконец, у Хоуболда находим мы изображения подкововидных «двупалых» следов [5], обнаруженных в триасе Англии, но они представляют собой отпечатки передних ног *Tetrapodichnus*. Кроме того, эти следы отличаются от гуматагских более округлой формой и очень мелкой

выемкой, разделяющей «пальцы»

Гуматагские следы, несомненно, составляют особую ихногруппу, которую мы предлагаем выделить в новый ихнород и ихновид *Gumatagichnus unguliformis* ichnogen. et ichnosp. nov. Название рода от названия местонахождения, вида — от лат. *ungula* (копыто) и *forma*.

Dinosauria incertae sedis

Gumatagichnus ichnogen. nov.

Диагноз. Относительно мелкие (средняя длина 10 см, ширина 7,5 см), нередко копытообразных очертаний следы двуногого динозавра. Средняя длина шага 50 см. Ось отпечатков стопы слегка наклонена в сторону средней линии образуемых ими тропинок.

Типовой вид — *Gumatagichnus unguliformis* Gab., Kurb. et Senn., ichnosp. nov. из сеноманских песчаников Юго-Западного Гиссара (Узбекская ССР).

Диагноз вида. Тот же, что и рода.

Типовой экземпляр: изображенный на рис. 4в след, обозначенный на следоносной площади цифрой 7 (слепок хранится в Институте палеобиологии АН ГССР).

Паратип: след «13» (рис. 6), сохранившийся у юго-западного края третьей следоносной площади.

Распространение. Тюбетегатанская свита (Юго-Западный Гиссар, Узбекская ССР).

Геологический возраст. Сеноман.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барсболд Р. Хищные динозавры мела Монголии. (Тр. Совм. советско-монг. экспед.), 19, «Наука», М., 1983, 1—118.
2. Гамбарян П. П. Бег млекопитающих, «Наука», Л., 1972.
3. Климов А. Ф. Анатомия домашних животных. Гос. изд. сельхоз. литературы, М., 1950.
4. Galton P. M. Bull. Brit. Mus. Nat. Hist. (Geol.), 1974, 25, 152.
5. Haubold H. In: Handbuch der Paläoherpetologie, 18, 124, Stuttgart, 1971.
6. Kuhn O. In: Animalia, 101, 1963, 75.
7. Ostrom J. H. Postilla, 123, 1969, 17.
8. Ostrom J. H. Peabody Mus. Nat. Hist., Bull., 30, 165, 1969a.
9. Sarjeant W. A. S. Vertebrate Tracks from the Permian of Castle Peak, Texas. J. Sci., VXXI, 4, 343—366, 1971.
10. Sarjeant W. A. S. Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol., 16, 4, 265—378, 1974.
11. Thulborn R. A. Palaeontology, 15, 1, 29—60, 1972.
12. Thulborn R. A. Palaeogeogr., Palaeoclimatol., Palaeoecol., 38, 3—4, 227—256, 1982.
13. Walther J. Uber Chirotherium. Zeitschr. Deutsch. geol. Ges., 69, 181—184, 1917.

ლ. გაბუნია, ვ. კურბატოვი, ა. სენიკოვი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ლ. დავითაშვილის სახელობის პალეობიოლოგიის
ინსტიტუტი, თბილისი
უზბეკეთის სსრ გეოლოგიის სამინისტრო, ტაშკენტი
სსრ მეცნიერებათა აკადემიის პალეონტოლოგიის ინსტიტუტი, მოსკოვი

რ ე ზ ი უ მ ე

ხერხემლიანების ჩლიქისებური ნატერ-
ფლები პირველად იქნა აღმოჩენილი უზ-
ბეკეთის (სამხრეთ-დასავლეთი გისარი)
ცარცულ (სენომანურ, 100 მლნ წლის წი-
ნანდელ) ნალექებში. ნამარხი კვალები
მიეკუთვნება ახალ იქნოგვარსა და იქნო-

სახეობას — *Gumatagichnus unguiformis*-
გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ეს კვალები
ორფეხა დინოზავრისა უნდა ყოფილი-
ყო. მოცემულია ამ ნამარხი ნატერფლე-
ბის პალეოეკოლოგიური ინტერპრეტა-
ციის ცდა.

HOOF-LIKE FOOTPRINTS FROM THE CRETACEOUS OF SOUTH- WEST GISSAR

L. K. GABUNIA, V. V. KURBATOV, A. G. SENNIKOV

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

Ministry of Geology of Uzbek Soviet Socialist Republik, Tashkent, USSR, Institute of
Paleontology, Academy of Sciences, Moscow, USSR

S u m m a r y

The hoof-like footprints, *Gumatagichnus unguiformis* ichnogen. et
ichnosp. nov. recently discovered in the
Cretaceous (Cenomanian) of South-West
Gissar (Uzbekistan) are described and

illustrated. Reasons are advanced for
considering them to be the footprints of
biped dinosaur. The palaeoecological im-
plications of this find are discussed.

УДК 568.135.2

ПАЛЕОБИОЛОГИЯ

НОВЫЙ ВИД ТРИОНИКСА ИЗ ВЕРХНЕМЕЛОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ МОНГОЛИИ

Б. М. Чхиквадзе, В. Ф. Шувалов

Институт палеобиологии им. Л. Ш. Давиташвили АН ГССР, Тбилиси
Институт озераведения АН СССР, Ленинград

Поступила в редакцию 15.01.1987

Рассмотрены все известные группы ископаемых триониксов из верхнемеловых и палеогеновых отложений Западной Европы, Казахстана, Монголии и Китая. Дано описание нового вида *Amyda menneri* sp. nov. (маастрихт Монголии), который является наиболее вероятным предком североамериканских триониксов рода *Amyda* sensu Hay, 1908.

Ископаемые остатки черепов-триониксов известны из Монголии и прилегающих территорий Китая из работ Чарльза Гильмора [20, 21]. Эта морфологически необычайно своеобразная и вместе с тем чрезвычайно сложная для изучения группа черепов известна в Азии, начиная с раннего мела [4, 29, 32].

В работе принята старая традиционная терминология передних элементов пластрона трионихид, так как предложенная ранее [31] интерпретация гомологии этих костных пластинок не подтвердилась [3, 6, 9, 16].

Происхождение триониксов от черепов с нормально развитыми периферальными пластинками в настоящее время вряд ли у кого вызывает сомнение. Наиболее вероятными предками трионихид являются черепахи типа *Peltochelys duchasteli* (семейство Adocidae). Это предположение К. Гуммеля [23] в последнее время получило как прямое, так и косвенное подтверждение [10, 12, 15, 17, 18].

Надсемейство *Trionychoidea* Gray, 1973 (*Trionychidae* Bell, 1828, sensu Mlynarski, 1976).

Преневральная пластинка имеется у всех примитивных форм, позднее она исчезает независимо в параллельных эволюционных рядах. Ха-

рактеристика морфологических структур черепов дана в специальных работах [13, 17]. В целом надсемейство *Trionychoidea*, начиная с момента возникновения и позднее, в течение всей эволюционной истории до современности, развивалось путем педоморфоза (задержки и гетерохронии в развитии морфогенетических структур и их ансамблей в онтогенезе), что проявляется в редукции периферальных пластинок и роговых щитков панциря, а также в сохранении ювильной орнаментации внешней поверхности панциря у взрослых черепов. Характерная орнаментация внешней поверхности карапакса и пластрона триониксов является своеобразной модификацией гомологичных структур ювильных особей остальных групп черепов.

Состав: *Sinaspideretidae* Chhikvadze, 1970, *Cyclanorbidae* Lydekker, 1889, *Trionychidae* Bell, 1828.

Замечания. Семейство *Sinaspideretidae*, возможно, относится к надсемейству *Carettochelyoidea*. Здесь оно включено в состав *Trionychoidea* на основании сходства орнаментации внешней поверхности их панциря и триониксов.

Своеобразные черепахи семейства *Agripemididae* Price, 1973 (нижний мел

Южной Америки и Африки), вероятно, имеют родство с древнейшими Trionych-
oidea.

Семейство Trionychidae Bell, 1828 (Trionychinae Lydekker, 1889, sensu Mlynarski, 1976).

Состав семейства по Франс де Бруэну [14]: Amyda, Aspideretes, Chitra, Palaeotrionyx, Pelochelys, Platypeltis, Rafe-
tus, Trionyx. Монотипические роды Eurycephalochelys, Conchochelys и Axestemus, как это предполагает Франс де Бруэн, скорее всего, являются синонимами рода Palaeotrionyx и поэтому здесь они рассматриваются в объеме условного таксона Palaeotrionyx Schmidt, 1945 (sensu Broin, 1977).

В Азии в отрезке времени поздний мел — олигоцен известны следующие группы трионихид:

1) Род Palaeotrionyx Schmidt, 1945 (sensu Broin, 1977) представлен следующими видами: Palaeotrionyx riabinini Kusnetzov et Sckhikvadze, 1987 (Казахстан, Шах-Шах; турон-сантон), Trionyx sp. (cf. Eurycephalochelys; Каракалпакия, Джара-худук; верхний турон [29]), Palaeotrionyx sp. (Зайсанская впадина; средний эоцен [11]), Aspideretes muuensis Lei et Ye, 1985 (нижний эоцен провинции Хэбэй в Китае). Олигоценовые виды Казахстана (*T. pinae*, *T. zaisanensis*, *T. turgaicus* [1, 7, 8]), скорее всего, являются промежуточным звеном между черепахи рода Palaeotrionyx и современным Trionyx euphraticus.

На сходство Aspideretes muuensis с Palaeotrionyx quinni и с раннемеловым Aspideretes maortuensis указывают китайские авторы [27]. О сходстве, которое обусловлено родством Aspideretes maortuensis с Palaeotrionyx quinni и *P. vittatus*, говорится в работе Франс де Бруэна [14].

2) Группа ископаемых трионихсов Евразии, которая в эоцене Западной Европы [24] представлена видами типа Trionyx henrici Owen, 1849 [Trionyx (Amyda) sensu Hummel, 1932], *T. barbarae* Owen, 1849 [30], *T. messelianus*

Reinach, 1900; *T. capellinii* Negri, 1892 [26] и другие, а в позднем меле и палеогене Казахстана видами, которые ранее [8] относили к роду Plastomenus: *P. riabinini*, *P. mlynarskii*, *P. gabunii*, *P. minusculus*. В свете работы Франс де Бруэна [14] представляется очевидным, что казахстанские „пластоменусы“ не принадлежат к роду Plastomenus. Морфологическое их сходство с западноевропейскими трионихсами типа *T. henrici* свидетельствует об их филогенетической близости. Пластроны западноевропейских и казахстанских „пластоменусов“ весьма архаичны и сопоставимы с таковыми родов Platypeltis и Plastomenus. Не исключено, что это особая и единая группа (самостоятельный род или подрод?), которая дала начало родам Trionyx sensu Broin и Platypeltis [11]. Наиболее вероятным предком этой группы, скорее всего, является раннемеловой Aspideretes alashanensis Yeh, 1965.

3) Группа морфологически сходная с предыдущей, но проявляющая сходство с североамериканскими ископаемыми видами трионихсов, которые Оливер Хей [22] относил к роду Amyda. В Азии эта группа представлена позднемеловыми видами из Монголии: *Amyda oglovi* Khosatzky, 1976, *A. menneri* sp. nov., эоценовыми видами из Китая: *A. neimenguensis* Yeh, 1965; *A. johnsoni* Gilmore, 1931; а также, Trionyx sp. из верхнего мела Цаган-Хушу в Монголии [25].

4) Группа, возможно, родственная трионихсам типа *Amyda johnsoni* — *A. neimenguensis*. В настоящее время известен всего один палеогеновый вид — *Amyda gregaria* Gilmore, 1934 (Кэмп Маргетс, Внутренняя Монголия; формация Хульджин, возраст спорный: поздний эоцен — средний олигоцен) [21].

Род *Amyda* Schweigger in Geoffroy, 1809.

Типовой вид — *Amyda cartilaginea* Boddaert, 1770 (*Amyda javanica* Geoffroy, 1809-*Testudo cartilaginea* Boddaert, 1770); современный, Юго-Восточная Азия.

341333
341333
341333

Напомним, что для многих авторов типовой вид рода *Amyda* Oken, 1816 (*sensu* Hay, 1908)—*Trionyx euphraticus* (-*Testudo euphratica* Daudin, 1802). Подробнее сведения об авторе и о типовом виде рода *Amyda* изложены в работах [5, 14]. К данному роду относятся также современные виды *subplanus* и *formosus* [14], что, пожалуй, не полностью подтверждается кладистическим анализом [28].

Ископаемые виды Азии (*A. oglovi*, *A. menneri*, *A. neimenguensis*, *A. johnsoni*) характеризуются следующими общими признаками.

Карапакс. Преневральная пластинка, вероятно, всегда отсутствует. Имеются восемь пар костальных пластинок, из которых VI пара с сильно расширенным латеральным свободным краем, вследствие чего эта пара пластинок имеет максимальную клиновидность в ряду; VII и VIII пары костальных пластинок значительно уменьшены в размерах; их свободные латеральные края составляют только задний край диска карапакса, VIII пара костальных очень маленькая, исчезающая. Нухальная пластинка не очень массивная, умеренной ширины; ее латеральные крылья не достигают свободных концов ребер I костальных пластинок. Задне-латеральные крылья нухальной пластинки подстилают передние края I костальных пластинок. Постнухальные фонтанели у взрослых индивидов отсутствуют, они, по-видимому, зарастают на ранних стадиях онтогенеза.

Франс де Бруэн [14] утверждает, что все североамериканские ископаемые виды, относимые к роду *Amyda* (*sensu* Hay, 1908), на самом деле не принадлежат к данному роду. Это заключение нам кажется несколько преждевременным, так как в позднем меле и эоцене Евразии обитали триониксы, морфологически сходные с некоторыми видами *Amyda* (*sensu* Hay) из Северной Америки. Здесь имеется в виду сходство между *A. eloisae* [19] и *T. henrici* [30], а также между *A. uintensis* [22] и *A. neimenguensis* [32]. Необходимы дальнейшие исследования для окончательного решения этой проблемы.

Amyda menneri Схhikvadze sp. nov.

Вид назван в честь советского геолога и палеонтолога академика Владимира Васильевича Меннера.

Голотип. Фрагменты панциря одного экземпляра из Гурлин-Цава, коллекция ИП (Институт палеобиологии АН СССР) № 11-5-1 (нухальная, проксимальная часть правой I костальной пластинки, фрагменты правого гио- и гипопластрона, большой фрагмент ксифипластрона, многочисленные обломки костальных пластинок и ряд обломков костей «внутреннего» скелета). Монголия; верхний мел, нэмэгэтинская свита, маастрихт. Сборы В. Ф. Шувалова.

Паратипы (все из нэмэгэтинской свиты; коллекция ИП)*. Из Гурлин-Цава: фрагмент нухальной, правая VII костальная пластинка, почти целый правый гиопластрон (№№ 11-5-2, 11-5-5, 11-5-6), передняя часть карапакса (фрагменты I и II невральных и I и II костальных пластинок одного экземпляра), дистальная часть правого гиопластрона (№ № 11-5-3, 11-5-4). Из Инэгэни-Хобура: левая задняя часть карапакса, медиальная половина левого гипопластрона и задняя часть карапакса (№№ 11-14-2, 11-14-3, 11-14-4). Из Бамбу-Худука: левая половина карапакса (№ 11-17-1). Из Бугин-Цава: медиальная половина правого гиопластрона (№ 11-13-11).

Описание. Длина диска карапакса 20—25 см. Преневральная отсутствует. Имеются 7 невральных и 8 пар костальных пластинок. Постнухальные фонтанели отсутствуют у взрослых; две круглой формы фонтанели в этой области имеются у молодых индивидов. VI пара костальных клиновидная, с расширенной дистальной частью. VII и VIII пары костальных пластинок маленькие, VIII пара — очень маленькая, исчезающая. Верхняя поверхность диска карапакса полностью покрыта орнаментацией. Задне-латеральные крылья нухальной пластинки подстилают передние края I костальных пластинок, но не

* Сборы описываемых остатков, триониксов и определение стратиграфического положения вмещающих их отложений сделаны В. Ф. Шуваловым с учетом данных по всем группам ископаемых организмов встреченных совместно.

достигают свободных концов ребер костальных пластинок. Невральные пластинки двух типов: передние шестиугольные с короткими задне-боковыми сторонами, затем следует четырехугольная «замковая» (обычно V невральная), а задние невральные пластинки также шестиугольные, но с короткими передне-боковыми сторонами. Свободные концы ребер у взрослых особей относительно короткие и незначительно вы-

пластинки; чуть медиальнее и впереди от них всегда имеется отверстие для кровеносного сосуда. Здесь же расположенные боковые гребни нухальной пластинки (гомологи нухальных ребер) более или менее прямые и достигают заостренных латеральных концов нухальной пластинки. Проксимальный конец II туловищного ребра расположен ближе к заднему краю I костальной пластинки. Тело ребра I туловищного поз-

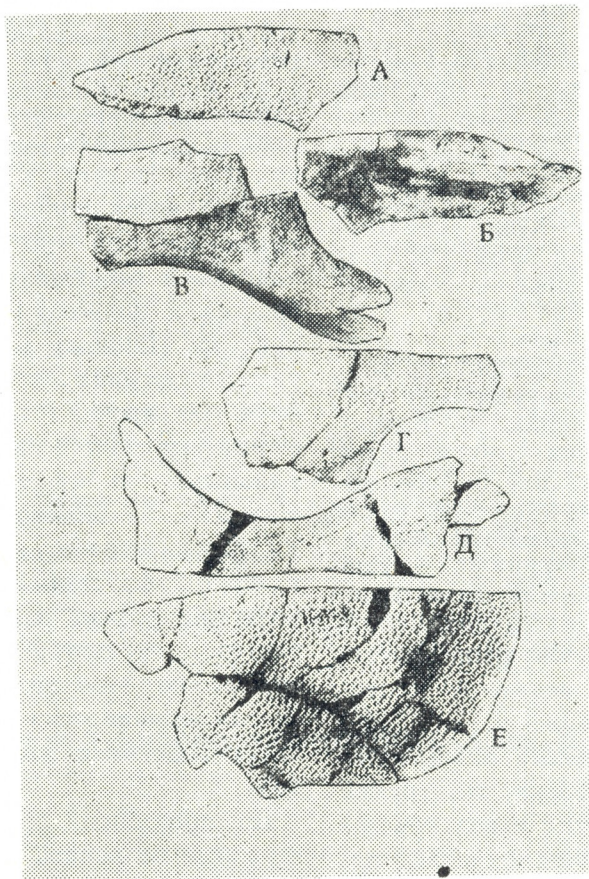


Рис. 1. *Amyda menneri* Škhhikvadze sp. nov. Гурлин-Цав (голотип, ИП № 11—5—1): А, Б — левая половина нухальной пластинки сверху и снизу; В — гио- и гипопластрон левой стороны. Гурлин - Цав: Г — правый гиопластрон (ИП № 11—5—6). Ингени - Хобур: Д — медиальная половина левого гипопластрона (ИП № 11—14—3); Е — правая задняя часть диска карапакса (ИП № 11—11—4)

ступают за край диска. На нижней поверхности нухальной пластинки имеются своеобразные шероховатости для фиксации верхних концов лопаток. Эти шероховатости расположены вблизи заднего края нухальной

вонка (отпечаток его контакта с I костальной пластинкой) расположено под незначительным углом к переднему краю I костальной пластинки.

Гио- и гипопластроны имеют латеральные парные «рожки». Орнамен-



тация гио- и гипопластронов слабо развита; некоторые, чаще медиальные области этих пластинок, лишены орнаментации. Медиальные отростки гипопластрона узким пучком направлены вперед и к центру пластрона. Гипопластрон имеет передний, по-видимому, более мощный и четыре более мелких медиальных отростка; из них передний, видимо, перпендикулярен продольной оси панциря, тогда как задние (последние) два отростка входят в контакт с соответствующими отростками ксифипластрона.

Сравнения. *A. menneri*, по-видимому, морфологически близок к *A. oglovi* (описание опубликовано без иллюстраций). Судя по описанию *A. oglovi* [5] является более архаичной формой (более крупная VIII пара костальных пластинок?). Вероятно, к *A. menneri* следует относить и *Trionyx* sp. из Цаган-Хушу [25] (нэмэгэтинская свита; в этом местонахождении более древние уровни верхнего мела не обнажаются). Этот почти полный диск карапакса (изображение на фототаблице перевернуто и кажется не соответствует схематичному изображению в тексте) следует, нам думается, изучить более подробно, так как он мог бы пролить свет на многие вопросы морфологии и систематики триониксов Монголии.

Новый вид — *A. menneri* — наибольшее сходство проявляет с эоценовыми представителями рода *Amyda* (sensu Nau) из Северной Америки, такими как *A. aequa*, *A. uintens*, *A. scutumantiquum* и др. [22]. Заметим, что в геологической летописи Северной Америки эта группа триониксов появляется в позднемеловое время. Однако позднемеловые виды представлены слишком фрагментарным материалом и поэтому вряд ли можно считать их валидными таксонами [22]. Расцвет этого рода в Северной Америке приходится на эоцен (формация Бриджер), позднее, из олигоцена известен всего один вид, а миоценовые виды представлены также слишком фрагментарным материалом [22]. Азиатские *A. oglovi* — *A. menneri* являются предками североамериканской ветви рода *Amyda*. Отсутствие триониксов

этой группы в геологической летописи Европы позволяет с достаточной точностью определить путь и сроки их прохореза: из Азии через Берингию в Северную Америку, скорее всего, в палеоцене или раннем эоцене. Более древнее проникновение их в Северную Америку пока невозможно убедительно доказать из-за указанной фрагментарности материалов из верхнего мела [см. 22].

Замечания. Отмеченное для некоторых экземпляров *A. menneri* уменьшение величины VIII пары костальных пластинок, возможно, свидетельствует о морфологической и филогенетической близости азиатских видов рода *Amyda* к предкам рода *Platypeltis*. Напомним, что из верхнемеловых отложений Монголии (местонахождение Нэмэгэту; маастрихт) происходит почти полный панцирь трионикса, который «по числу реберных пластин и отсутствию *rgeneurale* относится к подроду *Platypeltis*. Трионикс из Нэмэгэту — самая ранняя находка черепов этого подрода в Азии. От прочих трионихид новая форма отличается длинными (латеральными — В. Ч.) отростками гио-гипопластрона, медиальными отростками гипопластрона равной длины и толщины, фонтанелями округло-треугольной формы, а также иным характером скульптуры панциря» [2]. К сожалению, этот вид до сих пор не описан, однако, не исключено, что он имеет родство с нашим новым видом.

До последнего времени оставался нерешенным вопрос о времени слияния преневральной и собственно первой невральной пластинки у азиатских трионихид [14]. В настоящее время в Азии обитают виды с изолированными и слившимися преневральными пластинками [14, 28]. Данные по верхнемеловым *A. oglovi* и *A. menneri* свидетельствуют о том, что этот процесс в группе *Amyda* (sensu Nau, 1908) был завершен уже в позднем меле. Следовательно, данный признак имеет большой таксономический вес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецов В. В., Чхиквадзе В. М. В сб.: Материалы по истории фауны и флоры Казахстана, «Наука», Алма-Ата, 7, 10—14, 1977.
2. Меркулова Н. Н. Бюлл. МОИП, отд. геол., 53, 3, 156, 1978.
3. Несов Л. А. Вестник ЛГУ, Биология, 9, 2, 7—17, 1976.
4. Несов Л. А. Труды ЗИН АН СССР, 74, 1977, 75—80.
5. Хозацкий Л. И. В сб.: Герпетология (Краснодар), 3—19, 1976.
6. Черепанов Г. О. Зоол. ж., 63, 10, 1529—1534, 1984.
7. Чхиквадзе В. М. Сообщения АН ГССР, 62, 2, 489—492, 1971.
8. Чхиквадзе В. М. Третичные черепахи Зайсанской котловины, Тбилиси, «Мецниереба», 1973.
9. Чхиквадзе В. М. Общие вопросы палеобнологии, 6, 65—77, 1973.
10. Чхиквадзе В. М. Сообщения АН ГССР, 78, 3, 745—748, 1975.
11. Чхиквадзе В. М. В сб.: Фауна и флора Зайсанской впадины, Тбилиси, «Мецниереба», 62—66, 1984.
12. Чхиквадзе В. М., Шувалов В. Ф. Сообщения АН ГССР, 100, 2, 501—503, 1980.
13. Albrecht Ph. W. Tulane stud., zool., 14, 81—89, 1967.
14. Broin F. Mem. Mus. nat. d'Hist. natur., ser. C, 38, 1—366, 1977.
15. Gaffney E. S. Bull. Am. Mus. Nat. Hist., 155, 5, 389—436, 1975.
16. Gaffney E. S. Contr. Geol., 17, 1, 53—57, 1979.
17. Gaffney E. S. Bull. Am. Mus. Nat. Hist., 164, 2, 67—376, 1979.
18. Gaffney E. S. Studia Palaeochelonologica, 1, 125—131, 1985.
19. Gilmore C. W. Prof. Pap. US Geol. Surv., 119, 1—68, 1919.
20. Gilmore C. W. Bull. Am. Mus. Nat. Hist., 59, 4, 213—257, 1931.
21. Gilmore C. W. Am. Mus. Novit., 689, 1—14, 1934.
22. Hay O. P. Fossil turtles of North America, Publs. Carnegie Inst., Washington, 1908.
23. Hummel K. Geol. und paläontol. A bh. 16, 360—487, 1929.
24. Hummel K. Trionychia fossilia. Fossilium catalogus, 52, 1—106, 1932.
25. Khisatzy L. I., Mlynarski M. Paleontologia Polonica 25, 131—144, 1971.
26. Kotsakis T. Bull. Soc. Paleont. Italiana. 16, 2, 203—227, 1977.
27. Lei Yezhen, Ye Xiangkuei, Vertebrata Palasiatica, 23, 1, 19—26, 1985.
28. Meylan P. A. Studia Palaeochelonologica, 1, 169—188, 1985.
29. Nesson L. A. Studia Palaeochelonologica, 2, 7—22, 1986.
30. Owen R. A history of British fossil reptiles, 1, Chelonia, London, 1—55, 1849.
31. Williams E. E., McDowell S. B. J. Morphology, 90, 1, 263—279, 1952.
32. Yeh Hsing-k'uei. Vertebrata Palasiatica, 9, 1, 47—69, 1965.

კუ-ტრიონიქსის ახალი სახეობა მონღოლეთის ზედაცარცული ნალექებიდან

გ. ჩხიკვაძე, ვ. შუვალოვი

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

სსრ მეცნიერებათა აკადემიის ლიმნოლოგიის ინსტიტუტი, ლენინგრადი

რ ე ზ ი უ მ ე

განხილულია დასავლეთ ევროპის, ყაზახეთის, მონღოლეთისა და ჩინეთის ზედაცარცული და პალეოგენური ტრიონიქსების ძირითადი დაჯგუფებანი. აღწერილია *Amyda menneri* Čkhikvadze sp. nov.

(მონღოლეთი; მასტრიხტი), რომელიც ჩრდილოეთ ამერიკის ტრიონიქსების ერთ-ერთი დამახასიათებელი ჯგუფის (*Amyda sensu Hay, 1908*) შესაძლო წინაპარს უნდა წარმოადგენდეს.

A NEW SPECIES OF SOFT-SHELL TURTLE FROM THE UPPER SEDIMENTS OF MONGOLIA

V. M. CHKHIKVADZE, V. F. SHUVALOV

L. Sh. Davitashvili Institute of Paleobiology, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR
Lake Research Institute, USSR Academy of Sciences, Leningrad

S u m m a r y

The principal groups of the upper cretaceous and palaeogenic soft-shell turtles of West Europe, Kazakhstan, Mongolia and China are surveyed. *Amyda menneri* Ckhikvadze sp. nov. (Mongolia, Mastrichtian) is described, which is a presumed ancestor of the North American soft-shell turtle of *Amyda* (sensu Hay, 1908) group.

УДК 616—006:612.017.1

ИММУНОЛОГИЯ

**ИЗМЕНЕНИЕ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ХОМЯКОВ
К ТРАНСПЛАНТАЦИИ МАЛЫХ ДОЗ ОПУХОЛЕВЫХ
КЛЕТОК ПОД ВЛИЯНИЕМ НЕКОТОРЫХ ФАКТОРОВ****Э. Ш. Вардосанидзе, Д. С. Пирцхалаишвили,
М. А. Дарахвелидзе, Ц. Г. Киквадзе***Республиканский онкологический научный центр МЗ ГССР, Тбилиси*

Поступила в редакцию 20.03.1987

Установлено, что у хомяков, естественно резистентных к трансплантации малых количеств (10^2 , 2×10^2 , 5×10^2) злокачественных клеток, в результате предварительного воздействия УФ-лучами, экстрактом опухолевой ткани или суспензией крахмала (факторами неканцерогенными в исследуемых параметрах) возникают опухоли при инокуляции теми же дозами злокачественных клеток. Возникновение опухоли у животных, инокулированных малым количеством злокачественных клеток, свидетельствует о снижении у них естественной противоопухолевой резистентности (общей или локальной) в результате воздействия указанными факторами.

Злокачественно трансформированные клетки возникают в организме значительно чаще, чем регистрируются клинически выраженные опухоли. Развитие опухолевого зачатка из единичной трансформированной клетки, по-видимому, в основном зависит от эффективности функционирования защитных сил организма. Еще в 30-х годах А. А. Богомолец утверждал, что опухоль не может развиваться в организме, система соединительной ткани которого сохранила нормальную сопротивляемость, т. е. появлению опухоли предшествуют определенные изменения местного и общего характера [1]. Это положение вполне согласуется с современными представлениями о взаимодействии организма и опухоли [3, 4, 10, 12].

В настоящее время доказано, что раннее, иммунологически неспецифическое распознавание и отторжение опухолевых клеток является функцией системы естественной резистентности [4, 7, 8, 12], активность которой обеспечивается различными субпопуляциями естественных киллеров, естественными антителами, макрофа-

гами и гранулоцитами. Можно предположить, что угнетение или устранение отдельных звеньев системы естественной резистентности организма под воздействием различных факторов может способствовать возникновению опухоли. Исходя из этого предположения, целью данной работы явилось исследование влияния некоторых физических и биологических факторов, неканцерогенных в использованных параметрах или по природе, на противоопухолевую устойчивость организма животных. В качестве воздействующих на животных факторов были использованы: 1) тотальное облучение животных УФ-лучами в дозе, не индуцирующей возникновение опухолей; 2) экстракт опухолевой ткани (лишенный трансплантационного антигена прогреванием, но содержащий фактор, угнетающий некоторые функции макрофагов [11, 13]; 3) внутрибрюшинное введение суспензии крахмала с це-



льно отвлечения нефиксированных макрофагов от очага опухоли, исходя из предположения, что цитолитическое действие эффекторных макро-

фагов на клетки-мишени осуществляется только при непосредственном контакте клеточных мембран [2, 9, 14].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Исследования выполнены на нелинейных сирийских хомяках разводки питомника «Столбовая» АМН СССР двух-трехмесячного возраста. В качестве тест-опухоли использовали перевиваемую хомячьей опухоль АД-12 саркому, первоначально индуцированную вирусом АД-12. Клетки АД-12 саркомы прививали хомякам подкожно в 4 точки тела в разных дозах: 10^2 , 2×10^2 , 10^3 и 10^4 (трансплантационный тест в модификации Мурка [5]).

Результаты опытов оценивали по следующим показателям: 1) продолжительность латентного периода возникновения опухолей; 2) процент положительных прививок и 3) скорость роста опухоли.

Было проведено несколько серий различных опытов. В одной из них исследовали влияние УФ-облучения на чувствительность животных к трансплантации злокачественных клеток. Животных облучали кварцевой лампой ОКН-11 ежедневно с расстояния одного метра по 20 мин в течение 10 дней. Облученных животных разделяли на две группы. Хомяков опытной группы инокулировали клетками АД-12 саркомы, другая группа служила контролем на возможность возникновения индуцированной УФ-облучением опухоли. Контролем служила также группа необлученных, инокулированных опухолевыми клетками животных.

Во второй серии опытов хомякам опытной группы внутрибрюшинно вводили однократно 1,0 мл экстракта АД-12 саркомы, прогретого при 56°C , в течение 1 ч. Последний получали путем многократного замораживания и оттаивания гомогената опухолевой ткани с последующим центрифугированием при 15000 об/мин в течение 30 мин. Животным контрольной группы вводили приготовленный аналогичным образом экстракт хомячьей мышечной ткани. В обоих случаях 1 мл экстракта содержал 15 мг белка. Концентрацию бел-

ка определяли спектрофотометрически. Всем животным через 7 дней после инъекции экстрактов прививали клетки АД-12 саркомы в разных дозах.

В третьей серии опытов в качестве агента, отвлекающего макрофаги из района локализации опухоли, использовали 3%-ную суспензию крахмала. С целью определения характера реакции перитонеальных клеток хомяков на внутрибрюшинно вводимый раздражитель через 24 ч после инъекции крахмала получали клетки перитонеального экссудата — путем промывания брюшной полости хомяков раствором Хенкса с 10% бычьей сыворотки с последующим центрифугированием при 1000 об/мин в течение 5 мин. Из осадка готовили мазки, часть которых фиксировали в 96° спирте в течение 1 ч и окрашивали азур-эозином по Романовскому-Гимзе. Другую часть использовали для цитохимического определения активности сукцинатдегидрогеназы (СДГаза) и α -глицерофосфатдегидрогеназы (α -ГФДГаза) в макрофагах [6].

В четвертой серии опытов исследовали характер реакции перитонеальных клеток на внутрибрюшинный раздражитель у животных, предварительно обработанных УФ-лучами и опухолевым экстрактом. Клетки экссудата брюшной полости исследовали как цитоморфологически, так и цитохимически на активность СДГаза и α -ГФДГаза. Контролем служили интактные хомяки, которым за 24 ч до исследования внутрибрюшинно вводили по 2,0 мл 3%-ной суспензии крахмала.

Исследуемые группы животных состояли из 6—10 хомяков. Цифровые данные обработаны методом вариационной статистики. За достоверный принимали уровень значимости «р» ниже 0,05.

В результате проведенных исследований установлено, что у животных, предварительно облученных УФ-лучами, при инокуляции злокачественными клетками в дозах 10^2 , 5×10^2 опухолевые узлы возникают, в то время как в контрольной группе, у

Наблюдалась также разница в сроках 100%-ной прививаемости. Следует отметить, что УФ-лучи при исследуемой экспозиции у неинокулированных злокачественными клетками хомяков опухоли не индуцируют.

Таким образом, в результате то-

Таблица 1

Влияние УФ-облучения на чувствительность хомяков к трансплантации различного количества клеток Ад-12 саркомы

| Группа животных | | Доза привитых опухолевых клеток | Средний латентный период в днях | Прививаемость в % | Средний размер опухолей к 25-мудню после прививки в см |
|-----------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|--|
| I | Контрольная (облученные) | 0 | 0 | 0 | — |
| II | Контрольная (необлученные) | 10^2 | 0 | 0 | — |
| | | 5×10^2 | 0 | 0 | — |
| | | 10^3 | $29,2 \pm 1,3$ | 60 | — |
| | | 10^4 | $21,2 \pm 3,0$ | 100 | $0,8 \times 1,0$ |
| III | Опытная | 10^2 | $24,0 \pm 1,0$ | 50 | $1,5 \times 1,8$ |
| | | 5×10^2 | $22,4 \pm 1,6$ | 50 | |
| | | 10^3 | $21,4 \pm 1,8$ | 80 | |
| | | 10^4 | $16,0 \pm 4,0$ | 100 | |

Таблица 2

Влияние экстракта Ад-12 саркомы, прогретого при 56°C , на чувствительность хомяков к трансплантации различного количества клеток Ад-12 саркомы

| Группа животных | Доза опухолевых клеток | Средний латентный период в днях | Прививаемость в % | День 100 %-ной прививаемости | Средний размер опухолей к 25-мудню после прививки в см |
|---|------------------------|---------------------------------|-------------------|------------------------------|--|
| Опытная (в/б введение экстракта Ад-12 саркомы) | 10^1 | 0 | 0 | — | — |
| | 10^2 | $23,0 \pm 1,8$ | 35 | — | — |
| | 5×10^2 | $21,2 \pm 2,0$ | 40 | — | — |
| | 10^3 | $19,8 \pm 2,2$ | 100 | — | — |
| | 10^4 | $16,4 \pm 2,6$ | 100 | 22 | $1,2 \times 1,0$ |
| Контрольная (в/б введение экстракта мышечной ткани) | 10^1 | 0 | 0 | — | — |
| | 10^2 | 0 | 0 | — | — |
| | 5×10^2 | 0 | 0 | — | — |
| | 10^3 | $25,6 \pm 3,4$ | 60 | — | — |
| | 10^4 | $23,5 \pm 2,5$ | 100 | 25 | $0,5 \times 0,5$ |

животных, инокулированных злокачественными клетками в тех же дозах, опухоли не возникают (табл. 1). При инокуляции злокачественных клеток в дозах 10^3 и 10^4 опухоли возникали как у облученных, так и необлученных животных, однако латентный период возникновения опухоли у облученных животных значительно сокра-

тального УФ-облучения повышается чувствительность животных к прививке субпороговых доз опухолевых клеток.

Аналогичные результаты получены и у животных, предварительно обработанных прогретым при 56°C экстрактом Ад-12 саркомы (табл. 2). Опухоли возникали у них при иноку-

ляции 10^2 и 5×10^2 злокачественных клеток, в то время как в контрольной группе у животных при инокуляции теми же дозами опухолевых клеток, как правило, опухоли не возникали. При инокуляции хомяков злокачественными клетками в относительно высоких дозах — 10^3 и 10^4 у животных опытных и контрольных групп опухоли возникали с одинаковой частотой. Однако разница между опытом и контролем была резко выражена как в размерах опухолей, так и в латентном периоде их возникновения. Следовательно, в результате предварительного воздействия опухолевым экстрактом, также как и УФ-лучами, наблюдается стимуляция опухолевого роста у животных инокулированных субпороговыми дозами злокачественных клеток.

Следующей задачей исследования явилось изучение влияния отвращения нефиксированных макрофагов в брюшную полость на возникновение и рост опухолей у подкожно инокулированных злокачественными клетками животных. С этой целью за 24 ч до подкожной трансплантации злокачественных клеток хомякам внутрибрюшинно вводили по 2 мл суспензии крахмала. В контрольной группе животным за 24 ч до прививки тех же доз опухолевых клеток внутрибрюшинно вводили по 2 мл физиологического раствора.

В результате исследований установлено, что у животных с отвращенными макрофагами опухоли возникали при подкожной трансплантации 10^2 и 2×10^2 злокачественных клеток, в то время как у животных контрольных групп при трансплантации злокачественных клеток в тех же дозах опухоли не возникали (табл. 3). При трансплантации злокачественных клеток в относительно высоких дозах (10^3 и 10^4) между животными опытной и контрольной групп обнаружена разница как в латентном периоде возникновения опухолей, так и в скорости роста опухолей. Следовательно, внутрибрюшинное введение хомякам суспензии крахмала за 24 ч до подкожной трансплантации злокачественных клеток стимулирует рост опухоли. Феномен стимуляции, по-видимому, связан с отвращением нефиксированных макрофагов в брюшную по-

лость из района локализации опухолевых клеток.

Последняя (четвертая) серия опытов была посвящена исследованию характера реакции перитонеальных

Таблица 3

Влияние отвращения нефиксированных макрофагов в брюшную полость на чувствительность хомяков к подкожной трансплантации различного количества клеток Ад-12 саркомы

| Группа животных | Дозы опухолевых клеток | Латентный период в днях | Прививаемость в % |
|-----------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Опытная | 10^2 | $32,6 \pm 1,8$ | 53 |
| | 2×10^2 | $29,6 \pm 2,2$ | 72 |
| | 10^3 | $23,4 \pm 1,6$ | 90* |
| | 10^4 | $16,0 \pm 2,6$ | 100 |
| Контрольная | 10^2 | | 0 |
| | 2×10^2 | | 0 |
| | 10^3 | $29,0 \pm 1,0$ | 52 |
| | 10^4 | $19,0 \pm 2,6$ | 100 |

Примечание * — $p < 0,01$

клеток на внутрибрюшинное введение суспензии крахмала у предварительно облученных УФ-лучами и обработанных опухолевым экстрактом животных. Из приведенных в табл. 4 данных видно, что как у облученных, так и обработанных опухолевым экстрактом хомяков образование макрофагов в экссудате по сравнению с контролем подавлено и реакция перитонеальных клеток на внутрибрюшинный раздражитель носит в основном моноцитарно-нейтрофильный характер. Одновременно в макрофагальных клетках перитонеального экссудата снижалась активность ферментов СДГазы и α -ГФДГазы.

Таким образом, два фактора различного природы — УФ-лучи и экстракт опухолевой ткани — ингибируют реактивность нефиксированных макрофагов.

В заключении можно отметить, что у хомяков, естественно резистентных к трансплантации малых количеств злокачественных клеток, в результате воздействия некоторыми факторами — УФ-облучение, экстракт опухолевой ткани, суспензия крахмала (неканцерогенными в исследуемых параметрах) — возникают опухоли при трансплантации тех же доз зло-



качественных клеток. Стимуляция роста опухоли у животных, инокулированных субпороговыми дозами злокачественных клеток, свидетель-

ется стимуляция роста опухоли неясны. Они могут быть различными. Однако есть основание предполагать, что при отвлечении нефиксированных

Таблица 4

Реакция перитонеальных клеток хомяков на внутрибрюшинное введение суспензии крахмала у предварительно облученных УФ-лучами и обработанных экстрактом Ад-12 саркомы животных

| Фактор воздействия | | Вид клеток | | | | Активность ферментов в макрофагах | |
|------------------------------------|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | | Макрофаги | Нейтрофилы | Моноциты | Лимфоциты | α -ГФДГаза | СДГаза |
| УФ-облучение | 6 сеансов | 19,0 (18,0—21,0) | 26,5 (16,0—45,0) | 20,5 (15,0—26,0) | 34,0 (18,0—45,0) | 10,2 (8,4—12,0) | 10,8 (9,5—11,5) |
| | 10 сеансов | 13,5 (12,0—15,0) | 25,0 (13,0—43,0) | 29,5 (23,0—31,0) | 32,0 (16,0—43,0) | 15,0 (12,3—17,0) | 9,8 (7,5—11,0) |
| В/б введение опухолевого экстракта | | 12,0 (10,0—14,0) | 7,5 (3,0—14,0) | 6,5 (4,0—8,5) | 73,0 (63,0—82,0) | — | — |
| Контроль | | 41,0 (19,0—58,0) | 4,5 (1,0—6,0) | 19,0 (12,0—32,0) | 34,5 (18,0—55,0) | 26,55 (9,0—45,2) | 26,1 (12,8—32,6) |

Примечание: В скобках приведены пределы колебаний; n=10

ствует о возможности снижения естественной противоопухолевой резистентности (общей или локальной) под влиянием предварительного воздействия указанными факторами. Механизмы, через которые реализу-

макрофагов из района локализации опухолевых клеток или подавления их функциональной активности может измениться первичная противоопухолевая устойчивость организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богомолец А. А. Тер. арх., 7, 1, 108—118, 1929.
2. Вядро М. М. Вопросы онкологии, 6, 80—89, 1981.
3. Дейчман Г. И. В кн.: Опухолевый рост как проблема биологии развития, «Наука», М., 1979, 208—231.
4. Дейчман Г. И. В кн.: Итоги науки и техники, Иммунология опухолей, М., 13, 1984, 46—97.
5. Мурка Л. П. Бюлл. эксп. биол. и мед., 2, 11—14, 1965.
6. Соколова В. В., Нарциссов Р. Г., Иванова Л. А. Лаб. дело, 445—460, 1972.
7. Herberman R. B., Holden M. T. Adv. Cancer Res., 27, 305—377, 1978.
8. Korec S. In.: Natural cell mediated immunity against tumours, New York, 1986, 1301—1307.
9. Marino P. A., Adams D. O. J. Immunol., 128, 6, 2816—2823, 1982.
10. Otter W. D. Cancer Immunol. Immunother., 21, 2, 85—92, 1986.
11. Pike M., Snyderman R. J. Immunol., 117, 4, 1243—1249, 1976.
12. Pontieri G. M., Ippoliti F., Lipari M., Fragonese F., Lenti L., Lucches M. Med. Biol. Environment, 10, 113—125, 1982.
13. Rhodes J., Bishop M., Benfield J. Science, 203, 4376, 178—182, 1979.
14. Schutz R. N., Papamatheakis J. D., Chirigos M. A. Science, 197, 674, 1977.

ზოგიერთი ფაქტორის გავლენა ზაზუნების მგრძობალობაზე
სიმსივნური უჯრედების მცირე დოზით ტრანსპლანტაციის
მიმართ

ე. ვარდოსანიძე, დ. შირცხალაიშვილი, მ. დარახველიძე, ც. კიკვაძე

საქართველოს სსრ ჯანმრთელობის დაცვის სამინისტროს ონკოლოგიის
სამეცნიერო ცენტრი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ზო-
გიერთი არაკანცეროგენული ფაქტორის
გავლენით ქვეითდება ცხოველის სიმსივ-
ნის საწინააღმდეგო ბუნებრივი რეზის-
ტენტობა.

Ad-12 სარკომის 10^2 , $2 \cdot 10^2$; $5 \cdot 10^2$
უჯრედის გადანერგვა ზაზუნებში სიმსივ-
ნის ზრდას იძლევა მხოლოდ მათზე ზო-
გიერთი ფაქტორის (არაკანცეროგენულ

პარამეტრებში) წინასწარი ზემოქმედების
შემდეგ. მაგალითად, ულტრაიისფერი სხი-
ვებით ზოგადი დასხივების, სიმსივნური
ქსოვილის თერმულად დამუშავებული ექს-
ტრაქტისა ან სახამებლის სუსპენზიის ინ-
ტრაპერიტონეალურად შეყვანის შემდეგ.

აღნიშნულია ამ მოვლენის კავშირი
არაფექსირებულ მაკროფაგების რაოდენ-
ობრივ და თვისობრივ ცვლილებებთან.

CHANGE IN SENSITIVITY OF HAMSTERS TO TUMOUR CELL TRANSPLANTATION IN SMALL AMOUNTS UNDER THE INFLUENCE OF SOME FACTORS

E. Sh. VARDOSANIDZE, D. S. PIRTSKHALAISHVILI, M. A. DARAKHVELIDZE,
Ts. G. KIKVADZE

Oncological Scientific Centre, Georgian Ministry of Health, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

It has been demonstrated that ham-
sters naturally resistive to transplantation
of malignant cells in small amounts
(10^2 , 2×10^2 , 5×10^2) develop tumours when
malignant cells are inoculated in the sa-
me amounts after preliminary exposure
of UV-radiation, influence of heated tu-
mour tissue extract or starch suspension

(factors that are noncancerogenic by the
examined parameters). This indicates tha
the factors mentioned above result in a
decrease of natural antitumour resistance
(general or local). The relation of this
phenomenon with the quantitative and
qualitative changes in unfixed macropha-
ges is discussed.

УДК 612.744.14

БИОФИЗИКА

НЕКОТОРЫЕ ДАННЫЕ О ТРОПОМИОЗИНЕ МЫШЦЫ ЖЕЛУДКА КРОЛИКА

Г. В. Микадзе, М. Ш. Меликишвили, М. Г. Долидзе,
М. М. Заалишвили

Институт молекулярной биологии и биологической физики АН ГССР, Тбилиси

Поступила в редакцию 28.05.1987

В работе исследован ряд свойств протеина М мышцы желудка кролика: спектр поглощения УФ-области, способность образовывать паракристаллы в среде $MgCl_2$ и нитевидную структуру при низкой ионной среде, электрофорез в полиакриламидном геле. Обнаружено полное совпадение этих свойств протеина М и тропомиозина. Показано также, что тропомиозин гладкой мышцы (желудка кролика, цыпленка), подобно протеину М, потенцирует сократительную способность реконструированного актомиозина скелетной мышцы. На основании этих результатов и ряда данных предыдущих исследований делается заключение, что протеин М, который ранее был выделен из водного экстракта гладкой мышцы как фактор, потенцирующий сократительную способность гладкомышечного нативного актомиозина и реконструированного актомиозина поперечнополосатой мышцы, является тропомиозином. И, следовательно, одним из характерных свойств гладкомышечного тропомиозина является ярко выраженная активация актин-миозинового взаимодействия.

На основе исследований сократительных свойств миозина В гладкой и поперечнополосатой мышц [6, 15] было высказано предположение, что в сократительном акте мышц, кроме миозина и актина, участвует белковый компонент, который должен играть важную роль во взаимодействии актомиозина с АТФ. Отмечалось, что при переосаждении водой этот компонент легко отделяется от актомиозина в случае гладкой мускулатуры, в то время как с актомиозином скелетной мышцы он, по-видимому, остается связанным [3, 7].

Впоследствии этот компонент был выделен, охарактеризован и назван протеином М [4]. По некоторым свойствам (термостабильности, деполимеризуемости при высокой ионной силе, изоэлектрической точке) он был сходен с тропомиозином [12], но, в отличие от последнего, вызывал увеличение скорости и степени сокращения пленочных нитей актомиозина в тех

условиях (0,12 М КСl) [5], в которых тропомиозин ингибировал АТФ-азную активность и суперпреципитацию (СПП) актомиозина [21]. Предполагалось, что тропомиозин тормозит взаимодействие между актином и миозином [23]. После открытия в скелетной мышце белка тропонина [18], который совместно с тропомиозином обуславливает Са-чувствительность реконструированного актомиозина [19], принималось, что физиологическая роль тропомиозина в скелетной мышце является ингибиторной [32]. Представления о функции тропомиозина основывались в основном на материале, полученном при изучении скелетной мышцы. Вместе с тем протеин М, как гладкой, так и поперечнополосатой мышцы, потенцировал сократительные свойства натурального актомиозина гладкой мышцы [4], а гладкомышечный протеин М — и натурального, и реконструиро-

ванного актомиозина поперечнополосатой мышцы [1, 8, 10].

С другой стороны, в конце 70-х годов найдено, что тропомиозин гладкой мышцы активирует АТФазную активность реконструированного актомиозина этой мышцы, легкие цепи миозина которого предварительно фосфорилированы киназой легких цепей миозина [14, 29]. Отмечалось также, что гладкомышечный тропомиозин потенцирует АТФазную активность и СПП гладкомышечного актомиозина с нефосфорилированными легкими цепями миозина в присутствии Ca^{++} и белка леиотонина [20, 25]. Однако при физиологических условиях среды, гладкомышечный тропомиозин не влиял на АТФазную ак-

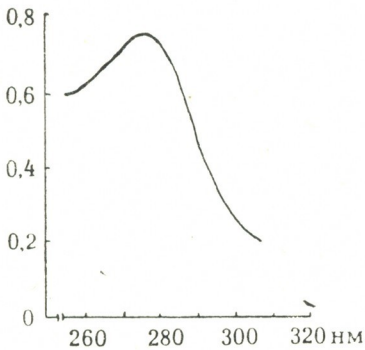


Рис. 1. Спектр УФ поглощения протеина М мышцы желудка кролика. Поглощение измерялось в среде 0,2 М КСl, 50 мМ трис-НСl буфер, рН 7,5, с=1 мг/мл

тивность гладкомышечного актомиозина [30]. Недавно сообщалось, что тропомиозин, как гладкой, так и поперечнополосатой мышцы моллюска, потенцирует СПП актомиозина, реконструированного из миозина мышцы моллюска и актина скелетной мышцы [31].

Ввиду сходства некоторых вышеприведенных физико-химических свойств протеина М и тропомиозина и потенцирующего влияния гладкомышечного тропомиозина на сократительную способность актомиозина [20, 25, 31], представляло интерес выяснить, не являются ли эти белки идентичными. С этой целью в данной работе исследован вопрос — свойственны ли гладкомышечному проте-

ину М характерные признаки тропомиозина, а также обладает ли гладкомышечный тропомиозин потенцирующим влиянием на сократительную способность пленочных нитей реконструированного актомиозина скелетной мышцы.

Миозин получали по Пьерри [27], актин — по модифицированному методу Спудича [26] из поперечнополосатой мышцы кролика. Протеин М выделяли из мышц желудка кролика и цыпленка по ранее описанной методике [9] с некоторой модификацией. С целью получения более чистых препаратов протеин М хроматографировали на Toyopearl (HW-55 Fine) с последующей хроматографией на целлюлозе ДЕАЕ-32. Тропомиозин из мышц желудков кролика и цыпленка выделяли по Драбиковскому и др. [17]. Электрофорез на полиакриламидном геле проводили по Лаимли [22]. Получение пленочных нитей актомиозина и измерение их сократительной способности производили по методу Заалишвили и Микадзе [2]. Электронномикроскопические исследования проводили на электронном микроскопе ЭВМ-100АК; образцы наносились на сетки, покрытые формаровой пленкой-подложкой и контрастировались 1%-ным водным раствором уранилацетата.

Тропомиозину свойственен характерный спектр УФ поглощения: из-за отсутствия триптофана его спектр похож на спектр тирозина с максимумом при 277 нМ [16, 33]. Исследование спектра протеина М мышц желудка кролика и цыпленка также выявило максимум поглощения при



Рис. 2. Электронномикрография протеина М мышцы желудка кролика в среде 10 мМ трис-малъят, рН 5,15, с=1 мг/мл. $\times 50000$

277 нМ (рис. 1). При низкой ионной силе тропомиозин образует длинные нити [11], а в среде двухвалентных катионов осаждаются в виде игольчатых агрегатов-паракристаллов [13], которые состоят из антипараллельных молекул (наиболее изучены Mg^{2+} -па-

ракристаллы). Исследование протеина М в соответствующих условиях выявило у протеина М идентичные с тропомиозином свойства: при низкой ионной силе протеин М имел нитевидную структуру (рис. 2), а в среде $MgCl_2$ образовывал паракристаллы (рис. 3). Тропомиозин из мышц желудка цыпленка с трудом образует Mg^{2+} -паракристаллы [24]. Это оказалось характерным и для тропомиозина и для протеина М мышцы желудка кролика.

Изучение взаимодействия протеина М с миозином и актином выявило, что протеин М взаимодействует только с актином [10]. Известно, что тропомиозин также взаимодействует только с актином, при этом он ассоциируется вдоль актинового филламента [28]. Электронномикроскопическое исследование комплекса актин—протеин М показало, что протеин М ассоциируется с актиновыми филламентами подобно тропомиозину.

Протеин М гладкой мышцы легко отделяется от гладкомышечного актомиозина, этим и объяснялось понижение сократительной способности желудочного нативного актомиозина при переосаждении водой [4]. Слабая связь отмечена и между тропомиозином и нативным актомиозином мышцы желудка цыпленка [28].

Все исследования протеина М проведены на препарате, выделенном из мышцы желудка кролика [1, 4, 5, 8, 10]. О тропомиозине из этой мышцы в литературе нет данных, в основном свойства гладкомышечного тропомиозина исследовали на тропомиозине, выделенном из мышцы желудка цыпленка [20, 25, 28, 29]. С целью сравнения протеина М с гладкомышечным тропомиозином мы выделили оба белка из мышц желудка кролика и цыпленка и исследовали с помощью электрофореза на полиакриламидном геле, а также изучили их влияние на сократительные свойства реконструированного актомиозина скелетной мышцы. На рис. 4 представлены результаты электрофореза на полиакриламидном геле. Тропомиозин и протеин М мышцы желудка кролика идут одной полосой и имеют одинаковую подвижность (рис. 4В, а), а мышцы желудка цыпленка идут двумя полосами и также с идентичной подвижностью (рис. 4А, в). Подвиж-

ность протеина М и тропомиозина мышцы желудка кролика совпадают с быстрой мигрирующей полосой протеина М и тропомиозина мышцы желудка цыпленка. Молекулярная масса полипептидных цепей, определен-

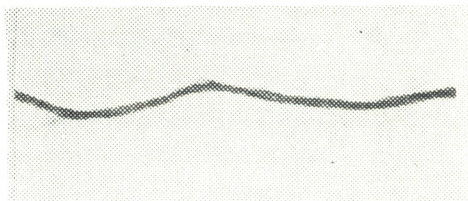


Рис. 3. Электронномикрография Mg^{2+} -паракристаллов протеина М мышцы желудка кролика. Образец диализировали против 20 мМ $MgCl_2$, 10 мМ трис - мальят, рН 5,2. $\times 200000$

ная ДСН электрофорезом, соответствовала 35 000 для протеина М и тропомиозина мышцы желудка кролика и 35 000 и 45 000 для протеина М и для тропомиозина мышцы желудка цыпленка. Молекулярные массы протеина М мышц желудка кролика и цыпленка, определенные хро-

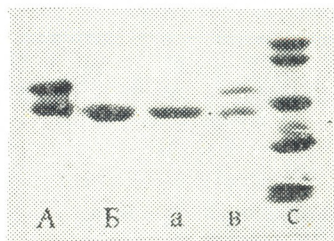


Рис. 4. Электрофореграмма протеина М (А, В) и тропомиозина (а, в) мышц желудка цыпленка (А, в) и кролика (В, а). С-маркеры: сывороточный альбумин быка — 67000, каталаза — 60000, альдолаза — 40000, хемотрипсиноген — 25000, гемоглобин—17800, цитохром-С—12300

матографией на сефадексе G-100, составили 70 000 и 80 000 соответственно. Эти данные указывают, что протеин М мышцы желудка кролика и цыпленка состоят из двух полипептидных цепей, но в отличие от последнего, полипептидные цепи протеина М мышцы желудка кролика по молекулярной массе идентичны.

Сравнительное исследование влияния протеина М и тропомиозинов мышцы желудка кролика и цыпленка на сократительные свойства ре-

конструированного актомиозина скелетной мышцы также выявило сходство между протеином М и тропомиозином. Тропомиозин гладкой мыш-

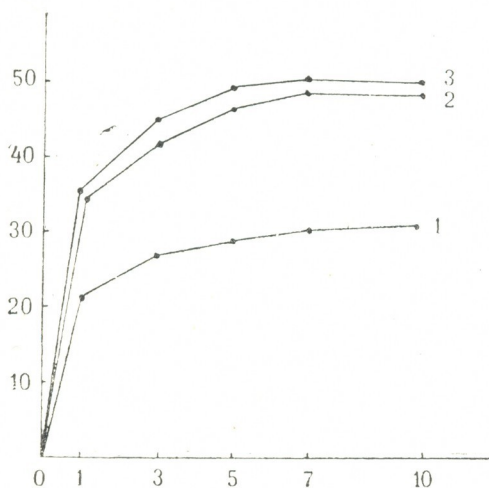


Рис. 5. Влияние тропомиозина и протеина М мышцы желудка цыпленка на сократимость плечных нитей реконструированного актомиозина (миозин/актин 4:1) скелетной мышцы: 1 — актомиозин, 2 — актомиозин + протеин М (10%), 3 — актомиозин + тропомиозин (10%); протеин М и тропомиозин в % от общего количества актомиозина; 0,05 М КСl, 10^{-4} Мg М Cl₂, 0,02 М веронал-веронал калиевый буфер, рН7,5; $5 \cdot 10^{-3}$ М АТФ; T=37°C

цы потенцирует сократительную способность реконструированного актомиозина поперечнополосатой мышцы.

На рис. 5 представлено влияние тропомиозина и протеина М мышцы желудка цыпленка на сократительную способность реконструированного актомиозина поперечнополосатой мышцы.

Полученные результаты свидетельствуют о полном совпадении всех вышеприведенных свойств протеина М и тропомиозина.

На основании имеющихся данных мы полагаем, что белок протеин М, который ранее был выделен как фактор, потенцирующий сократительную способность гладкомышечного актомиозина, является тропомиозином и, следовательно, все предыдущие исследования о протеине М указывают на выраженную способность гладкомышечного тропомиозина потенцировать сократительную способность как гладкомышечного нативного актомиозина, так и скелетномышечного реконструированного актомиозина. Они свидетельствуют, что одним из характерных свойств тропомиозина гладкой мышцы является ярко выраженная активация актин-миозинового взаимодействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. შიქიძე გ., ჯიბლაძე ს. სპ. სსრ მეცხ. აკადემიის მოამბე 61, 3, 677—680, 1971.
2. Заалишвили М. М., Микадзе Г. В. Биохимия, 4, 612—623, 1959.
3. Заалишвили М. М., Микадзе Г. В. Биохимия, 29, 5, 801—811, 1964.
4. Заалишвили М. М., Микадзе Г. В., Сургуладзе Т. Т. Сообщения АН ГССР, 44, 1, 99—106, 1966.
5. Заалишвили М. М. Труды Тбилисского государственного университета, серия «Вопросы биофизики и теоретической биологии», 130, 47—114, 1968.
6. Микадзе Г. В. Сообщения АН ГССР, 31, 2, 295—301, 1963.
7. Микадзе Г. В. Некоторые физико-химические свойства сократительных белков гладкой мускулатуры. Автореф. канд. дисс., Тбилиси, 1963.
8. Микадзе Г. В., Гогнадзе Н. И., Заалишвили М. М. Изв. АН ГССР, Сер. биол., 5, 1, 75—81, 1974.
9. Микадзе Г. В., Гогнадзе Н. И., Заалишвили М. М. Изв. АН ГССР, Сер. биол., 1, 1, 104—106, 1975.
10. Микадзе Г. В., Гогнадзе Н. И., Заалишвили М. М. В кн.: Структурные основы и регуляция биологической подвижности, «Наука», М., 1980, 118—120.
11. Astbery W. T., Reed R., Spark L. C. Biochem. J., 43, 282—287, 1948.
12. Beiley K., Biochem. J., 43, 271—279, 1948.
13. Casper D. L. D., Cohen C., Longly W. J. Mol. Biol., 41, 87—107, 1969.
14. Chacko S. Biochemistry, 20, 702—707, 1981.



15. Csapo A. Acta Physiol Scand., 19, 100—114, 1949.

16. Cummins P., Perry S. V. Biochem. J., 133, 765—777, 1973.

17. Drabikowski W., Dabrowska R., Barylko B. Acta Biochemica Polonica, 20, 2, 181—199, 1973.

18. Ebashi S., Kodama A. J. Biochem., 58, 107—108, 1965.

19. Ebashi S., Endo M. Prog. Bioph. Med. Biol., 18, 123—183, 1968.

20. Hirata M. Mikawa T., Nonomura J. J. Biochem., 82, 1793—1796, 1977.

21. Katz A. M. J. Biochem., 239, 10, 3304—3311, 1964.

22. Laemmli U. K. Nature, 227, 680—685, 1970.

23. Marechal G., Mommaerts W. F. H. M. Biochim. Biophys. Acta, 70, 53—67, 1963.

24. Maruyama K. Arch. Biochem. Biophys., 105, 142—150, 1964.

25. Mikawa T., Toyo-Oka T., Nonomura J., Ebashi S. J. Biochem., 81, 273—275, 1977.

26. Nonomura J. Katayama, Ebashi S. J. Biochem., 78, 1101—1104, 1975.

27. Perry V. S. In: Methods in Enzymology, New York Acad. Press, 2, 1955, 582—588.

28. Sobiezek A., Bremel R. D. Europ. J. Biochem., 55, 49—60, 1975.

29. Sobiezek A., Small J. V. J. Mol. Biol., 112, 559—576, 1977.

30. Stzelecka-Golaszewka H., Sobiezek A. FEBS Letters, 139, 2, 197—202, 1981.

31. Takahashi M., Morita F. J. Biochem., 99, 339—347, 1986.

32. Wakabayashi T., Huxley H. E., Amos L. A., Kluy A. J. Mol. Biol., 93, 477—497, 1975.

33. Woods E. F. Biochemistry, 8, 4336—4344, 1969.

ზოგიერთი მონაცემები კურდღლის კუჭის კუნთის ტროპომიოზინის შესახებ

გ. მიკაძე, მ. მელიქიშვილი, მ. დოლიძე, მ. ჯაალიშვილი

საქართველოს სსრ მეცნიერებათა აკადემიის მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილია კურდღლის კუჭის პროტეინ M-ის რიგი თვისებები: შთანთქმის სპექტრი ულტრაიისფერ არეში, MgCl₂-ის არეში პარაკრისტალეზისა, ხოლო დაბალი იონური ძალის პირობებში ძაფისებური სტრუქტურის წარმოქმნის უნარი, ელექტროფორეზი აკრილამიდის არეში. გამოვლენილია პროტეინ M-ის და ტროპომიოზინის ამ თვისებების სრული თანხვედრა. ნაჩვენებია აგრეთვე, რომ გლუვი კუნთის ტროპომიოზინი (კურდღლის და წიწილის კუჭის კუნთის) პროტეინი M-ის მსგავსად პოტენცირებს ჩონჩხის კუნთის რეკონსტრუირებული აქტო-

მიოზინის შეკუმშვის უნარს. ამ მონაცემებზე და წინა გამოკვლევების შედეგებზე დაყრდნობით გამოტანილია დასკვნა, რომ პროტეინი M, რომელიც ადრე გამოყოფილი იყო გლუვი კუნთის წყლის ექსტრაქტიდან, როგორც გლუვი კუნთის ნატიური აქტომიოზინისა და ჩონჩხის კუნთის რეკონსტრუირებული აქტომიოზინის შეკუმშვის უნარის მაპოტენცირებელი ფაქტორი, ტროპომიოზინია. მასთანადამე, გლუვი კუნთის ტროპომიოზინის ერთ-ერთი დამახასიათებელი თვისებაა, აქტინ-მიოზინის ურთიერთქმედების მკვეთრად გამოხატული აქტივაცია.

SOME DATA OF RABBIT STOMACH MUSCLE TROPOMYOSIN

G. V. MIKADZE, M. Sh. MELIKISHVILI, M. G. DOLIDZE, M. M. ZAALISHVIDI
Institute of Molecular Biology and Biological Physics, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi, USSR

S u m m a r y

A number of properties of rabbit stomach muscle protein M were investigated: the spectrum of absorbtion of UV

range, ability to form paracrystals in the medium of MgCl₂ and thread-like structure at low strength, polyacrylamide gel

electrophoresis. A full coincidence of these properties of protein M and tropomyosin was found. Smooth muscle tropomyosin (rabbit stomach, chicken gizzard) like protein M was shown to induce contractility of reconstructed skeletal muscle actomyosin. It is concluded that protein M removed from water extract of

smooth muscle as a factor inducing contractility of native actomyosin of smooth muscle and reconstructed actomyosin of straight muscle is tropomyosin. Therefore one of the main properties of smooth muscle tropomyosin is pronounced activation of actin-myosin interaction.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

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

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

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

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

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

4. Введение должно содержать краткое изложение сути рассматриваемой проблемы и задачи исследования. Описание методики должно быть кратким, но позволяющим читателю самостоятельно оценить соответствие техники и методических приемов, использованных при выполнении работы. Описание результатов и их обсуждение должны ограничиваться рассмотрением и оценкой важнейших фактов, полученных в экспериментах. В конце статьи 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 кальке или белой чертежной бумаге — следует представлять в двух экземплярах (в надписанном конверте). Надписи на иллюстрациях должны быть выполнены тушью. 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. Публикация статей производится в порядке очередности их поступления, за исключением работ, заказанных редакцией.

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

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

12. Авторы получают бесплатно 12 отдельных оттисков.

6¹²/116

Цена 85 коп.



ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ՆԱԽԱՐԱՐԱԿԱՆ
ԳՐԱԴԱՐԱՆ

Индекс

76204