ეროვნული
ბიბლიოთეკა

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
PROCEEDINGS OF THE ACADEMY OF SCIENCES
OF GEORGIA

784
1992

ბიოლოგიის
სერია
СЕРИЯ
БИОЛОГИЧЕСКАЯ

1992 N3 · თბილისი · ТБИЛИСИ · TBILISI · ტომი · ТОМ · VOL. 18

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

დარგების ნუსხა

თეორიული ბიოლოგია
ადამიანთა და ცხოველთა ფიზიოლოგია
(ნორმალური და პათოლოგიური)
მორფოლოგია
ანატომია
ემბრიოლოგია და ჰისტოლოგია
ციტოლოგია
პათოლოგიური მორფოლოგია
ბიოქიმია
ფარმაკოლოგია
ბოტანიკა (ექსპერ. და თეორ.)
მცენარეთა ფიზიოლოგია
ზოოლოგია (ექსპერ. და თეორ.)
ენთომოლოგია
პარაზიტოლოგია
ჰელმინტოლოგია
პალეობიოლოგია
ბიოგეოცენოლოგია
ეკოლოგია
მიკრობიოლოგია
ვირუსოლოგია
იმუნოლოგია
გენეტიკა
რადიობიოლოგია
ბიოფიზიკა და მოლეკულური ბიოლოგია
ბიონიკა და ბიოკიბერნეტიკა

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 მეცნიერებათა აკადემიის მაცნე
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ბიოლოგიის სერია
СЕРИЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ

ტომი
Том 18, № 3

ჟურნალი დაარსებულია 1975 წლის იანვარში
Журнал основан в январе 1975 года
გამოდის წელიწადში 6-ჯერ
Выходит 6 раз в год

თბილისი
ТБИЛИСИ • „მეცნიერება“
«МЕЦНИЕРЕБА» • 1992

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

სარედაქციო კოლეგია:

მთავარი რედაქტორი **ვ. ოკუჯავა**

მთავარი რედაქტორის მოადგილე **თ. ონიანი**

სწავლული მდივანი **გ. ბექაია**

ლ. გაბუნია, ი. ელიავა, მ. ზაალიშვილი, გ. თუმანიშვილი, გ. კვესიტაძე, კ. ნადარეიშვილი, **ბ. ნანეიშვილი, გ. ნახუცრიშვილი, გ. სანაძე, ბ. ჟურაშვილი, 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. Бекая**

Л. К. Габуния, Н. А. Джавахишвили, М. М. Заалишвили,
Г. И. Квеситадзе, Б. Е. Курашвили, К. Ш. Надарейшвили, Б. Р. Нанейшвили,
Г. Ш. Нахуцришвили, Г. А. Санадзе, Г. Д. Туманишвили, Т. Г. Чанишвили,
И. Я. Элиава

Ответственный секретарь **С. Р. Лабадзе**

EDITORIAL BOARD:
Editor-in-Chief V. Okujava
Associate Editor T. Oniani
Editorial Secretary G. Bekaia

T. Chanishvili, N. Djavakhishvili, L. Gabunia,
G. Kvesitadze, B. Kurashvili, K. Nadareishvili, B. Naneishvili,
G. Nakhutsrishvili, G. Sanadze, G. Tumanishvili, M. Zaalishvili, I. Eliava

Executive Secretary S. Labadze

© Известия АН Грузии
Серия биологическая, 1992

რედაქციის მისამართი:
380060, თბილისი-60, კუტუზოვის ქ. 19,
ტელ. 37-86-78

Адрес редакции:
380060, Тбилиси-60, ул. Кутузова, 19,
тел. 37-86-78

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

СОДЕРЖАНИЕ—შინაარსი—CONTENTS

Н. В. Окуджава. Фармакокинетика карбамазепина у эпилептиков детского и подросткового возраста 149

ნ. ოკუჯავა. კარბამაზეპინის ფარმაკოკინეტიკა ეპილეფსიით დაავადებულ ბავშვებსა და მოზარდებში

N. Okujava. Pharmacokinetic of carbamazepine in epileptic children and adolescents

Н. К. Тотибадзе, З. В. Самадашвили, Н. В. Мосидзе. Каллозальные связи и каллозальные ответы прореальных извилин . . . 156

ნ. თოთიბაძე, ზ. სამადაშვილი, ნ. მოსიძე. პრორეალური ხვეულების კალოზური კავშირები და კალოზური პასუხები

N. Totibadze, Z. Samadashvili, N. Mosidze. Callosal connections and callosal responses of proreal gyri

Т. М. Заалишвили, К. М. Колхидашвили, Д. О. Маргиани, Д. Ш. Сабелашвили. Субклеточное распределение АДР-рибоза трансферазной и ДНК топоизомеразной активностей головного мозга крыс 163

თ. ზაალიშვილი, ქ. კოლხიდაშვილი, დ. მარგიანი, დ. საბელაშვილი. ADP-რიბოზა ტრანსფერაზული და დნმ-ტოპოიზომერაზული აქტიობების სუბუჯრედული განაწილება ვირთაგვას თავის ტვინში

T. Zaalishvili, K. Kolkhidashvili, D. Margiani, D. Sabelashvili. Subcellular distribution of ADP-ribosyl transferase and DNA-topoisomerase activities of rat brain

Н. В. Карсанов, Д. Э. Джагаров, Н. А. Варазанашвили. Быстрый метод получения мембранных препаратов сердечной мышцы . . . 168

ნ. ქარსანოვი, დ. ჯაგაროვი, ნ. ვარაზანაშვილი. გულის კუნთის მემბრანული პრეპარატების მიღების სწრაფი მეთოდი

N. Karsanov, D. Jagarov, N. Varazanashvili. A rapid method of cardiac muscle membrane isolation

З. Ш. Табидзе. Влияние некоторых лекарственных средств на активность тканевых гемокоагулирующих и противосвертывающих ферментов слизистой гастродуоденальной зоны больных бронхиальной астмой . . . 174

ზ. ტაბიძე. ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის ზეგავლენა გასტროდუოდენური ზონის ლორწოვანი გარსის შემდედებელ და ანტიშემდედებელ ფერმენტთა აქტივობაზე ბრონქული ასთმით ავადმყოფებში

Z. Tabidze. Influence of some drugs on the activity of tissue coagulative and anticoagulative gastroduodenal zone mucosa enzymes in patients with bronchial asthma

Т. Д. Чигвинадзе, Т. Г. Зардиашвили, М. Д. Кахая. Участие радиоактивного углерода $2^{14}C$-лизина в образовании белковых фракций и ультраструктура семян чумизы (Setaria italica SSP Cocihica) 179

თ. ჩიღვინაძე, თ. ზარდიაშვილი, მ. კახაია. $2^{14}C$-ლიზინის რადიოაქტიური ნახშირბადის მონაწილეობა ღომის (Setaria italica SSP Colchica) მარცვლის ცილის ფრაქციების წარმოქმნაში და ღომის მარცვლის ულტრასტრუქტურა

T. Chigvinadze, T. Zardiashvili, M. Kakhaia. Participation of $2^{14}C$ - lysine radioactive Carbon in the formation of different protein fractions and ultrastructure of Italian millet (Setaria italica SSP Colchica) seeds

А. Л. Исакадзе. Влияние нонахлазина на систему кровообращения в покое и при ортостатической пробе у больных хронической ишемической болезнью сердца 185
ა. ისაკაძე. ნონახლაზინის გავლენა სისხლმიმოქცევის სისტემაზე მოსვენებისა და ორთოსტატიკურ მდგომარეობაში გულის ქრონიკული იშემიური დაავადებისას
A. Isakadze. The effect of nonachlasine on blood circulation system of rest orthostatic state among patients with chronic ishemic heart disease
Э. Н. Кецховели, И. П. Сихарулидзе, М. Н. Гигинейшвили, И. В. Чичиашвили, М. А. Сараджева, М. Г. Кватадзе. Влияние хлорамфеникола и симазина на биосинтез пигментов и рост кукурузы 191
ე. კეცხოველი, ი. სიხარულიძე, მ. გიგინეიშვილი, ი. ჭიჭიაშვილი, მ. სარაჯევა, მ. ქვათაძე. ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის გავლენა პიგმენტების ბიოსინთეზსა და ზრდის პროცესზე სიმინდში
E. Ketskhoveli, I. Sikharulidze, M. Gigineishvili, I. Chichiashvili, M. Sarajeva, M. Kvatadze. Effect of chloramphenicol and simazine on pigment biosynthesis and growth of maize
М. О. Мачавариани, Л. А. Квачадзе. Образование белка термофильными микромицетами при выращивании их на цитрусовой муке . . 200
მ. მაჭავარიანი, ლ. კვაჭაძე. ციტრუსის ფქვილზე გაზრდილი თერმოფილური მიკრომიცეტების მიერ ცილების წარმოქმნა
M. Machavariani, L. Kvachadze. Formation of protein by thermophilic micromycetes at their growth on citrus flour
Дж. В. Начкебия, Т. Г. Габисония, Т. Г. Чанишвили. Характеристика плазмид штаммов клостридиев животного происхождения . . 204
ჯ. ნაჭყებია, ტ. გაბისონია, თ. ჭანიშვილი. ცხოველური წარმოშობის კლოსტრადიალური შტამების პლაზმიდების დახასიათება
J. Nachkebia, T. Gabisonia, T. Chanishvili. Characteristic of clostridium strains plasmids of the animal origin
В. А. Мамисашвили, Н. Т. Мчедлишвили. Прижизненные исследования профиля скоростей в микрососудах 208
ვ. მამისაშვილი, ნ. მჭედლიშვილი. მიკროსისხლძარღვებში სიჩქარეთა პროფილების კვლევა
V. Mamisashvili, N. Mchedlishvili. On-line registration of velocity profiles in microvessels

Хроника
ხრონიკა
CHRONICLE

Александр Ройтбак 214
ალექსანდრე როიტბაკი
Alexander Roitbak

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

UDC 616

PHARMACOLOGY

PHARMACOKINETICS OF CARBAMAZEPINE IN EPILEPTIC CHILDREN AND ADOLESCENTS

N. OKUJAVA

Tbilisi State Medical Institute

In present study the blood concentration of carbamazepine (CBZ) and its relative clearance were determined during treatment of various types of epileptic seizures (supposedly controllable with CBZ: generalized tonic - clonic seizures, simple and complex partial seizures with or without secondary generalization) in children and adolescents. High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to assay the blood level of the anticonvulsant. In the group of patients with good therapeutic efficacy the indices of relative clearance appeared confidently lower and the concentration respectively higher than in groups with poor control or totally unamenable to control. In latter groups dissociation between the CBZ dose and its blood concentration was evident, the concentration appearing lower than the presupposed level. Values of relative clearance indicated that such situation must be conditioned by accelerated CBZ metabolism in these patients, being an age - dependent phenomenon, since in adults the dose - concentration relation was more stable. Therefore in such cases further increase in CBZ dosing appeared necessary to attain the desired concentration level and to achieve thus the full therapeutic effect. In a number of cases fractionated dosing was preferable for creating the relatively stable therapeutic level.

20192

At present carbamazepine appears to be a drug of choice in treatment of a number of epileptic seizures. This preparation is widely used among adults as well as in pediatric practice. Therefore it seems expedient to explore age - related aspects of its pharmacokinetics [4, 5, 7].

MATERIAL AND METHODS

In present study the blood concentration of CBZ and its relative clearance were determined during treatment of various types of epileptic seizures (supposedly controllable with CBZ: generalized tonic-clonic seizures, simple and complex partial seizures with or without secondary generalization) in children and adolescents(54 patients of 8—16 years old). A reference group of 10 adult patients (23—45 years old) with full therapeutic efficacy was studied.

HPLC was used to assay the blood level of the anticonvulsant (2). Blood samples were collected before CBZ administration (C_{min}) and four hours after it (C_{max}). The relative clearance was calculated according to the following equation:

$$K = \frac{D}{\Delta t \cdot C_{ss} \cdot W}$$

where K is the relative clearance, D—the dose administered, t—the dosage interval, C_{ss}—the plasma concentration of the drug in steady state, W—the body weight [3, 5, 6, 7].

საქართველოს ეროვნული ბიბლიოთეკა

RESULTS AND DISCUSSION

The findings obtained were classified according to the therapeutic effect.

During the monotherapy with CBZ (Table 1) (mean daily dose 14.0 mg/kg± ±1.98 and duration of its administration 6 months and longer) seizure control was observed in 17 cases. C_{max} of the drug varied in the ranges of 5.2 μg/ml — 7.6 μg/ml (mean 5.9 μg/ml ± 0.75), while C_{min} equalled to 3.5 μg/ml — 6.4 μg/ml (mean 4.6 μg/ml ± 0.73). The relative clearance was 0.1 1/hr·kg — 0.21 1/hr.·kg (mean 0.14 1/hr·kg±0.03). Our findings demonstrated these indices to be optimal for achieving the therapeutic effect in the age group examined (8—16 years old).

The adults (23 — 46 years old) with full seizure control in cases of average daily CBZ dose of 11.1 mg/kg ± 1.03 (Table 2) on the whole had the concentration indices higher (C_{max} = 7.0μg/ml ± 0.98, C_{min}=5.7 μg/ml±1.07), than in the similar group of juniors, the relative clearance accordingly fluctuating

Table 1

Blood CBZ level in 8—16 years old patients with seizure control

№	Dosing mg/kg	C_{min} μg/ml	C_{max} μg/ml	ΔK 1/hr·kg
1	17.8	4.2	5.6	0.20
2	13.3	5.4	7.0	0.12
3	12.5	4.2	5.2	0.13
4	14.2	3.5	5.4	0.14
5	14.3	4.5	5.4	0.15
6	16.2	4.4	5.3	0.17
7	13.2	4.5	5.2	0.14
8	13.3	4.1	5.5	0.15
9	14.1	6.4	7.0	0.10
10	12.3	5.1	6.7	0.11
10	12.0	4.4	5.2	0.13
12	10.7	4.0	5.8	0.10
13	14.3	4.0	6.4	0.12
14	13.1	4.2	6.0	0.12
15	14.0	6.0	7.6	0.10
16	19.0	5.0	6.5	0.18
17	14.3	4.4	5.2	0.15
Mean	14.0±1.98	4.6±0.73	5.9±0.75	0.14±0.03

Table 2

Blood CBZ level in adult patients with seizure control

№	Dosing mg/kg	C_{min} μg/ml	C_{max} μg/ml	ΔK 1/hr. kg
1	10.8	7.0	8.3	0.07
2	8.9	6.4	8.0	0.06
3	11.3	6.2	7.8	0.08
4	10.9	3.8	5.6	0.14
5	11.4	5.2	6.0	0.10
6	12.3	7.2	8.2	0.08
7	11.1	4.5	6.2	0.09
8	10.0	5.0	6.5	0.10
9	11.7	5.2	6.2	0.10
10	12,7	6.6	7.6	0.09
Mean	11.1±1.03	5.7±1.07	7.0±0.98	0.09±0.02

within significantly lower limits (0.09 1/hr kg±0.02).

Considering that therapeutic CBZ concentration is situated in the range of 3—8 μg/ml, it can be concluded that in both above-mentioned groups concentration indices appeared within the therapeutic limits. It must be emphasized that in the youngsters C_{min} and C_{max} values were considerably lower than in the adults in spite of higher daily dose of the drug per kg of body weight in most young patients. (14.0 mg/kg±1.98 and 11.1 mg/kg ± 1.03 respectively). At the same time the values of relative clearances differed in these two groups, in the first group being higher (0.14 1/hr. kg± ±0.03) than in the second one (0.09 1/hr. kg ± 0.02), a fact to suggest different rates of drug elimination.

ching the effective therapeutic level. C_{max} was found to be between 2.0 μg/ml and 4.2 μg/ml (mean 2.85 μg/ml±0.62) only in several cases reaching the lower therapeutic level. The mean value of the relative clearance was 0.24 1/hr·kg±0.02 ranging from 0.2 1/hr. kg to 0.27 1/hr.kg.

In the cases of incomplete seizure control (Table 4) with their frequency reduction of 50% and more the CBZ concentration values appeared at a lowest therapeutic level (C_{min}=3.3 μg/ml±0.52, C_{max}=4.4 μg/ml±0.45). The mean daily dose of CBZ was 14.0 mg/kg±2.1. The K index (mean 0.18 1/hr·kg±0.02) was lower than in the group without therapeutic effect, but higher than in patients with complete seizure control.

In the group of patients with good therapeutic efficacy the indices of relati-

Table 3

Blood CBZ level in young patients without seizure control

№	Dosing mg/kg	C_{min} μg/ml	C_{max} μg/ml	ΔK 1/hr·kg
1	10.0	1.2	2.1	0.26
2	12.1	1.4	2.0	0.25
3	10.0	1.7	2.5	0.22
4	13.0	2.0	2.8	0.26
5	11.4	1.4	2.2	0.22
6	15.0	2.6	3.4	0.25
7	11.9	1.8	3.0	0.22
8	9.2	2.0	2.5	0.20
9	13.1	2.0	3.5	0.21
10	16.7	2.8	3.8	0.24
11	16.3	2.4	3.5	0.26
12	14.2	1.9	2.9	0.27
13	8.5	1.2	2.0	0.24
14	10.9	1.4	2.2	0.27
15	11.1	1.5	2.4	0.25
16	10.0	1.9	2.6	0.21
17	10.4	2.2	2.7	0.21
18	12.0	1.2	2.6	0.25
19	16.0	3.0	4.2	0.24
20	9.7	1.6	2.2	0.24
Mean	12.0±2.4	1.9±0.52	2.8±0.62	0.24±0.02

In Table 3 the results of similar examination of 20 patients without seizure control are presented. With the average daily dose of 12.0 mg/kg±2.4 C_{min} fluctuated from 1.2 μg/ml to 3.0 μg/ml (mean 1.9 μg/ml ±0.52) without actually reaве clearance appeared confidently lower and concentration respectively higher than in groups with poor control or totally unamenable to control. In latter groups dissociation between the CBZ dose and its blood concentration was evident, the

concentration appearing lower than the presupposed level. Values of clearance indicated that such a situation must be conditioned by accelerated CBZ metabolism in these patients, being an age dependent phenomenon, since in adults the dose-concentration relation was more stable. This consideration seems well supported by the literary data [6, 8] indicating that the "autoinduction" phenomenon develops more rapidly and it is more pronounced in puberty, while following the age of 17 it becomes gradually stabilized to the extent characteristic of the adults. According to them elimination of the drug starts to accelerate rapidly and its half-life time respectively starts to shorten as quickly as a few days after attaining the plasma concentration of the drug in steady state. These changes continue to enhance until the 20th-30th day and then the elimination rate becomes stabilized [1, 5, 7].

The observations listed in Table 5 indicate the particular importance of the CBZ "autoinduction" phenomenon for the age group in question. The patients without seizure control were divided into two groups according to the results of the therapeutic drug monitoring. In the first one the treatment had started two months prior to the blood carbamazepine concentration test. In the second one the plasma CBZ concentration was measured 12—14 days after beginning the treatment with CBZ. The concentration values did not reach the therapeutic level in any of these groups. The mean value of the relative clearance in group 1 was equal to 0.18 1/hr. kg±0.05 whereas in group 2 it was much lower (0.11 1/hr·kg±0.01). Then the CBZ dose was increased for all patients. Repeated investigation was performed a month after the dosage alteration. In group 1 reduction of seizures was noticed and the blood CBZ concentration appeared significantly enhanced in comparison with the first study, fluctuating within the therapeutic limits. The values of the relative clearance did not change actually. As to the second group, no clinical improvement was observed and despite the dose being raised the plasma drug level was not enhanced as compared with the initial study. The relative clearance was however augmented up to 0.18 1/hr±0.03.

Thus in group 2 the lack of correlation between the CBZ dose and its concentration (dose/concentration relation) was observed. Considering the simultaneous increase of relative clearance the lack of the therapeutic efficacy can be explained as a results of the sharply accelerated

Table 4

Blood CBZ level in young patients with incomplete seizure control

№	Dosing mg/kg	C_{min} μg/ml	C_{max} μg/ml	ΔK 1/hr·kg
1	13.5	3.8	5.0	0.15
2	14.3	3.3	4.5	0.18
3	14.6	3.0	3.6	0.22
4	18.1	2.0	4.4	0.22
5	10.0	3.3	4.0	0.14
6	14.0	3.4	4.4	0.18
7	13.4	3.2	4.6	0.16
8	15.0	4.2	5.2	0.16
9	16.6	3.6	4.8	0.19
10	12.0	3.0	4.2	0.16
11	12.3	3.2	4.0	0.17
Mean	14.0±2.1	3.3±0.52	4.4±0.45	0.18±0.02

drug elimination shortly after achieving the steady state concentration. The important role of the "autoinduction" phenomenon for the age in question may be suggested. Presumably the stable steady state concentration appears to be the case after quite a considerable period of treatment, this being demonstrated by the findings obtained during the examination of group 1. It must be noted that CBZ belongs to the so called "low extraction" drugs the clearance value of which is conditioned by the liver enzymatic activity, while its changes reflect either induction or inhibition of the enzymatic activity [8].

So the above is to demonstrate in youngsters the alteration of CBZ elimination velocity as a concequence of "autoinduction" and its influence upon the therapeutic efficacy of the drug. In all probability during elaboration of the optimal regimen of anti-epileptic therapy with CBZ the gradual acceleration of drug elimination until attainment of stable velocity must be considered in addition to the gradual enhancement of the blood CBZ level and the subsequent development of the steady state concentration. This fact must be important for choosing right time intervals for the drug monitoring especially at the commencement of CBZ therapy.

Summing up one may conclude that the values of clearance indicate that dissociation between the CBZ dose and its blood concentration in children and adolescents must be conditioned by accelerated CBZ metabolism in these patients being an age dependent phenomenon, since in adults the dose-concentration relation appears more stable. Therefore in such cases further increase in CBZ dosing seems necessary to attain the desired concentration level and to achieve thus the full therapeutic effect. In a number of cases the fractionated dosing is preferable for creating stable therapeutic level.

At the commencement of treatment the rapid development of "autoinduction" in children and adolescents must be taken into consideration since the considerable acceleration of the drug elimination may produce the drop of the steady state concentration below the therapeutic range, provoking thus deterioration of the clinical state. This circumstance must be taken into account when selecting time intervals for therapeutic drug monitoring at the commencement of the CBZ therapy.

Table 5

Blood CBZ concentration in young patients at various time intervals following the start of the treatment

Group of patients	Number of cases	Moment of blood collection	Dosing mg/kg	C_{min} μg/kg	C_{max} μg/kg	ΔK l/hr·kg
Group 1	7	55th-60th day after the commencement of the treatment	11.5±2.04	2.3±0.70	3.2±0.61	0.18±0.05
		30th day after altering the dosage	15.8±2.56	4.2±0.56	5.3±0.62	0.17±0.04
Group 2	5	12th-14th day after the commencement of the treatment	8.6±0.88	2.5±0.87	3.5±0.87	0.11±0.01
		30th day after altering the dosage	12.0±1.20	2.6±0.93	3.7±0.94	0.18±0,03

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ЛИТЕРАТУРА

1. Окуджава В. М., Антадзе З. И., Чанкветадзе Б. Г., Ветрогон Ф. Г. Журн. невропатол. и психиатр., 9, 1327—1329, 1987.
2. Окуджава В. М., Чанкветадзе Б. Г., Рухадзе М. Д., Рогава М. М. Сообщения АН ГССР, 130, 1, 85—87, 1988.
3. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика, «Медицина», М., 1985.
4. Cereghini J. In: Antiepileptic Drugs, D. M. Woodbury, J. Kiffin Penry C. E. Pippenger — Eds Raven Press, New York, 1982, 507—521.
5. Edie M. J., Tyrer J. H. Anticonvulsant Therapy. Pharmacological Basis and Practice, Churchill Livingstone—Edinburgh, London and New York, 1980.
6. Guelen P. M., Van der Kleijn E. Rational Anti-Epileptic Drug Therapy, Elsevier—Amsterdam, New York, Oxford, 1978.
7. Morselli P. L., Bossi L. In: Antiepileptic Drugs (D. M. Woodbury, J. Kiffin Penry, C. E. Pippenger—Eds,), Raven Press—New York, 1982, 465—482.
8. Rane A., Bertilsson L. In: Antiepileptic Therapy: Advances in Drug Monitoring (S. L. Johanessen, P. L. Morselli, C. E. Pippenger, A. Richens, D. Schmidt, H. Meinardi — Eds.), Raven Press — New York, 1980, 49—56.

კარბამაზეპინის ფარმაკოკინეტიკა ეპილეფსიით დაავადებულ გავშვებსა და მოზარდებში

ნ. ოკუჯავა

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რეზიუმე

მოცემულ ნაშრომში მოყვანილია ეპილეფსიით დაავადებულ 8—16 წლის მოზარდებში კარბამაზეპინის (კბზ) პლაზმური კონცენტრაციისა და შეფარდებითი კლირენსის შესწავლის შედეგები. ავადმყოფებს აღენიშნებოდათ ეპილეფსიური გულყრების სხვადასხვა ტიპები, რომელთათვისაც კბზ წარმოადგენს პირველი რიგის პრეპარატს (გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრები, მარტივი და კომპლექსური პარციალური გულყრები მეორადი გენერალიზაციით ან მის გარეშე). საკონტროლო ჯგუფი შეადგინა გულყრების სრული კონტროლის მქონე უფროსი ასაკის (23—46 წ.) 10-მა ავადმყოფმა.

პლაზმაში პრეპარატის კონცენტრაცია განისაზღვრებოდა მაღალეფექტური თხევადი ქრომატოგრაფიის მეთოდით. გულყრების სრული კონტროლის მქონე ავადმყოფთა ჯგუფში შეფარდებითი კლირენსი იყო მნიშვნელოვნად უფრო დაბალი, ხოლო კონცენტრაცია კი — შესაბამისად უფრო მაღალი, ვიდრე გულყრების ნაწილობრივი კონტროლისა და თერაპიული ეფექტის არარსებობის ჯგუფებში. ამ უკანასკნელ ორ ჯგუფში ადგილი ჰქონდა შეუსაბამობას კბზ-ს დოზასა და მის პლაზმურ კონცენტრაციას შორის. შეფარდებითი კლირენსის გათვალისწინებით ეს მოვლენა შეიძლება აიხსნას კბზ-ის გაძლიერებული მეტაბოლიზმით ამ ავადმყოფებში, რაც ასაკობრივ თავისებურებას უნდა წარმოადგენდეს, რადგან უფროსებში დოზა — კონცენტრაცია — კლირენსის ურთიერთშეფარდებას მნიშვნელოვნად უფრო სტაბილური ხასიათი აქვს. კბზ-ის მეტაბოლიზმის ზემოთ აღწერილი თავისებურებების მიზეზი უნდა იყოს მკვეთრად გამოხატული „ავტოინდუქციის“ ფენომენი, ჩვენს მიერ შესწავლილ ასაკობრივ ჯგუფში.

ყოველივე ზემოთქმულიდან გამომდინარე, პუბერტატული ასაკის ავადმყოფებში კბზ-ის ერთი შეხედვით საკმარისი სადღეღამისო დოზის მიცემისას თერაპიული ეფექტის არარსებობის შემთხვევაში მიზანშეწონილია დოზის შემდგომი გაზრდა, ფარმაკოკინეტიკური კონტროლის ქვეშ ბიოფაზაში პრეპარატის ოპტიმალური კონცენტრაციული დონის მისაღწევად. საჭიროა პრეპარატის ე. წ. დანაწევრებული (მრავალჯერადი) მიცემა.

ФАРМАКОКИНЕТИКА КАРБАМАЗЕПИНА У ЭПИЛЕПТИКОВ ДЕТСКОГО И ПОДРОСТКОВОГО ВОЗРАСТА

Н. В. Окуджава

Тбилисский государственный медицинский институт

Резюме

Приведены результаты исследования концентрации и относительного клиренса карбамазепина (КБЗ) у больных в возрасте от 8 до 16 лет, страдающих различными видами эпилептических припадков, при которых КБЗ является средством выбора (генерализованные толико-клонические припадки, простые и комплексные парциальные припадки со вторичной генерализацией или без нее). Контрольную группу представляли больные в возрасте 23—45 лет с полным терапевтическим эффектом. Уровень препарата в плазме определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. В группе больных с полным контролем припадков показатели относительного клиренса были значительно ниже, а концентрация соответственно выше, чем в группах с частичным контролем припадков или с отсутствием терапевтического эффекта. В последних двух группах наблюдалось несоответствие между дозой КБЗ и его концентрацией в плазме. Показатели относительного клиренса дают основание для объяснения данного явления усиленным метаболизмом КБЗ у этих больных, что, по всей вероятности, должно являться проявлением возрастных особенностей организма, поскольку у взрослых соотношения доза—концентрация—клиренс носят в значительной мере более стабильный характер.

Вышеописанные особенности метаболизма КБЗ могут быть объяснены резко выраженным феноменом «аутоиндукции» препарата в изученной нами возрастной группе.

Исходя из рассмотренных выше результатов, у больных в пубертатном возрасте, в случае отсутствия терапевтического эффекта при приеме, казалось бы, высоких суммарных доз КБЗ следует дальше повышать принимаемую дозу под фармакокинетическим контролем. При этом для достижения постоянного оптимального терапевтического концентрационного уровня в биофазе предпочтительнее придерживаться так называемых дробных доз препарата.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

УДК 612.822.3 : 612.825+612.826 ФИЗИОЛОГИЯ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ

КАЛЛОЗАЛЬНЫЕ СВЯЗИ И КАЛЛОЗАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ ПРОРЕАЛЬНЫХ ИЗВИЛИН

Н. К. Тотибадзе, З. В. Самадашвили, Н. В. Мосидзе

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

Поступила в редакцию 20.03.91

Морфологическим методом на кошках показано, что при повреждении средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины переход перерожденных волокон на противоположную сторону происходит по всему протяжению мозолистого тела. Однако наибольшее количество фрагментированных волокон отмечается в колене. Заканчиваются эти корковые комиссуральные волокна прореальной извилины в прореальной (наибольшее количество), моторной, соматосенсорной, зрительной и слуховой областях коры противоположного полушария.

Прямые каллозальные связи прореальной извилины с обширными корковыми полями противоположного полушария были обнаружены и электрофизиологическим методом исследования. В работе сопоставляются транскаллозальные и вызванные антидромные ответы коры при парной стимуляции как прореальной извилины, так и разных участков мозолистого тела.

На сегодняшний день установлено, что межполушарное взаимодействие имеет определенное значение для интегративой деятельности головного мозга, в частности для нормального течения физиологических процессов, лежащих в основе памяти [2]. Следует отметить, что среди парных структур мозга, взаимодействие которых играет важную роль для краткосрочной памяти животных, прореальные извилины занимают значительное место [1].

Нам представлялось интересным исследовать морфологические связи средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины с противоположной корой, электрофизиологически изучить как транскаллозальные ответы (ТКО), стимулируя тот же участок прореальной извилины, так и вызванные антидромные ответы (ВАО) прореальной извилины, раздражая разные участки мозолистого тела (МТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Для морфологических исследований было использовано 15 половозрелых кошек. Под нембуталовым наркозом (37—40 *мг/кг*), в ассептических условиях, в черепе над прореальной извилиной делалось отверстие диаметром 0,5 *см* и затем производилась электрокоагуляция средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины диаметром около 2 *мм*.

Через 8 дней животных забивали под эфирным наркозом. Мозг фиксировали в 10%-ном растворе формалина. После фиксации материал заливали 15%-ным раствором желатина, и блоки от всего противоположного полушария резались на замораживающем микротоме (толщина среза 25 *мк*). Методом Наута-Гигакса в модификации Замбржицкого обрабатывался

каждый шестой срез. Результаты микроскопического исследования наносились на схематические рисунки мозга по атласу [10].

Электрофизиологические исследования проводились на 17 наркотизированных нембуталом половозрелых кошках. После фиксации животного в стереотаксическом станке производилась двусторонняя энуклеация, удалялись черепные кости и твердая мозговая оболочка над всей поверхностью коры больших полушарий.

Раздражающие электроды (межэлектродное расстояние 0,5—0,7 *мм*) погружались в кору средней части прореальной извилины на глубину 1 *мм* от поверхности для регистрации ТКО в противоположной коре.

Для изучения ВАО кошкам предварительно парасагиттально перерезали МТ с целью дегенерации каллозальных окончаний в противоположном полушарии. По истечении 5—7 дней становилась возможной регистрация с прореальной извилины ВАО, возникающих в коре интактного полушария в ответ на стимуляцию разных частей МТ. В этом случае использовался атлас Джаспера и Аймоне-Марсана.

Раздражение коры и МТ производилось прямоугольными стимулами (длительностью 0,1 *мс*), подаваемыми от ЭСУ-2.

Биопотенциалы с поверхности коры отводились монополярно серебряными пуговчатыми электродами и после предварительного усиления через УБП-02 регистрировались на экране катодного осциллографа С1-19А.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологические исследования. Операция проведена на 15 кошках: из них чистое повреждение средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины получено на 5 кошках, у 2 кошек отмечалось слабое кровоизлияние в белом веществе. Учитывая однородность распределения перерожденных волокон в МТ и в коре извилин противоположного полушария в этих двух группах экспериментального материала, нижеприведенное описание микроскопических препаратов относится ко всем 7 случаям.

Рис. 1. Перерождение каллозальных волокон в спленциальной части МТ при повреждении средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины

Место повреждения в правом полушарии отмечается в дорсальной части прореальной извилины и занимает площадь диаметром около 2 *мм*. Прилежащие к прореальной извилине обонятельная луковица и соседние извилины интактные — без деффектов.

Микроскопическое изучение фронтальных срезов всех уровней противоположного полушария выявило, что переход перерожденных волокон, исходящих от поврежденного участка прореальной извилины на противоположную сторону, происходит по всему протяжению МТ (рис. 1), однако наибольшее количество фрагментированных волокон отмечается в колене и валике МТ. Фрагменты перерожденных волокон в МТ рассеяны по всему его сечению. Привлекает внимание то, что в колене и в клюве МТ волокна в основном тонкого калибра, тогда как в остальных частях они средней толщины. Пройдя мозолистое сияние, фрагментированные волокна в большом количестве пучками переходят в лучистый венец, откуда распространяются на белое вещество извилин как медиальной, так и дорсолатеральной стороны.

Как показало микроскопическое исследование препаратов всех уровней противоположного полушария, дегенерация волокон, доходящая до 6 слоя коры, отмечается в белом веществе извилин медиальной поверхности. Ис-

ключение составляют прореальная и прямая извилины (поля 8, 12), в которых фрагментация волокон просматривается до верхних слоев коры, и фронтальная извилина (поля 6, 32), где перерожденные волокна находятся в 6 и 5 слоях.

В извилинах дорсолатеральной поверхности полушария дегенерация волокон распространяется на обширные участки коры. Фрагментация волокон, доходящая до 6-го слоя, просматривается на всем протяжении краевой (поля 17, 18), супрасильвиевой (поля 5, 7, 20, 21), задней эктосильвиевой (поля 21, каудальная половина 20 и 22-го), задней крестовидной (поле 4) извилин. Дегенерация волокон, занимающая нижние слои коры, отмечается в более локальных участках этих же извилин (нижний кончик 17-го, задний участок 18-го, 1-го и задняя половина 53-го полей краевой извилины; в передней половине 2-го, в задней части 22-го полей эктосильвиевой извилины; в средней части 52-го поля передней сильвиевой извилины). Перерожденные волокна, проникающие в малом количестве в средние слои коры, просматриваются в еще более ограниченных участках коры, а именно: в переднем крае 17-го и передней половине 53-го полей краевой извилины; в передней трети 7-го, в средней части 5-го и в заднем участке 3-го полей супрасильвиевой извилины; в средней части 50-го и 2-го полей передней эктосильвиевой извилины; в нижней части 3-го и 4-го полей коронарной извилины; в 6-ом поле передней крестовидной и в 8-ом поле прореальной извилины.

При подытоживании результатов микроскопического изучения препаратов, становится очевидным, что прореальная извилина (дорсолатеральный участок) имеет как хорошо выраженные гомотопические связи, так и обширные, хотя и не густые, гетеротопические проекции на кору извилин противоположной стороны.

От прореальной извилины комиссуральные волокна переходят в противоположное полушарие на всем протяжении МТ, но самое большое количество их проходит в колене МТ. Отсутствие в литературе сведений о таком обширном протяжении места перехода комиссуральных волокон в МТ, а также их окончаний в обширных областях коры противоположного полушария, можно объяснить лишь тем, что, видимо, не были изучены передние и каудальные сегменты контралатерального полушария (в работах нет указаний на счет объема исследуемого материала). Заканчиваются эти корковые комиссуральные волокна прореальной извилины в моторной, соматосенсорной, ассоциативной, зрительной и слуховой областях коры противоположного полушария.

Электрофизиологические исследования. При электрической стимуляции средней части прореальной извилины ТКО возникали на обширных полях коры противоположного полушария. Высокоамплитудные ответы (250 *мкВ* и более) регистрировались в симметричных участках одноименной извилины, тогда как в верхних и нижних частях данной извилины регистрировались ответы более низкой амплитуды.

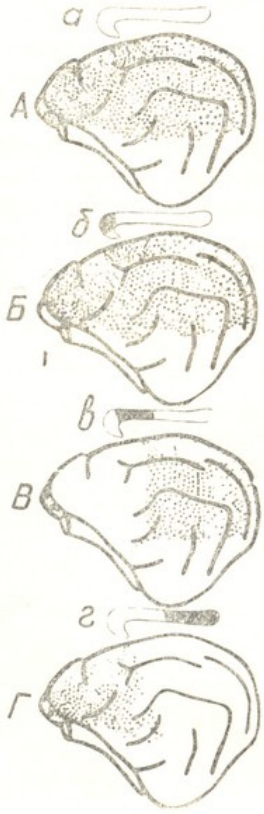


Рис. 2. Распределение ТКО в коре противоположного полушария головного мозга при электрическом раздражении средней части прореальной извилины в норме (А) и после перерезки различных (б, в, г) участков МТ (Б, В, Г)

Низкоамплитудные ТКО регистрировались с крестовидной, латеральной и супрасильвиевой извилин, в передних и средних частях эктосильвиевой извилины. Для уточнения нервных путей, принимающих участие в проис-

хождении низкоамплитудных гетеротопических ТКО, регистрируемых в разных полях коры, делались локальные перерезки разных участков МТ.

Опыты показали, что ТКО (рис. 2, Б), отводимые из прореальной и передней части крестовидной извилин в ответ на стимуляцию средней части прореальной извилины, исчезали (три кошки) в результате рассечения колена МТ (рис. 2, Б, б). При этом ТКО в других участках коры оставались без изменения. На других препаратах (две кошки) при рассечении задней части колена и передней половины тела МТ (рис. 2, В) ТКО полностью исчезали во всей крестовидной извилине, в передних частях латеральной, супра- и эктосильвиевой извилин (рис. 2, В). При рассечении задней половины тела и валика МТ (рис. 2, г) ответы исчезали (три кошки) в средних и задних частях латеральной и супрасильвиевой (рис. 2, Г) извилин.

Парная стимуляция средней части прореальной извилины вызывает возникновение двух, следующих один за другим ответов как в симметричном участке (рис. 3, А), так и в средней части супрасильвиевой извилины (рис. 3, Б). Как видно на рис. 3, А-а, при межстимульном интервале 35 *мс* второй ТКО, регистрируемый из симметричной точки прореальной извилины, увеличен на 105% начальной величины. Облегчение амплитуды тестирующего ответа наблюдается и при более длительных интервалах (рис. 3, А, б-е), а при межстимульном интервале 150 *мс* (рис. 3, А-ж) его амплитуда спадает и достигает фонового уровня при интервале 270 *мс* (рис. 3, А-з). Одновременно, вместе с вышеописанными гомотопическими ТКО, регистрировались и гетеротопические ТКО из средней части супрасильвиевой извилины. Однако, как показано на рис. 3, Б, а-з, при тех же межстимульных интервалах не наблюдалось изменение тест-ТКО.

Аналогичные данные были получены на 9 кошках при отведении ТКО как из гомо- (рис. 4), так и из обширных гетеротопических полей.

Опираясь на наши морфологические и электрофизиологические исследования, показывающие, что волокна, берущие начало из средней части прере-

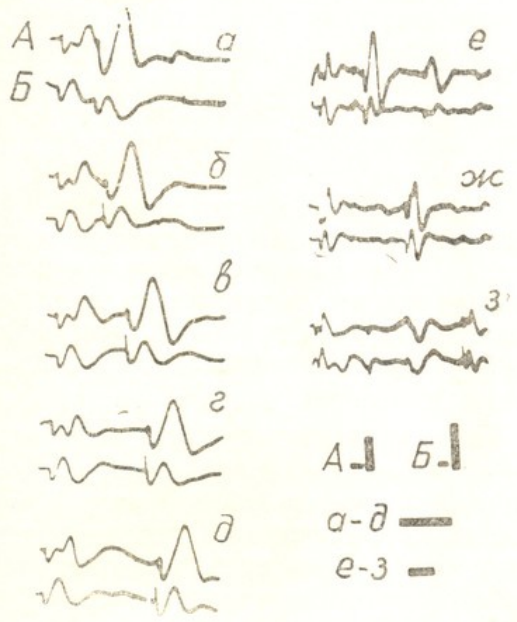


Рис. 3. ТКО коры, регистрируемые из симметричного участка (А) и средней части супрасильвиевой извилины противоположного полушария (Б) с разными межстимульными интервалами, при парной стимуляции средней части дорсолатеральной поверхности прореальной извилины

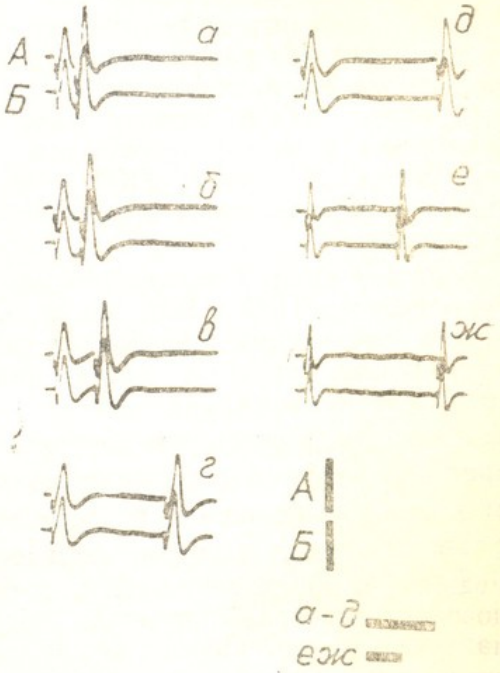


Рис. 4. ВАО коры, регистрируемые из средней (А) и верхней (Б) частей дорсолатеральной поверхности прореальной извилины, при парной стимуляции с разными межстимульными интервалами передней части колена МТ. Калибровка: 500 *мкВ*, 100 *мс*

альной извилины, проходят по всей длине МТ, можно предположить, что разноамплитудные ВАО из прореальной извилины можно регистрировать, раздражая любой участок МТ. При регистрации ВАО от каллозальных нейронов, волокна которых связывают симметричные участки прореальных извилин, раздражающие электроды должны активировать передний полюс МТ, а для регистрации ВАО от гетеротопических каллозальных волокон необходимо стимулировать остальные участки МТ.

При парной стимуляции передней части колена МТ облегчение тестируемых ответов как в средних, так и в верхних частях прореальной извилины регистрировалось на 8 кошках, во всех случаях тестируемые ответы облегчались от 40 до 85%, при этом время облегчения колебалось от 30 до 350 *мс*.

Для регистрации с тех же участков коры ВАО гетеротопическими каллозальными волокнами (использовались те же животные) раздражающие электроды внедрялись и в другие участки МТ (Fr—7 и Fr-14). Опыты показали, что вторые низкоамплитудные антидромные ответы не меняются при разных межстимульных интервалах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как морфологическими, так и электрофизиологическими опытами наглядно показано, что связи средней части прореальной извилины со всеми исследованными областями коры противоположного полушария являются прямыми. На расположение каллозальных волокон, обеспечивающих регистрацию ТКО в данных участках, указывают опыты с рассечением разных частей МТ, когда ТКО исчезали только в определенных извилинах или их частях.

В наших опытах увеличение амплитуды второго ТКО и ВАО можно объяснить следующим образом: в литературе известен факт постактивационной потенциации синаптического проведения, когда повторное возбуждение пресинаптического окончания вызывает выделение большого, по сравнению с первым возбуждением, количества медиатора, обусловливающего возникновение высокоамплитудного постсинаптического потенциала. Очевидно, в симметричных участках средней части прореальной извилины располагаются разные окончания группы каллозальных нейронов, которые при повторном возбуждении усиливают выделение медиатора в обоих полушариях и этим самым однозначно влияют на биоэлектрическую активность коры.

Отмечалось, что отведение ТКО производили также из несимметричных участков контралатеральной коры (сигмовидной, латеральной и супрасильвиевой извилин), где исследовалось также изменение вторых ТКО при парной стимуляции прореальной извилины. Опыты показали, что вторые гетеротопические ТКО не изменяются по форме и амплитуде при разных межстимульных интервалах.

С другой стороны, стабильность низкоамплитудных тест-ВАО была зарегистрирована из средней части прореальной извилины, раздражая гетеротопические каллозальные волокна, проходящие МТ на уровне Fr-14 и Fr-7.

По-видимому, каллозальный нейрон, возвратные коллатерали которого располагаются в средней части прореальной извилины, и терминалы в разных полях контралатеральной коры действуют также однозначно, т. е. не вызывают изменений вторых ответов.

Постактивационное облегчение является общим свойством, характеризующим и другие нейроны каллозальной системы. Однако этот процесс, видимо, менее характерен для окончаний гетеротопических каллозальных нейронов или же можно допустить, что при наличии постактивационной потенциации включаются тормозные механизмы, которые перекрывают облегчающий эффект.

Такое предположение можно высказать как в отношении возвратных коллатералей каллозальных нейронов, тело которых расположено в средней части прореальной извилины, так и их терминалей, которые расположены в разных несимметричных полях контралатерального полушария.

По принципу Дейла, все отростки одной клетки выделяют один и тот же медиатор, который, согласно тезису Эклса, действуют однозначно в лю-

бой точке нервной системы (цит. по Ройол). Наши результаты хорошо согласуются с этими положениями.

По-видимому, одинаковая активность симметричных центров прореальных извилин во многом зависит от способности каллозальных нейронов оказывать одинаковое влияние на популяции нейронов коры как контра,- так и ипсилатерального полушария.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазашвили И. М. Значение префронтальной коры больших полушарий головного мозга в механизмах памяти, Тбилиси, «Мецниереба», 1974.
2. Мосидзе В. М., Рижинашвили Р. С., Тотибадзе Н. К. Расщепленный мозг, Тбилиси, «Мецниереба», 1972.
3. Райол Р. В. В кн.: Физиология и фармакология синаптической передачи, Л., «Наука», 1973, 177—207.
4. Dadel J., Kuifler S. N. J. Physiol., 155, 543—562, 1961.
5. Del Castillo J., Kats B. J. Physiol., 124, 5, 586—604, 1954.
6. Ebner F. FG., Myers R. E. J. Comp. Neurol., 124, 3, 353—366, 1965.
7. Jasper H. H., Ajmone-Marsan G. Stereotaxic atlas of diencephalon of cat. Ottawa, National Research Council of Canada, 1954.
8. Luttenberg G., Marsala G J. Morphol., 11, 166—176, 1963.
9. Reinozo-Suarez A. Topografisches Hirnatles der Katze bur experimental physiologische Untersuchungen, Darmstadt, 1961..
10. Rinvik E. Exp.Brain Res., 5, 129—152, 1968.
11. Voneida T. G., Trevarthen C. R. Brain Res., 12, 2, 384—395, 1969.

პრორეალური ხვეულების კალოზური კავშირები და კალოზური პასუხები

ნ. თოთიბაძე, ზ. სამადაშვილი, ნ. მოსიძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

კატებზე ჩატარებული მორფოლოგიური კვლევის შედეგად ნაჩვენებია, რომ პრორეალური ხვეულის დორსოლატერალური ზედაპირის შუა ნაწილის დაზიანებისას გადაგვარებული ბოჭკოები (რომლებიც მიემართებიან საწინააღმდეგო ჰემისფეროს ქერქში) აღინიშნებიან კორძიანი სხეულის მთელ სიგრძეზე, თუმცა ყველაზე დიდი რაოდენობა ფრაგმენტული ბოჭკოების ჩანს კორძიანი სხეულის წინა ნაწილში (მუხლში). პრორეალური ხვეულის ქერქიდან გამომავალი კალოზალური ბოჭკოები მთავრდებიან საწინააღმდეგო ჰემისფეროს პრორეალურ ხვეულში (დიდი რაოდენობით), მოტორულ, სომატოსენსორულ, მხედველობის და სმენის ველებში. ასეთი კავშირების არსებობა დადასტურდა ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევებით. გარდა ამისა, აღინიშნება პრორეალური ხვეულიდან რეგისტრირებული მატესტირებელი ტრანსკალოზური პასუხების 50—13%-ით გაადვილება საწინააღმდეგო ჰემისფეროს სიმეტრიული ქერქის წყვილ ელექტრულ გაღიზიანებაზე. გაადვილება შეინიშნება 20—300 მს სტიმულთაშორის ინტერვალებში. კორძიანი სხეულის მუხლის წყვილი გაღიზიანების დროს (28—360 მს ინტერვალით) პრორეალური ხვეულიდან აღრიცხული ანტიდრომული პასუხები 40—85%-ით იზრდებიან. ჰეტეროტოპულ უბნებში რეგისტრირებული მატესტირებელი ტრანსკალოზური პასუხები და პრორეალური ხვეულიდან რეგისტრირებული გამოწვეული ანტიდრომული პასუხები კორძიან სხეულში გამავალი ჰეტეროტოპული ბოჭკოების გაღიზიანების შედეგად გაადვილებას თითქმის არ განიცდიან.

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

CALLOSAL CONNECTIONS AND CALLOSAL RESPONSES OF PROREAL GYRI

N. TOTIBADZE, Z. SAMADASHVILI, N. MOSIDZE

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

Summary

It was shown that after the lessions of dorsolateral surface proreal gyrus degenerated fibres were identified in the whole extent of corpus callosum; most of them were found in the rostrum and in splenium either.

These fibres terminate in proreal, motor, somatosensory, visual and auditory cortical areas of contralateral hemisphere.

Direct callosal connections of proreal gyrus with a wide extent of cortex of contralateral hemisphere were observed during electrophysiological studies as well.

The interaction of antidromic and transcallosal cortical responses elicited by double stimulation of proreal gyrus and different parts of corpus callosum was revealed.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

УДК 577.21:577.15 БИОХИМИЯ

СУБКЛЕТОЧНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ADP-РИБОЗА ТРАНСФЕРАЗНОЙ И ДНК-ТОПОИЗОМЕРНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Т. М. Заалишвили, К. М. Колхидашвили, Д. О. Маргиани, Д. Ш. Сабелашвили

Институт молекулярной биологии и биологической физики АН Грузии, Тбилиси

Поступила в редакцию 15.04.91

Изучено субцитоплазматическое распределение ADP-рибоза трансферазной активности и субъядерное распределение ДНК-топоизомеразной активности головного мозга крыс. Показано, что ADP-рибоза трансферазная активность ассоциирована с митохондриальной, микросомальной и цитозольной фракциями. Самой высокой ADP-рибоза трансферазной активностью характеризуется цитозольная фракция, а самой низкой ферментативной активностью микросомальная фракция. Установлено, что активность ДНК-топоизомеразы I локализована вне ядерного матрикса клеток мозга, тогда как активность ДНК-топоизомеразы II ассоциирована как с матриксной, так и с внематриксной областью ядра.

В эукариотических клетках ковалентная посттрансляционная модификация белков, ADP-рибозилирование, катализируется ADP-рибоза трансферазой. Субстратом ADP-рибоза трансферазы является NAD, который фермент превращает в $(\text{ADP-рибозу})_n$ с одновременным ADP-рибозилированием белков [5, 6, 7]. Другой интенсивно изучаемый в настоящее время фермент — ДНК-топоизомераза — осуществляет переходы между различными топологическими формами ДНК. Топологическая изомеризация происходит через одноцепочные (топоизомераза I) или двухцепочные (топоизомераза II) разрывы ДНК. ДНК-топоизомераза I для проявления активности не требует двухвалентных катионов и ATP, тогда как ДНК-топоизомеразе II, наоборот, необходимо их присутствие [8].

Несмотря на накопленные в литературе многочисленные данные, биологические функции ADP-рибоза трансферазы и ДНК-топоизомеразы до конца не определены. Установление локализации этих ферментов в клетке, несомненно, окажет определенное влияние в разъяснении их функций.

Цель настоящей работы — изучение субцитоплазматического распределения ADP-рибоза трансферазной активности, а также изучение субъядерного распределения ДНК-топоизомеразных активностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использовали белых крыс массой ~150 *г*. Субклеточные фракции из головного мозга выделяли на основе методик, описанных в работах [9, 10]. Ткань измельчали и гомогенизировали в десятикратном объеме буферного раствора, содержащего 10 *мМ* трис-HCl, pH 7,4, 0,32 *М* сахарозы. Гомогенат фильтровали через 6 слоев марли и для осаждения ядер центрифугировали при 3000 *g* в течение 10 *мин*. Митохондриальную

фракцию получали центрифугированием супернатанта при 12000 *g* в течение 30 *мин*. Центрифугированием постмитохондриального супернатанта при 110000 *g* в течение 1 *ч* получали микросомальную фракцию (осадок) и цитозольную фракцию (супернатант). Митохондриальную фракцию обрабатывали ультразвуком и дигитонином [11].

ADP-рибоза трансферазную активность в выделенных субклеточных фракциях определяли включением меченного в адениновой части NAD в кислотонерастворимый материал [1]. Субклеточные фракции (0,3—0,4 *мг* белка) инкубировали при 37°C в течение 1 *ч* в среде объемом 0,4 *мл*, содержащей 50 *мМ* трис-HCl, pH 7,5, 10 *мМ* $MgCl_2$, 1 *мМ* β-меркаптоэтанола и 0,11 *мМ* ^{14}C-NAD (400000 *имп/мин* на *нмоль*).

Очищенные ядра головного мозга получали по стандартной методике [1].

Фракции негистоновых белков из очищенных ядер экстрагировали, суспендируя ядра (7,5 *мг* ДНК/*мл*) в буферном растворе, содержащем 20 *мМ* трис-HCl, pH 7,5, 0,3 M NaCl, 50 *мкг/мл* бычьего сывороточного альбумина. Суспензию инкубировали при 2°C в течение 25 *мин* и центрифугировали при 8000 *g* в течение 15 *мин*. Анализ в экстрактах ДНК-топоизомеразных активностей проводили по методике, описанной в работе [12].

Белок определяли по модифицированному методу Лоури и др. [13] и по Бредфорду [14], а ДНК — по Дише [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Таблица 1

Субцитоплазматическое распределение ADP-рибоза трансферазной активности головного мозга крыс

Клеточные фракции	Удельная ADP-рибоза трансферазная активность, *ед/мг* белка	Суммарная ADP-рибоза трансферазная активность, единицы
Ядра	—	—
Митохондриальная фракция, содержащая обработанные дигитонином митохондрии, 1 *мг* дигитонина/10 *мг* белка	44,3	4625
Митохондриальная фракция, обработанная ультразвуком, содержащая разрушенные митохондрии	47,5	4959
Микросомальная	30,8	1578
Цитозольная	78,3	7422

За единицу ADP-рибоза трансферазной активности принимали включение 1 *пмоля* ADP-рибозы в кислотонерастворимый материал за 1 *ч* при 37°C

В табл. 1 представлено субцитоплазматическое распределение ADP-рибоза трансферазной активности головного мозга крыс. Видно, что ADP-рибоза трансферазная активность ассоциирована со всеми субцитоплазматическими фракциями. Самой высокой ADP-рибоза трансферазной активностью характеризуется цитозольная фракция, а самой низкой трансферазной активностью — микросомальная фракция. Сравнивая результаты, представленные в табл. 1, с результатами, полученными нами ранее на ядрах клеток головного мозга крыс [1, 3], можно заключить, что в клетках мозга крыс ядра характеризуется значительно высокой

ADP-рибоза трансферазной активностью, чем цитоплазма. Хотя надо заметить, что и с субцитоплазматическими участками мозга ассоциирована заметная ADP-рибоза трансферазная активность.

В табл. 2 представлены эффекты различных ингибиторов на ADP-рибоза трансферазные активности цитоплазмы клеток мозга крыс. Видно, что никотинамид и тимидин только частично ингибируют ADP-рибоза трансферазные активности цитоплазмы клеток мозга, тогда как ядерная ADP-рибоза трансферазная активность этими веществами в аналогичных концентрациях полностью подавляется [3, 15]. Никотинамид в концентрации 10 *мМ* ингибирует митохондриальную, микросомальную и цитозольную ADP-рибоза трансферазные активности на 36—42, 44 и 51% соответственно. Сходная картина наблюдается и в случае тимидина (5 *мМ*).

Таблица 2

Влияние никотинамида, тимидина, ADP-рибозы и ДНК тимуса теленка на удельные ADP-рибоза трансферазные активности цитоплазмы клеток мозга крыс

Среда	Митохондрии, обработанные дигитонином	Митохондрии, разрушенные ультразвуком	Микросомы	Цитозоль
Контроль	44.3	47,5	30,8	78,3
Никотинамид:				
5 *мМ*	30,6	34,2	22,1	47,5
10 *мМ*	25,7	30,4	17,2	38,4
Тимидин:				
5 *мМ*	26,1	29,4	17,6	38,9
ADP-рибоза:				
1 *мМ*	39,0	42,3	—	—
2 *мМ*	19,9	19,6	10,8	21,1
ДНК тимуса теленка				
50 *мкг/мл*	—	—	32,5	81,1
105 *мкг/мл*	—	—	34,3	84,8

Основываясь на том, что никотинамид в концентрации 10 *мМ* полностью подавляет NAD гликогидролазные активности субцитоплазматических фракций (данные не представлены), неферментативное ADP-рибозилирование белков через NAD гликогидролазную активность в нашем случае можно исключить.

ДНК-тимуса теленка практически не влияет на ADP-рибоза трансферазные активности микросомальной и цитозольной фракции (табл. 2), тогда как ферментативная активность микросомальной фракции семенников крыс [16] и клеток Hela [17] в присутствии ДНК заметно стимулируются. Известно, что ядерная ADP-рибоза трансфераза (поли-(ADP-рибоза) полимераза) активируется в присутствии ДНК. Поэтому обнаруженные нами в цитоплазме клеток мозга ADP-рибоза трансферазные активности не являются ядерного происхождения, т. е. можно исключить высвобождение ADP-рибоза трансферазы из ядер мозга при гомогенизации ткани.

Другой вопрос, представляемый в данной работе, как уже отмечалось, касается субъядерного распределения ДНК-топоизомеразной активности, а именно, распределения ферментативной активности между ядерным матриксом, являющимся цитоскелетом ядра, и остальной частью ядра. В литературе имеются данные о присутствии ДНК-топоизомеразы II вне ядерного матрикса мозга [12]. Однако они неоднозначны, так как ДНК-топоизомераза II экстрагировалась буферным раствором, содержащим 0,3 М NaCl и высокую концентрацию β-меркаптоэтанола. Общеизвестно, что вещества, содержащие сульфгидрильные группы, могут оказывать заметное влияние на белковый состав ядерного матрикса [4]. С другой стороны, нами ранее было показано ассоциирование ДНК-топо-

80199

საქართველოს ეროვნული

изомеразы II с ядерным матриксом мозга [1]. Поэтому нельзя исключить эффект β-меркаптоэтанола на элиминацию топоизомеразы из матрикса. Для проверки этого предположения экстракцию негистиновой белковой фракции из ядер мозга проводили в среде в присутствии и в отсутствии 40 *мМ* β-меркаптоэтанола и в экстрактах определяли ДНК-топоизомеразную активность (см. Методы исследования).

Таблица 3

Влияние β-меркаптоэтанола на экстракцию топоизомераз из ядер клеток головного мозга крыс

Среда	Топоизомеразная активность, *ед/мкг* ДНК ядер	
	топо I	топо II
Контроль	1,14	8,33
β-меркаптоэтанол: 40 *мМ*	1,18	8,65

За единицу ДНК-топоизомеразной активности принимали активность, которая релаксирует 50% ДНК в стандартных условиях [12].

Как видно из табл. 3, β-меркаптоэтанол не оказывает никакого влияния на экстракцию из ядер как ДНК-топоизомеразы I, так и ДНК-топоизомеразы II. Надо отметить, что классический ингибитор активности ДНК-топоизомеразы II новобиоцин (2 *мг/мл*) подавлял на 70—80% влияние ядерных экстрактов на плазмидную ДНК. Та часть активности, которая новобиоцином не ингибировалась, не принималась за активность ДНК-топоизомеразы II. Еще одним доказательством присутствия в экстрактах ядер мозга ДНК-топоизомеразы II является ингибирование активности экстрактов в отсутствии АТР. В этом случае влияние экстрактов на плазмидную ДНК подавлялось с такой же интенсивностью, что и в присутствии новобиоцина.

Поскольку нами ранее было установлено как ассоциирование ДНК-топоизомеразы II с ядерным матриксом мозга, так и отсутствие ДНК-топоизомеразы I в матриксе [3], можно заключить, что ДНК-топоизомераза I локализована в основном вне ядерного матрикса клеток, тогда как ДНК-топоизомераза II ассоциирована как с матриксной, так и с внематриксной областью ядра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заалишвили Т. М., Джапаридзе Н. Ш., Мичилашвили Р. Д., Анчабадзе В. Л., Биохимия, **54**, 4, 537—541, 1989.
2. Георгиев Г.П. В кн.: Химия и биохимия нуклеиновых кислот, «Медицина», М., 1968.
3. Заалишвили Т. М., Колхидашвили К. М., Маргиани Д. О., Мичилашвили Р. Д. Биохимия, 931—935, **53**, 6, 1988.
4. Збарский И. Б. В кн.: Организация клеточного ядра, «Медицина», М., 1988.
5. Schweiger M., Auer B. Burtscher H. J., Hirsch-Kauffmann M., Klocker H., Schneider R. Biol. Chem., **367**, 12, 1185—1195, 1986.
6. Gaal J. C., Pearson C. K. Biochem. J., **230**, 1, 1—18, 1985.
7. Mandel P., Okazaki H., Niedergang C. Prog. Nuclei c Acid Res. Mol., Biol., **27**, 1—51, 1982.
8. Wang J. C. Biochim. Biophys. Acta., **909**, 1, 1—9, 1987.
9. Johnson D. E., Sellinger O. Z. J. Neurochem., 18, 8, 1445—1460, 1971.
10. Hamberger A., Blomstrand C., Yanagihara T. J. Neurochem., **18**, 8, 1469—1478, 1971.
11. Schaitman C., Greenawalt J. W. J. Cell Biol., **38**, 1, 158—175, 1968.
12. Tsutsui K., Sakurai H., Shohmari T., Oda T. Biochem. Biophys. Res. Commun., 138, 3, 1116—1122, 1986.
13. Markwell M. K., Haas S. M., Bieber L. L., Tolbert N. E. Anal. Biochem., **87**, 1, 206—210, 1978.
14. Bradford M. M. Anal. Biochem., **72**, 1, 248—254, 1976.
15. Niedergang C., Okazaki H., Mandel P. Eur. J. Biochem., **102**, 1, 43—57, 1979.
16. Concha I. I., Concha M. J., Figueroa J., Burzio L. In: ADP-ribosylation of proteins (ed. by Althaus F. R. Hilz H. Shall S.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg, 140—147, 1985.
17. Roberts J. H., Stark P. Giri C., Smulson M. Arch. Biochem., Biophys, **171**, 3, 305—315, 1975.

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ADP-რიბოზა ტრანსფერაზული და დნმ-ტოპოიზომერაზული აქტიობების სუბუჯრედული განაწილება ვირთაგვას თავის ტვინში

თ. ზაალიშვილი, ქ. კოლხიდაშვილი, დ. მარგიანი, დ. საბელაშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მოლეკულური ბიოლოგიისა და ბიოლოგიური ფიზიკის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილია ADP-რიბოზა ტრანსფერაზული აქტიობის სუბციტოპლაზმური და დნმ-ტოპოიზომერაზული აქტიობის სუბბირთვული განაწილება ვირთაგვას თავის ტვინში. ნაჩვენებია, რომ ADP-რიბოზა ტრანსფერაზული აქტიობა ასოცირებულია მიტოქონდრიალურ, მიკროსომულ და ციტოზოლურ ფრაქციებთან.

ყველაზე მაღალი ADP-რიბოზა ტრანსფერაზული აქტიობით ხასიათდება ციტოზოლური ფრაქცია, ხოლო ყველაზე დაბალი აქტიობით მიკროსომული ფრაქცია. დადგენილია, რომ დნმ-ტოპოიზომერაზა I-ის აქტიობა ასოცირებულია ტვინის უჯრედების ბირთვების არამატრიქსულ უბნებთან, მაშინ, როდესაც დნმ-ტოპოიზომერაზა II-ის აქტიობა ასოცირებულია როგორც ბირთვის მატრიქსულ, ასევე არამატრიქსულ უბნებთან.

SUBCELLULAR DISTRIBUTION OF ADP-RIBOSYL TRANSFERASE AND DNA-TOPOISOMERASE ACTIVITIES OF RAT BRAIN

T. ZAALISHVILI, K. KOLKHIDASHVILI, D. MARGIANI, D. SABELASHVILI

Institute of Molecular Biology and Biological Physics,
Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

S u m m a r y

Subcytoplasmic distribution of ADP-ribosyl transferase and subnuclear distribution of DNA-topoisomerase activities of rat brain were studied. Association of ADP-ribosyl transferase activities with mitochondrial, microsomal and cytosolic fractions were shown. Cytosolfraction contains higher ADP-ribosyl transferase activity, while microsomal fraction contains lower activity. It was demonstrated that the DNA-topoisomerase I activity is localized outside the nuclear matrix whereas DNA-topoisomerase II activity is associated with both matrix and nonmatrix regions of brain cell nuclei.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

უაკ 577.1:591.558—612.015/127

გულის კუნთის მემბრანული პრეპარატების მიღების სწრაფი მეთოდი

ნ. ჭარსანოვი, დ. ჯაგაროვი, ნ. ვარაზანაშვილი

საქართველოს რესპუბლიკის ჯანდაცვის და სოციუზრუნველყოფის სამინისტროს რესპუბლიკური სამეცნიერო-კვლევითი სამედიცინო ბიოფიზიკის ცენტრი, თბილისი

შემოსულია რედაქციაში 10.11.90

შემუშავდა გულის კუნთის მემბრანული პრეპარატების მიღების სწრაფი მეთოდი, რომლის საშუალებითაც მიიღება ცილოვან ნივთიერებათა შემადგენლობით და მარკერული ფერმენტების აქტიობით განსხვავებული ოთხი სხვადასხვა ფრაქცია.

გულის კუნთის მემბრანული პრეპარატების მისაღებად გამოყენებული იყო საქაროზის საფეხურებრივი გრადიენტი დაბალი იონური ძალის პირობებში, რის შედეგადაც მიღებული ყველაზე მძიმე მეოთხე ფრაქცია წარმოდგენილი იყო ტერმინალური ცისტერნებით, მესამე ფრაქცია — ძირითადად ტრიადებით, მაშინ როდესაც მეორე ფრაქცია შეიცავდა სიგრძივ ვეზიკულებს (L-ტუბულებს), ხოლო ყველაზე მსუბუქი პირველი ფრაქცია — სარკოლემას და განივ ვეზიკულებს (T-ტუბულები).

არსებობს მემბრანების გამოყოფის სხვადასხვა მეთოდი [2], ყველა მათგანი შრომატევადია და ითვალისწინებს მემბრანებთან მიმდებარე ციტოჩონჩხის კორტიკალური შრისგან განთავისუფლების სტადიას. ამ ბოლო წლებში გაირკვა [9, 12], რომ მემბრანების კავშირს ციტოჩონჩხთან აქვს გადამწყვეტი მნიშვნელობა უჯრედის ცხოველმყოფელობისათვის. ამასთან დაკავშირებით ჩვენს წინაშე იდგა ამოცანა, მიგვეღო კარდიომიოციტიდან ისეთი მემბრანული პრეპარატები, რომელთაც შენარჩუნებული ექნებოდათ ციტოჩონჩხის კორტიკალური შრე. ამ მეთოდის თავისებურებებს წარმოადგენს ის, რომ ქსოვილის დაყოფას ვახდენდით მაღალი სიბლანტის და ოსმოსური წნევის პირობებში, რაც შექმნილი იყო 48%-იანი საქაროზით დაბალი იონური ძალის პირობებში. მემბრანების ფლოტაცია ჰომოგენატიდან ხდებოდა საქაროზის საფეხურებრივი გრადიენტის გავლით.

მასალა და მეთოდები

მეთოდი დამუშავებულ იქნა მამრი ვირთაგვების და ძაღლების გულების გამოყენებით. გულის კუნთიდან ვიღებდით 1,2 გ წონაკს, ვრეცხავდით ცივ 0,9% NaCl-ის 3% ნატრიუმის ციტრატის ხსნარში, შემდეგ სწრაფად ვაქუცმაცებდით წინასწარ გაციებულ პეტრის ფინჯანზე და გადაგვქონდა შოტის ფილტრზე, სადაც ვრეცხავდით ჯერ 1 მმოლი ედტა-თი, ხოლო შემდეგ 20% საქაროზით, ორივე ხსნარი მომზადებული იყო 5 მმოლი ჰისტიდინის ბუფერზე (pH 7,6). წონაკს ვაშრობდით ფილტრის ქაღალდით და ვახდენდით მის ჰომოგენიზაციას ტეფლონის დგუშიან პოტერის მინის ჰომოგენიზატორში 12 მლ 43%-იანი საქაროზის ხსნარში. ხსნარი შეიცავდა ასევე 1 მმოლი ედტა-ს, 5 მმოლ ჰისტიდინს (2000 ბრ/წმ

სიჩქარით 2 წთ). წინასწარ ფორმირებულ საქაროზის საფეხურებრივი გრადიენტის შრეების ქვეშ 42,7%-იანი საქაროზა (6 მლ), 39,6%-იანი (6 მლ), 25,3%-იანი (6 მლ) და 42%-იანი (4 მლ), 20 მლ-იანი შპრიცით, რომელსაც ჩამოცმული ჰქონდა პოლიეთილის მილი (დიამეტრი 4 მმ), ჰომოგენატი ფრთხილად ჩაგვქონდა საცენტრიფუგო სინჯარის ფსკერზე (გადასახსნელი როტორი SW-28, ბეკმანი). ცენტრიფუგირება ხდებოდა 150 წთ 170000 g —4°—6°C პირობებში. ცენტრიფუგირების შემდეგ მემბრანული პრეპარატები თავმოყრილნი არიან სინჯარის ზედა შრეში. თითოეულ ფრაქციას ვაგროვებდით ცალ-ცალკე და საქაროზის კონცენტრაციას ვაზავებდით 12—15%-მდე და ვახდენდით მათ ცენტრიფუგირებას 15 წთ 10000g. თითოეულ ფრაქციას ვამუშავებდით ცალ-ცალკე.

ფრაქციების იდენტიფიკაციის მიზნით გამოვიყენეთ ოუაბაინის დაკავშირების, კალციუმის შთანთქმის ტესტები და სხვადასხვა მარკერული ფერმენტების აქტიობა.

ოუაბაინის დაკავშირების ტესტს ვატარებდით ლაუს მიხედვით in vitro.

Ca^{++}-ის შთანთქმის ტესტს ვატარებდით მურექსიდის გამოყენებით (ინდიკატორის როლში) თავისუფალ კალციუმზე ვირტენის მიხედვით [3].

ციტოქრომოქსიდაზას აქტიობას (მიტოქონდრიების მარკერი) ვსაზღვრავდით სილვერის მიხედვით [10].

ატფაზურ აქტიობას ვსაზღვრავდით ჯონის მიხედვით [4], იმ განსხვავებით, რომ გამონთავისუფლებულ პიროფოსფატს ვსაზღვრავდით ნაკრებით „ფოსფორი" (ლახემა, ჩეხოსლოვაკია).

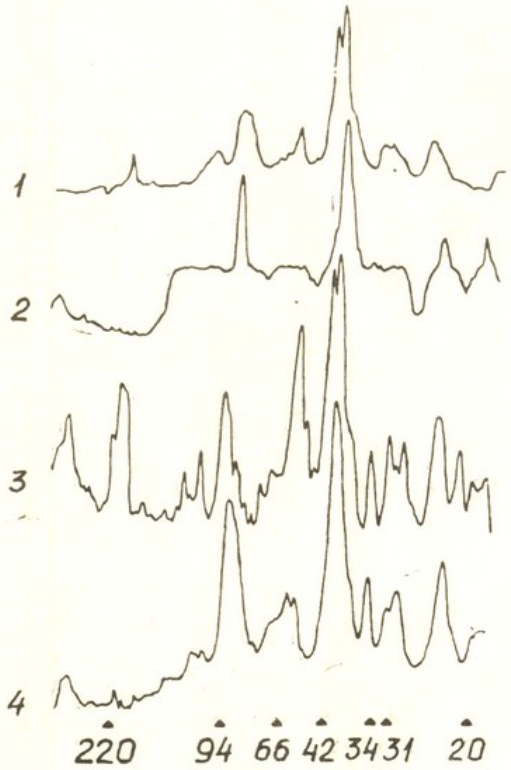
ცილების ფრაქციულ შემადგენლობას ვსაზღვრავდით ელექტროფორეზის მეთოდით, რომელსაც ვატარებდით ლემლის მიხედვით [6] 10%-იან პოლიაკრიდურ გელში Na-ის დოდეცილსულფატის თანაობისას. ცილას ვზომავდით ლოურის მიხედვით [8].

ელექტროფორეგრამების დენსიტომეტრირებას ვახდენდით სინათლის ტალღის 590 ნმ ტალღაზე თვითნაკეთ დენსიტომეტრზე, შედეგებს ვითვლიდით სტატისტიკურად.

შედეგები და მათი მიმოხილვა

საქაროზის საფეხურებრივ გრადიენტში ცენტრიფუგირებისას გულის კუნთიდან მიღებულ იქნა მემბრანული პრეპარატების ოთხი ფრაქცია. მათ დასახასიათებლად დიდი მნიშვნელობა აქვს მათ ბიოლოგიურ სპეციალიზაციას. ერთ ასეთ მახასიათებლად ითვლება ატფაზური აქტიობა. გარდა ამისა, ჩვენს მიერ გამოყენებულია სხვა მარკერები, რომლებიც საშუალებას მოგვცემდა მოგვეხდინა მემბრანების იდენტიფიცირება. შედეგები მოცემულია ცხრ. 1, საიდანაც ჩანს, რომ ცილების ძირითადი ნაწილი თავმოყრილია მესამე ფრაქციაში, რაზეც მოდის მთელი ცილების ნახევარი, და მეოთხეში, სადაც თავმოყრილია მთელი ცილების მეოთხედი, ამასთანავე ცილის საერთო რაოდენობის 20%-მდე მოდის მსუბუქ პირველ და მეორე ფრაქციებზე. პირველ ფრაქციაში თავმოყრილია ოუაბაინ-მგრძნობიარე ატფაზური აქტიობის ნახევარი, რომელიც გამოვლენილი იყო ნატრიუმის დოდეცილსულფატით დამუშავების შემდეგ; იმის გათვალისწინებით, რომ ოუაბაინით ინჰიბირებული Na^+, K^+-ატფაზური აქტიობა ახასიათებს სარკოლემას, შეიძლება ვივარაუდოთ, რომ პირველი ფრაქცია ძირითადად შეადგენს სარკოლემას. თუმცა უნდა აღინიშნოს, რომ ოუაბაინის დაკავშირების შესწავლისას [^3H] ოუაბაინის ნიშანდებული ატომების ნახევარი მოდის მესამე ფრაქციაზე, ხოლო პირველ ფრაქციაზე მოდის ამ ატომების მესამედი. ამასთან დაკავშირებით შეიძლება დავასკვნათ, რომ მესამე ფრაქცია დამატებით შეიცავს ოუაბაინის რეცეპტორებს—Na^+, K^+-ატფაზისგან განსხვავებით. შესაძლოა, რომ მესამე ფრაქციის მიერ ოუაბაინის შეერთების მაღალი უნარი გამოწვეულია სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში ამასწინათ აღმოჩენილი ოუაბაინდამაკავშირებელი ცილის არსებობით [3].

Na^+, K^+-ატფაზისგან განსხვავებით, Ca^{2+}-ით აქტივირებული Ca^{2+}, K^+-ატფაზური აქტიობა მომატებული იყო ძირითადად მესამე და მეოთხე ფრაქციებში, ხოლო მსუბუქ პირველ და მეორე ფრაქციებში 5—10-ჯერ იყო შემცირებული. ფრაქციების მიხედვით ანალოგიურად განაწილდა Ca^{2+}-ის დაკავშირების უნარი, რომელიც ტესტირებული იყო in vitro. ღვრავდით აზიდ-მგრძნობიარე აქტიობით/ ცხრილიდან (ცხრ. 1) ჩანს, რომ ეს აქტიობა მაღალი არ არის. გაჭუჭყიანებლობის დონე არ აღემატება 4—5% მეოთხე ფრაქციაში, სხვა ფრაქციების გაჭუჭყიანების დონე ნაკლებია 4%-ზე. პარალელურად ჩატარებულმა ციტოქრომოქსიდაზურმა აქტიობამ უჩვენა, რომ ეს აქტიობაც დაბალია ყველა ფრაქციაში. ყოველივე ეს



სურ. 1. გულის კუნთის მემბრანული ცილების ელექტროფორეზი 10%-იან პოლიაკრილამიდურ გელში ნატრიუმის დოდეცილსულფატის თანაობისას: 1—პირველი ფრაქცია (12—25,3%-იანი საქაროზის საზღვარი); 2—მეორე ფრაქცია (25,3—39,6%-იანი საქაროზის საზღვარი); 3—მესამე ფრაქცია (39,6—42,7% საქაროზა); 4—მეოთხე ფრაქცია (42,7—44%-იანი საქაროზა); ისრებით ნაჩვენებია მოლეკულური მასის მარკერების განლაგება 220 კდ—ძაღლის გულის კუნთის მიოზინის მძიმე ჯაჭვი; 94 კდ —ბოცვერის გულის კუნთის ფოსფორილაზა a; 66 კდ—ხარის შრატის ალბუმინი; 42 კდ—ძაღლის გულის კუნთის აქტინი; 34 კდ — ხარის პანკრეასის კარბოქსიპეპტიდაზა A; 31 კდ —დნმაზა I ხარის პანკრეასიდან; 20 კდ — ტრიპსინის ინჰიბიტორი სოიადან

მისი აქტიობის 90% მოდიოდა მესამე და მეოთხე ფრაქციაზე, ხოლო დაახლოებით 7% მოდის პირველ და მეორე ფრაქციებზე.

მიღებული პრეპარატების მიტოქონდრიებით გაჭუჭყიანების ხარისხს ვსაზ- მიუთითებს, რომ ჩვენს მიერ მიღებული პრეპარატები სუფთაა.

ელექტროფორეზის მეთოდით გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ გულის კუნთიდან მიღებული პრეპარატები შეიცავენ 10—12 ცალკეულ ცილის ფრაქციას

(სურ. 1). ამ ცილების გარდა შეიძლება გარჩეულ იქნეს 5—9 მინორული ფრაქცია. როდესაც გელზე დაგვაქვს მცირე რაოდენობის ცილა, შეიმჩნევა მხოლოდ 3—4 ფრაქცია. პირველი ცილა არის მოლეკულური მასით 92 კილოდალტონი — კდ (ატფაზა), მეორე ცილა მოლეკულური მასით 55 კდ, რომელიც საკმაო რაოდენობით გვხვდება, მხოლოდ მესამე ფრაქციაში, მესამე ცილა მოლეკულური მასით 42 კდ (იდენტიფიცირებული ელექტროფორეზის მეთოდით და იზოელექტრული წერტილის მიხედვით როგორც აქტინის γ-იზოფორმა) და მეოთხე ცილა მოლეკულური მასით 39,7 კდ (იდენტიფიცირებული იზოელექტროწერტილის მიხედვით pJ 6,1 და 8,3, როგორც კრეატინკინაზას იზოფორმები). 39,7 და 92 კდ ცილების შემცველობა ყველა ფრაქციაში იყო შეფარდებით 2 :1.

ჩვენს მიერ მიღებული პრეპარატები KCl-ის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში მიღებული პრეპარატებისგან განსხვავებით [1, 2, 5] შეიცავენ მნიშვნელოვანი რაოდენობით აქტინს და განსაკუთრებით კრიაზინკინაზას. ამ ცილების არსებობა სარკოპლაზმურ რეტიკულუმში და სარკოლემაში არ წარმოადგენს მიტოქონდრიებით გაჭუჭყიანების შედეგს, რამდენადაც მიტოქონდრიებით გაჭუჭყიანების დონე არ აღემატება 4%-ს ყველა პრეპარატში.

მემბრანული პრეპარატების ცილების შემადგენლობის შედარებისას აღმოჩნდა, რომ მათ შორის არის როგორც მსგავსება, ისე განსხვავება. ცილების შემადგენლობის მიხედვით ერთმანეთს ჰგავდა პირველი და მესამე, მეოთხე და მეორე ფრაქციები.

მეორე და მეოთხე ფრაქციებისგან განსხვავებით პირველი და მესამე ფრაქციები შეიცავენ უფრო ნაკლებ ატფაზას, ასევე 39,7 კდ ცილას (კრეატინკინაზას), სამაგიეროდ 200 კდ ცილას და აქტინს — დიდი რაოდენობით. ეს მსგავსება შემთხვევა არ არის, როგორც ზევით ავღნიშნეთ მეოთხე ფრაქცია, რომელიც წარმოდგენილია (42—45%-იანი საქაროზის საზღვარი) ტერმინალური ცისტერნებით, ყველაზე მძიმე ფრაქციაა. მესამე შეიცავს ძირითადად ტრიადებს (39—42%-იანი), მეორე ფრაქცია — სიგრძივ ვეზიკულებს (39—25%), ხოლო პირველი (25—12%) — განივ ტუბულებს. გარდა ზემოთ აღნიშნული ოთხი ძირითადი ფრაქციისა, მიიღება ასევე მიტოქონდრიები, რომლებიც 42,7%-იანი საქაროზის საზღვრების ქვემოთ არიან შეტივტივებულნი, და კიდევ ნალექი, რომელიც შეიცავს მიოფიბრილებს, ბირთვებს და უჯრედის სხვა ნარჩენებს. ორი უკანასკნელი ფრაქცია ჩვენ ცალ-ცალკე არ შეგვისწავლია.

ცილების შემადგენლობის მხრივ მეორე და მეოთხე ფრაქციების მსგავსება შეიძლება მიუთითებდეს სიგრძივი და ტერმინალური ცისტერნების მემბრანების აგებულების მსგავსებაზე, რაც დაკავშირებულია მათ მსგავს ფუნქციებთან. როგორც მეორე, ისე მეოთხე ფრაქციებში დაბალია აქტინის და 55 კდ მოლეკულური წონის ცილების შემცველობა, მაგრამ მაღალია ატფაზას და 39,7 (კრეატინკინაზა) ცილების შემცველობა.

ამრიგად, შეიძლება გავაკეთოთ დასკვნა, რომ დამუშავებულია კარდიომიოციტის მემბრანების მიღების ახალი მეთოდი დაბალი იონური ძალის და საქაროზის მაღალი კონცენტრაციის პირობებში, რის შედეგადაც მიღებულ იქნა მემბრანული პრეპარატების ოთხი ფრაქცია.

ამ მეთოდის ეტაპებია: 1. ჰომოგენიზაცია საქაროზის კონცენტრირებულ ხსნარში; 2. მემბრანების ფლოტაცია შერჩეულ პრეფორმირებულ საქაროზის გრადიენტში, რაც საშუალებას იძლევა დაჩქარდეს მემბრანების გამოყოფის პროცესი, ამაღლდეს მისი გამოსავალი.

ასევე შესწავლილია მემბრანების შემადგენელი ცილები. ლიტერატურაში არსებული მეთოდებისაგან განსხვავებით, ამ მეთოდის გამოყენებისას ნაკლებად ზიანდება მემბრანების პერიფერიული ნაწილი, რომელიც უკავშირდება ციტოჩონჩხს. ნაჩვენებია შესწავლილი ოთხი ფრაქციის ცილების შემადგენლობის განსხვავება. ასევე აღნიშნულია პირველი და მესამე ფრაქციების, მეორე და მეოთხე ფრაქციების მსგავსება, რაც აიხსნება როგორც შესაბამისი ფრაქციების ფუნქციური იდენტურობა.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ცხრილი 1

ძარკვრული ფერმენტების აქტიობა ღულის კუნთის მემბრანებისათვის, რომლებიც მიღებულ იქნენ საქაროზის გრადიენტში ფლოტაციის მეთოდით

ფრაქცია	საქაროზის სიმკვრივე	საქაროზის კონცენტრაცია (წონითი %)	გამოსავალი ცილის მიხედვით		Na^+, K^+-ატფაზა ოუაბაინ მგრძნობიარე, %	[^{3}H]-ოუ-აბაინის დაკავშირება, %	Ca^{2+}—K^+-ატფაზა კალციუმ-მგრძნობიარე, %	$^{45}Ca^{2+}$ დაკავშირების აქტიობა, %	აზიდ-მგრძნობიარე ატფაზა, მკ მოლი P/სთ მკ ცილაზე	ციტოქრომ ოქსიდაზა, % მიტოქონდრიის პრეპარატების აქტიობიდან
			მკგ/გ ქსოვილის ნედლ მასა-ლაზე	%						
1	1,10 — 1.05	25 — 12	170	9,4	57,8	27,9	2,8	4,3	0,3 ± 4,1	2,92
2	1,16 — 1,10	39 — 25	130	7.2	5,9	5,6	6,1	2,6	0,4 ± 2,0	1,04
3	1,18 — 1,16	42 — 39	1005	55,6	26,7	59,7	47,3	39,6	2,2 ± 3,8	5,3
4	1,19 — 1,18	45 — 42	503	27,8	9,6	6,8	43,3	58,5	6,2 ± 5,1	2,7

1. Alderson B. H., Jeher J. J. Biochim. Biophys. Acta, 900, 209—211, 1987.
2. Chamberlain B. K., Levitsky D. D., Fleischer S. J. Biol. Chem., 258, 6602—6609, 1983.
3. Fujino K., Satoh K., Bando T., Kurokawa T., Nakai T., Takashima A., Fujino M. Experientia, 45, 466—469, 1989.
4. Jones L. R., Besch H. R. Meth. Pharmacol., 5, 1—12, 1984.
5. Jones L. R., Besch H. R., Fleming J. W., McConnaughey M. M., Watanabe A. M. J. Biol. Chem., 254, 530—539, 1979.
6. Laemmli U. K. Nature, 27, 680—685, 1970.
7. Lau Y. H., Coswell A. H., Garcia M., Latellier L. J. Gen. Physiol., 74, 335—349, 1979.
8. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randell R. J. J. Biol. Chem., 193, 265—276, 1951.
9. Molski T. F. P., Shafaji R. J Cell Motil. Cytoskeleton, 8, 1—6, 1987.
10. Silver R. B., Saft M. S., Tajier A. K., Cole R. D. J. Biol. Chem., 258, 13287—13291, 1983.
11. Smith M., Cakenfele D., Back J. Proc. Austr. Biochem. Soc., 11, 4, 1978.
12. Terasak L. M. Cell Motil. Cytoskeleton, 15, 71—75, 1990.
13. Whirten J. M., Gould G. W., East J. M., Lee A. G. Biochem. J., 245, 731—738, 1987.

БЫСТРЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ МЕМБРАННЫХ ПРЕПАРАТОВ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ

Н. В. Карсанов, Д. Э. Джагаров, Н. А. Варазанашвили

Республиканский научно-исследовательский центр медицинской биофизики МЗ Республики Грузия, Тбилиси

Резюме

Разработана методика быстрого получения препаратов мембран сердечной мышцы и их разделения на 4 фракции, различающиеся по составу белков и по активности маркерных ферментов.

Исходя из данных электрофореза и распределения активности маркерных ферментов, сделан вывод, что наиболее плотная 4-я фракция представлена в основном терминальными цистернами. Менее плотная 3-я — главным образом триадами, 2-я содержит продольные везикулы (L-тубулы), а наиболее легкая 1-я — сарколемму и поперечные везикулы (T-тубулы).

A RAPID METHOD OF CARDIAC MUSCLE MEMBRANE ISOLATION

N. KARSANOV, D. JAGAROV, N. VARAZANASHVILI

Republican Research Centre of Medical Biophysics of Georgia
Public Health Ministry, Tbilisi

Summary

The method based on flotation in saccharose density gradient at low ionic strength has been developed for isolation of four cardiac membrane fractions which differ in their protein composition and marker enzymatic activity.

According to electrophoresis and enzymatic activity distribution data the first (the lightest) fraction contains sarcolemmal and transverse vesicles, the second (less light) — longitudinal vesicles, the third one—triads, whereas the fourth (the heaviest) one — terminal cisterns.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

УДК 616.248:616.33:616.151.5:615.015 БИОХИМИЯ

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА АКТИВНОСТЬ ТКАНЕВЫХ ГЕМОКОАГУЛИРУЮЩИХ И ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩИХ ФЕРМЕНТОВ СЛИЗИСТОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

З. Ш. Табидзе

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 24.03.91

У больных инфекционно-аллергической бронхиальной астмой в экстрактах слизистой оболочки гастродуоденальной зоны выявлена высокая активность гемокоагулирующих ферментов и резкое снижение фибринолитической активности. После лечения кортикостероидами еще более возрастает активность гемокоагулирующих ферментов и угнетается фибринолиз. Антибиотикотерапия незначительно влияет на ферментативную активность гастродуоденальной зоны. После гепаринотерапии в комплексе с антитромбином III активность гемокоагулирующих и противосвертывающих ферментов слизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки больных бронхиальной астмой приближается к нормальным показателям.

Лекарственные препараты, которые обычно применяются в лечении хронических пневмоний и бронхиальной астмы (БА), действуют и на систему гемостаза [5, 7]. Влияние антибиотиков и кортикостероидов на гемокоагуляцию легочных больных различные авторы оценивают поразному, отмечая после лечения как гипер-, так и гипокоагулемические изменения в коагулограммах [7, 10, 11, 12], что, возможно, связано с клинико-морфологическим состоянием легких после лечения, а не только прямым действием этих препаратов на гемокоагуляцию [4].

Изменяя гемокоагуляцию у больных БА, антибиотики и кортикостероиды проявляют непрямое влияние на желудочно-кишечный тракт. Вместе с тем давно известно и то, что эти лекарственные средства прямо воздействуют на различные морфофункциональные показатели пищеварительной системы, в том числе желудка и 12-перстной кишки [1].

Ряд авторов лечение кортикостероидами и нестероидными противовоспалительными препаратами считает риск-факторами возникновения язвенных поражений [6, 14]. Отмечают, что желудочно-кишечные повреждения возникают не только после приема кортикостероидных препаратов, но и после применения антибиотиков [9].

Слизистая желудка и 12-перстная кишка богата гемокоагулирующими и противосвертывающими (ПС) ферментами [2, 8, 13]. Изменение активности этих ферментов может иметь большое значение в нарушении местного кровообращения, развитии локального тромбоза и некроза слизистой [3, 4].

Мы задались целью изучить влияние указанных лекарственных средств на активность гемокоагулирующих и ПС ферментов слизистой гастродуоденальной (ГД) зоны больных БА, а также исследовать значение гепаринотерапии для коррекции местных коагулологических нарушений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

У больных инфекционно-аллергической БА изучалась гемокоагуляция (120 больных) и гемокоагулирующая и ПС активности биопсийной слизистой различных участков ГД зоны как до (52 больных), так и после лечения (31 больной) кортикостероидами (8 больных), антибиотиками (7 больных) и гепарином в комплексе с антитромбином-III (8 больных).

Для контроля изучена активность тканевых гемокоагулирующих и ПС ферментов слизистой различных участков ГД зоны 14 здоровых лиц, погибших вследствие несчастных случаев и гемокоагуляция 60 здоровых лиц. Активность указанных тканевых ферментов изучали методом В. П. Скипетрова (в разведении 1:10). Гемокоагуляцию исследовали современными пробирочными биохимическими методами. Кровь для этих исследований брали из локтевой вены здоровых доноров, параллельно как для контроля, так и для указанной методики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При гастрофиброскопическом обследовании 164 больных БА изъязвления и эрозии в различных участках ГД зоны были обнаружены у 52 (31,7%). У некоторых из этих больных изъязвления отмечались одновременно в двух-трех участках. Эти изъязвления, выявленные эндоскопическим исследованием, протекали бессимптомно или малосимптомно, характеризовались стертостью болевого синдрома и диспепсических расстройств. Чаще выявлялось (116—70,7%) значительное угнетение секреции соляной кислоты и пепсина по критериям базальной и эуфиллинстимулированной выработки; у 17 больных (10,4%) отмечалось относительное повышение показателей кислотообразующей функции, а у остальных — 31 больной (18,9%) эти показатели незначительно отклонялись от нормы.

У здоровых лиц, погибших вследствие несчастных случаев, выявлена высокая активность свертывающих и ПС ферментов в экстрактах слизистой желудка и 12-перстной кишки (табл. 1). У больных бронхиальной астмой активность гемокоагулирующих ферментов во всех исследованных участках слизистой ГД зоны была еще более высокой, а фибринолитическая активность была резко угнетена. Высокая активность свертывающих ферментов и угнетение фибринолиза может стать причиной усиленного фибринообразования, нарушения местного кровообращения и некротизации слизистой. Эти нарушения были значительно более выражены в околоязвенной зоне. В табл. 1 приведены данные исследования на примере экстрактов слизистой оболочки малой кривизны желудка и 12-перстной кишки.

Нами изучалось влияние кортикостероидных гормонов на клиническое течение, гемокоагуляцию и состояние слизистой оболочки ГД зоны 32 больных БА. Эти же больные получали антибиотики, эуфиллин, отхаркивающие, десенсибилизирующие и другие средства. Гормональную терапию назначали в тех случаях, когда больные после лечения антибиотиками и бронхолитиками в течение определенного времени не получали улучшения. Из 32 обследованных больных БА 24 раньше принимали кортикостероидные гормоны. Изъязвления в различных участках ГД зоны отмечались у 9 (37,5%) из этих 24 больных (28,1% из 32 больных). Изъязвления отмечались еще у 4 (12,5%), не принимавших раньше кортикостероиды, больных.

После лечения БА кортикостероидами, несмотря на клиническое улучшение со стороны основного заболевания и некоторое улучшение коагулограммы, язвенные поражения ГД зоны не только оставались, но и возникали новые изъязвления. Из 13 больных БА с изъязвлениями после лечения кортикостероидами у 2-х возникли новые язвенные участки в других регионах ГД зоны, еще у одного с ранее непораженной слизистой оболочкой возникло изъязвление. Исчезновения язвенных поражений у этих больных ни разу не отмечалось.

Исследование тканевых гемокоагулирующих и ПС ферментов экстрактов ГД слизистой оболочки этих больных хорошо объясняло полученные результаты (табл. 2).

После лечения кортикостероидами в экстрактах слизистой оболочки ГД зоны выявлялась еще большая (чем до лечения) активация гемокоагулирующих ферментов и резкое угнетение фибринолиза, что усиливает местное фибринообразование, вызывает нарушение микроциркуляции и увеличивает частоту возникновения изъязвлений.

36 больным БА проводилось лечение антибактериальными препаратами, антибиотиками, бронхолитиками, десенсибилизирующими средствами (без кортикостероидов). В эту группу входили только лица, у которых отмечалось клиническое улучшение, так как остальных больных, при неэффективности указанного лечения, переводили на лечение гормональными препаратами. Из 36 больных БА изъязвления в ГД зоне отмечались у 8 (22,2%). После антибиотикотерапии гемокоагулирующая и ПС активность экстрактов ГД слизистой оболочки практически не менялась (табл. 2). Видимо поэтому, несмотря на улучшение со стороны основного заболевания, изъязвления ГД зоны не исчезали. В крови локтевой вены отмечалась тенденция коагулограммы к улучшению, но выраженная гиперкоагулемия все же оставалась.

Особенно выраженный клинико-морфологический и коагулологический эффект нами был отмечен у 24 больных БА, которым в комплексе с противоастматическим, антибактериальным и противоязвенным (алмагель, ротер, оксиферрискорбон и др.) лечением проводили гепаринотерапию (5000 *ед* каждые 6 *ч*, внутримышечно) с переливаниями криоплазмы — антитромбина III (150—200 *мл*) в первые 3—4 дня ежедневно, а затем поддерживающие трансфузии 2 раза в неделю в течение 14—28 дней. После этого лечения показатели гемокоагуляции в крови локтевой вены проявляли выраженную тенденцию к улучшению и коагулограмма приближалась к нормальным показателям. Вместе с клиническим улучшением со стороны основного заболевания у большинства больных БА (6 из 10—60,0%) исчезали изъязвления, а активность гемокоагулирующих и ПС ферментов слизистой оболочки ГД зоны как в непораженных, так и в изъязвленных участках почти приближалась к нормальных показателям слизистой здоровых, погибших вследствие несчастных случаев (табл. 1, 2). Последнее дает право предполагать, что в последующем у этих больных будут продолжаться репаративные процессы в пораженной слизистой оболочке и эффект проведенного лечения гепарином и антитромбином III может оказаться еще большим.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герман С. В. Сов. медицина, 10, 14—20, 1986.
2. Голышенков С. П. Успехи физиол. наук, 3, 80—91, 1986.
3. Табидзе З. Ш. Тер. архив, 2, 35—38, 1990.
4. Табидзе З. Ш. Нарушения гемокоагуляции и гастродуоденальные язвенные поражения у больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1991.
5. Bushfield M., McNicol A., MacIntyre D. E. Biochem. J., **241**, 3, 671—676, 1987.
6. Dauelsberg S. K. Fortschr. Med., **104**, 8, 59, 1986.
7. Jonson C. J. The anticoagulant agent: annual., Amsterdam, 1986, 408—419.
8. Kontureck S. J., Brzozowski T., Radecki T. Duodenogastric reflex., Oslo, 1984, 91—96.
9. Lewis J. H. Amer. J. Gastroenterol., **31**, 9, 819—834, 1986.
10. Medcalf R. L., Van den Berg E., Schleuning W. G. J. Cell. Biol., **106**, 3, 971—978, 1988.
11. Okuno I., Fujihary Y., Uchida K. Jap. J. Pharmacol., **42**, 1, 150—152, 1986.
12. Okuno I., Uchida K. Jap. J. Pharmacol., **44**, 2, 215—217, 1987.
13. Peskar B. M. Wien. Klin. Washr., **96**, 4, 133—138, 1984.
14. Roth S. H. Ann. Intern. Med., **109**, 5, 353—354, 1988.

Таблица 1

Гемокоагулирующие и ПС ферменты экстрактов биопсийной слизистой ГД участков больных БА (M±m)

Экстракты слизистой оболочки	Степень тромботеста	Время рекальцификации, с	Потребление протромбина, с	Толерантность плазмы к гепарину, с	Тромбиновое время, с	Активность фибриназы, с	Фибринолитическая активность, мин	Время гепарина, с
Кровь, здоровые n=60	3,6±0,1	109,3±1,6	33,8±0,5	435,4±11,0	32,1±0,4	66,7±0,9	246,5±5,8	8,4±0,3
Малой кривизны желудка здоровых n=14	6,3±0,1	54,4±2,7	138,3±3,9	147,0±3,1	109,9±5,9	170,6±5,6	81,5±2,3	14,7±1,1
Изъязвление в малой кривизне больных БА n=22	6,9±0,06	23,8±0,7	657,5±8,5	23,4±0,8	123,6±2,7	261,2±2,6	1216,7±7,3	11,2±0,5
Изъязвление в 12-перстной кишке больных БА n=18	6,9±0,1	23,4±0,5	668,3±2,3	26,9±0,8	122,8±2,4	273,8±2,1	1214,4±6,99	11,9±0,5
Непораженной малой кривизны больных БА n=10	6,9±0,1	24,6±0,6	609,4±1,6	24,7±0,7	113,0±1,1	241,5±1,4	613,5±1,7	12,1±0,3
Непораженной 12-перстной кишки больных БА n=14	6,9±0,1	24,9±0,7	602,0±4,7	27,9±0,9	122,6±1,99	246,4±1,6	622,3±2,0	12,0±0,6

Примечание: по сравнению с кровью здоровых и экстрактами из малой кривизны желудка здоровых разница во всех случаях статистически достоверна

Таблица 2

Гемокоагулирующие и ПС ферменты биопсийной слизистой оболочки ГД зоны больных БА после лечения (M±m)

Экстракты слизистой оболочки	Степень тромботеста	Время рекальцификации плазмы с	Потребление протромбина, с	Толерантность плазмы к гепарину, с	Тромбиновое время, с	Активность фибриназы, с	Фибринолитическая активность, мин	Время гепарина, с
После лечения кортикостероидами								
Из околоязвенной зоны n=8	7,0±0	22,4±0,7	694,5±11,2	21,3±0,8	109,9±3,7	289,0±7,0	1220,0±39,5	10,3±0,9
Из неповрежденных участков n=8	6,9±0,1	20,6±0,8	635,5±4,4	24,4±0,9	123,8±3,8	257,4±2,6	738,4±24,3	9,6±0,6
После лечения антибиотиками								
Из околоязвенной зоны n=7	6,6±0,3	26,4±1,1	636,6±14,8	26,6±0,9	113,1±1,97	267,3±4,9	1099,7±23,6	11,0±0,8
Из непораженных участков n=7	6,7±0,2	24,6±1,3	585,6±6,2	29,1±1,3	123,4±2,7	240,6±4,5	573,3±5,5	11,7±0,7
После лечения гепарином и АТ III								
Из околоязвенной зоны n=4	6,5±0,5	58,8±4,1	131,5±5,5	155,3±6,97	105,3±11,7	213,5±10,5	307,0±17,1	15,5±1,3
Из непораженных участков n=8	6,4±0,2	60,0±1,8	128,1±2,9	152,3±3,7	107,8±3,7	172,0±2,4	104,9±4,7	14,6±1,1

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ზოგიერთი სამკურნალო პრეპარატის ზეგავლენა გასტროდუოდენური ზონის ლორწოვანი გარსის შემდედებელ და ანტიშემდედებელ ფერმენტთა აქტიობაზე ბრონქული ასთმით ავადმყოფებში

ზ. ტაბიძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რ ე ზ ი უ მ ე

ინფექციურ-ალერგიული ბრონქული ასთმით დაავადებულთა გასტროდუოდენური ზონის ლორწოვანი გარსის ექსტრაქტებში გამოვლინდა შემდედებელ ფერმენტთა მაღალი აქტიობა და ფიბრინოლიზის დაქვეითება. კორტიკოსტეროიდებით მკურნალობის შემდეგ შემდედებელ ფერმენტთა აქტიობა კიდევ უფრო მატულობდა, ხოლო ფიბრინოლიზური — ქვეითდებოდა. ანტიბიოტიკოთერაპიის შემდეგ გასტროდუოდენური ზონის ლორწოვანი გარსის ფერმენტული აქტიობა თითქმის არ შეცვლილა. ბრონქული ასთმით დაავადებულთა ჰეპარინითა და ანტითრომბინ III-ით მკურნალობის შემდეგ კუჭისა და თორმეტგოჯა ნაწლავის ლორწოვანი გარსის შემდედებელ და ანტიშემდედებელ ფერმენტთა აქტიობა უახლოვდებოდა ნორმალურ მაჩვენებლებს.

INFLUENCE OF SOME DRUGS ON THE ACTIVITY OF TISSUE COAGULATIVE AND ANTICOAGULATIVE GASTRODUODENAL ZONE MUCOSA ENZYMES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

Z. TABIDZE

Tbilisi State Medical Institute

S u m m a r y

High activity of hemocoagulative enzymes and sharp lowering of fibrinolytic activity have been observed in gastroduodenal zone mucous, extract in patients with infectious—allergic bronchial asthma.

After treatment with corticosteroids hemocoagulative enzymes still more activity has been increased. Antibiotic therapy has an insignificant influence on gastroduodenal zone enzymes activity. After heparin therapy in complex with antitrombine III, activity of gastroduodenal mucosa hemocoagulative and anticoagulative enzymes approache the normal values.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

УДК 581.19; 631.1

БИОХИМИЯ

УЧАСТИЕ РАДИОАКТИВНОГО УГЛЕРОДА 2^{14}C-ЛИЗИНА В ОБРАЗОВАНИИ БЕЛКОВЫХ ФРАКЦИЙ И УЛЬТРАСТРУКТУРА СЕМЯН ЧУМИЗЫ (SETARIA ITALICA SSP. COLCHICA)

Т. Д. Чигвинадзе, Т. Г. Зардиашвили, М. Д. Кахая

Институт биохимии растений АН Грузии, Тбилиси

Поступила в редакцию 06.06.90

Изучено участие радиоактивного углерода 2^{14}C-лизина в образовании белковых фракций семян двух грузинских разновидностей чумизы в процессе созревания. Показано, что радиоактивность проламинов у разновидности Setaria italica var. macrochaeta гораздо ниже, чем у Setaria italica var. vulgata. Аминокислоты, образованные с участием радиоактивного углерода лизина, у разновидности macrochaeta активнее участвует в биосинтезе альбуминов, а у разновидности vulgata — в биосинтезе глютелинов и особенно проламинов.

По ультраструктурной архитектонике клеток алейронового слоя и центральной части крахмалистого эндосперма вышеуказанные разновидности не различались. Полученные данные дают основание предположить, что алейроновые зерна семян чумизы могут иметь вакуолярное происхождение, а белковые тела центральной части крахмалистого эндосперма могут быть образованы в расширениях гранулярно-эндоплазматического ретикулума.

В последнее время особое внимание уделяется улучшению качества белка злаковых культур. Несмотря на это, особенности биосинтеза белка указанных культур изучены недостаточно, а данные по изучению биосинтеза белков в семенах чумизы и вовсе отсутствуют. Несмотря на то, что чумиза древнейшая культура, ее биологическая ценность изучена еще недостаточно.

Изучение участия незаменимых аминокислот, в том числе лизина, в биосинтезе отдельных белковых фракций представляет не только теоретический, но и большой практический интерес. В последние годы в этом направлении проведен ряд исследований [7, 9, 12, 16, 17].

Современные методы исследования, в том числе электронная микроскопия, дают возможность глубже изучить внутриклеточные механизмы отложения веществ в запас. Тем не менее, многие стороны отложения белка в запас остаются невыясненными.

Целью настоящей работы явилось изучение участия 2^{14}C-лизина в образовании белковых фракций семян чумизы в процессе созревания, а также исследование ультраструктурной архитектоники клеток алейронового слоя и центральной части крахмалистого эндосперма семян чумизы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения участия 2^{14}C-лизина в образовании белковых фракций семян чумизы использовали грузинские разновидности этой культуры, отличающиеся по количественному содержанию проламинов: Setaria

italica ssp. Colchica, var. macrochaeta и Setaria italica ssp. Colchica, var. vulgata. $2^{14}C$-лизин вводили в метелки в начале молочно-восковой спелости. Для анализа семена брали периодически до технической спелости.

Выделение и гидролиз отдельных белковых фракций проводили по методике, разработанной для злаковых культур в отделе молекулярной биологии ВИР-а [3]. Разделение свободных и белковых аминокислот и их идентификацию проводили хроматографией на бумаге и радиоавтографией [1, 5, 8]. Радиоактивность измеряли на жидкостно-сцинтилляционном спектрометре SL-30.

Подготовка образцов для электронно-микроскопического исследования заключалась в фиксации материала в 6%-ном глютаральдегиде с последующей постфиксацией в 2%-ном OsO_4. Общая площадь образцов составляла 1 *мм*^{2}. Ступенчатое обезвоживание проводили в восходящих концентрациях спирта и ацетона, заливку материала — в аралдитах. Ультратонкие срезы семян чумизы получали на ультрамикротоме марки LKB-8800, контролировали и просматривали в электронном микроскопе ЭВМ-100Л.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эксперименты показали, что радиоактивный углерод лизина включался как в свободные, так и в белковые аминокислоты семян чумизы. Данные, представленные в табл. 1, показывают, что радиоактивность свободных аминокислот, образованных при превращении лизина, по мере созревания увеличивается у разновидности macrochaeta и уменьшается у vulgata. Возможно, это вызвано неодинаковым уровнем синтеза проламинов в указанных разновидностях. Так, во всех экспозициях радиоактивность проламинов у разновидности macrochaeta гораздо ниже по сравнению с vulgata. Сходные данные получены в опытах на обычной и высоколизиновой кукурузе [7]. Повышение уровня свободных аминокислот можно объяснить подавлением синтеза проламинов у разновидности macrochaeta.

Таблица 1

Включение радиоактивного углерода $2^{14}C$-лизина во фракции свободных аминокислот и белков семян чумизы

Экспозиция, дни	Суммарная радиоактивность фракций, 10^3 *имп/мин/г*	% от суммарной радиоактивности фракций				
		Фракция свободных аминокислот	Белковые фракции			
			Альбумины	Глобулины	Глютелины	Проламины
S. italica var. macrochaeta						
1	25,7	66,2	12,9	20,9	—	—
2	24,3	68,4	13,5	15,0	1,5	1,6
7	200,5	80,7	9,1	6,0	1,0	3,2
35	60,8	92,0	3,0	2,0	0,9	2,1
S. italica var. vulgata						
1	30,2	78,8	8,4	8,8	1,0	3,0
2	31,5	69,5	7,5	7,5	5,7	9,8
7	150,6	59,8	3,2	4,5	12,4	20,1
35	50,7	60,7	2,8	1,3	5,9	29,3

В начале молочно-восковой спелости среди белковых фракций метка активнее включалась во фракции альбуминов и глобулинов обеих разновидностей.

По распределению радиоактивного углерода лизина в белковых фракциях опытные растения различались, в частности, у разновидности vulgata, спустя 24 *ч* после введения $2^{14}C$-лизина радиоактивными оказались все белковые фракции, тогда как у разновидности macrochaeta радиоактивный углерод включался лишь во фракции альбуминов и глобулинов. По мере созревания зерна включение радиоактивного углерода лизина во фракции проламинов и глютелинов у разновидности vulgata увеличивалось.

Полученные данные дают возможность предположить, что в некоторых грузинских разновидностях чумизы наподобие с другими зерновыми культурами (кукуруза, ячмень), не исключено действие гена, подавляющего синтез проламинов.

Для исследования микроструктуры семян чумизы использовали прорастающие 4-дневные семена вышеуказанных разновидностей. Исследованные разновидности по ультраструктурной архитектонике клеток алейронового слоя и центральной части

Таблица 2

Включение радиоактивного углерода $2^{14}C$-лизина в отдельные аминокислоты семян чумизы (радиоактивность 10^3 *имп/мин* на 1 г зерна)

Экспозиция, дни	Аминокислоты белковых фракций			
	Альбумины	Глобулины	Глютелины	Проламины
	S. italica var. macrochaeta			
1	Лиз 3,3	Лиз 5,1	—	—
7	Лиз 9,2 Глю. к. 1,5 Пр. 1,2 Ала 2,4 Лей 2,4 Др 1,5	Лиз 10,0 Глю. к. 0,5 Пр. 0,4 Мет 0,4 Лей 0,4 Др. 0,4	Лиз 1,0 Ала 0,2 Глю. к. 0,2 Лей 0,3 Фен 0,2 Др. 0,2	Ала 2,5 Глю. к. 1,5 Пр 1,5 Фен 0,4 Др. 0,4
35	Лиз 1,6 Ала 0,1 Др. 0,1	Лиз 0,7 Глю. к. 0,1 Др. 0,4	Лиз 0,3 Мет 0,1 Др. 0,1	Глю. к. 0,3 Ала 0,3 Лей 0,5 Др. 0,1
	S. italica var. vulgata			
1	Лиз 2,0 Глю. к. 0,5	Лиз 1,0 Глю. к. 1,6	Глю. к. 0,2 Лей 0,1	Глю. к. 0,3 Пр 0,3 Лей 0,3
7	Лиз 1,8 Глю. к. 0,6 Пр 0,4 Ала 0,8 Лей 0,6 Др. 0,6	Лиз 1,7 Глю. к. 1,2 Пр 0,8 Лей 1,6 Др. 1,2	Лиз 2,6 Ала 1,5 Глю. к. 6,0 Лей 2,5 Др. 6,0	Ала 10,2 Глю. к. 9,2 Пр 9,8 Фен 0,5 Др. 0,5
35	Лиз 0,4 Ала 0,2 Глю. к. 0,4 Лей 0,2 Др. 0,2	Лиз 0,1 Глю. к. 0,2 Лей 0,2 Др. 0,1	Лиз 0,5 Ала 0,5 Глю. к. 1,0 Др. 1,0	Глю. к. 8,8 Ала 4,0 Лей 1,5 Др. 0,5

Данные, представленные в табл. 2, показывают, что аминокислоты, образованные с участием радиоактивного углерода $2^{14}C$-лизина, у разновидности macrochaeta активнее участвуют в биосинтезе альбуминов, а у разновидности vulgata — в биосинтезе глютелинов и особенно проламинов.

крахмалистого эндосперма не различались, поэтому в данной работе нами представлены микроструктуры Setaria italica var. macrochaeta. Анализ микрофотографий (рис. 1, 2) клеток алейронового слоя и центральной части крахмалистого эндосперма

показал, что клетки алейронового слоя характеризуются содержанием больших количеств липидных капель. Известно, что клетки алейронового слоя отличаются от таковых крахмалистого эндосперма большей толщиной стенок, отсутствием крахмала и наличием в них жировых тел [6].

В процессе набухания и прорастания семени чумизы происходит гидролиз белков; так, в некоторых вакуолях обнаруживаются алейроновые зерна округлой формы, в других же наблюдаются лишь их остатки (рис. 1). Для процессов, происходящих в клетках при прорастании, требуется энергия, которую должны поставлять митохондрии. Данные показывают, что клетки алейронового слоя содержат большое количество митохондрий, которые, как видно из рисунка, должны находиться в активнометаболическом состоянии.

На рис. 2 представлена микрофотография центральной части крахмалистого эндосперма семени чумизы. Видны амилопласты, заполненные крахмалом, и отложения запасного белка в виде более мелких образований — белковых тел, расположенных между крахмальными зернами. К четвертому дню набухания отмечается отхождение крахмальных зерен от оболочки амилопласта, а также частичный гидролиз крахмальных зерен.

Белковые тела центральной части эндосперма чумизы имеют весьма характерную слоистую структуру. Белковые тела с таким строением обнаружены в крахмалистом эндосперме риса, кукурузы и щетинника [2, 11, 14, 15]. Интересно отметить, что последний считается диким предшественником чумизы.

Рис. 1. Алейроновый слой семени чумизы (X32 000): М — митохондрия; ВАЗ — вакуоль с остатками алейроновых зерен; АЗ—алейроновое зерно: ЛТ—липидное тело; В—вакуоль

Рис. 2. Центральная часть крахмалистого эндосперма семени чумизы (X 20 000): АКЗ — амилопласт с крахмальным зерном; БТ — белковое тело

Основное достижение в области ультраструктурных механизмов отложения белков семян в запас — установление двух главных путей запасания белка — вакуолярного, свойственного большинству видов растений, и второго, ограниченного, по всей вероятности, семейством злаков и сводящегося к отложению запасного белка

непосредственно в расширениях гранулярного эндоплазматического ретикулума [6]. Наши данные дают основание предположить, что алейроновые зерна семени чумизы могут иметь вакуолярное происхождение, а белковые тела центральной части крахмалистого эндосперма могут быть образованы в расширениях гранулярно-эндоплазматического ретикулума. Согласно литературным данным у отдельных видов семейства злаков могут функционировать либо оба указанных механизма, либо только второй путь отложения белка в запас [2, 4, 10, 13]. Если вакуолярная теория происхождения алейроновых зерен справедлива, то остается невыясненным, где происходит синтез белков и как они попадают в вакуоль. Для решения данного вопроса требуется проведение более целенаправленных экспериментов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов С. Изотопные методы в биохимии, М., ИЛ, 1959.
2. Иванова Д. И. Исследование запасных белков рисовой зерновки в процессе созревания и прорастания, Автореф. канд. дисс., М., 1973.
3. Методы белкового и аминокислотного анализа растений (методические указания), Л., ВИР, 1973.
4. Петибская В. С., Красноок Н. П. Физиол. растений, 20, 510—513, 1973.
5. Пирн Н. Биохимические методы анализа растений, М., ИЛ, 1960.
6. Соболев А. М. Запасные белки в семенах растений, М., «Наука», 1985.
7. Чигвинадзе Т. Д. Белки обычной и высоколизиновой кукурузы и участие CO_2, лизина и лейцина в их образовании, Канд. дисс., Тбилиси, 1983.
8. Школьник Р. Я., Доман Н. Г., Костилев В. Н. Биохимия, 26, **4**, 621—625, 1961.
9. Bright S. W J., Featherestone L. C., Miflin B. J. Planta, 146, 5, 629—633, 1979.
10. Buttrose M. J. Biol. Sci., **16**, 2, 768—774, 1963.
11. Khoo U., Wolf M. Amer. J. Bot., 57, 1042—1050, 1970.
12. Mehta S. L., Lodha W, L., Mali P. C., Singh Y., Naik M. S. Phytochemistry, **12**, 2815—2820, 1973.
13. Miflin B. J., Shwery P. R. Recent advances in the Biochemistry of cereals, Acad. Press, Z., N. Y. 1979, 239—273.
14. Mitsuda H., Murakami K., Kusane T., Jasumoto K. Arch. Biochem. and Biophys., **130**, 1—2, 678—680, 1969.
15. Rost T. L. Protoplasma, **73**, 3—4, 475—479, 1971.
16. Sodek L., Wilson C. M. Arch. Biochem. and Biophys., **140**, 1, 29—39, 1970.
17. Sodek L., Wilson C. M. Biochem. Biophys. Acta, **304**, 2, 353—362, 1973.

$2^{14}C$-ლიზინის რადიოაქტიური ნახშირბადის მონაწილეობა ღომის (SETARIA ITALICA SSP. COLCHICA) მარცვლის ცილის ფრაქციების წარმოქმნაში და ღომის მარცვლის ულტრასტრუქტურა

თ. ჩილვინაძე, თ. ზარდიაშვილი, მ. კახაია

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის მცენარეთა ბიოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

შესწავლილ იქნა $2^{14}C$-ლიზინის რადიოაქტიური ნახშირბადის მონაწილეობა ღომის ქართული სახესხვაობების მარცვლის ცილების წარმოქმნაში დამწიფების პროცესთან დაკავშირებით. ნაჩვენებია, რომ სახესხვაობა Setaria italica var. macrochaeta-ს პროლამინები გაცილებით ნაკლებად რადიოაქტიურია Setaria itali-

ca var. vulgata-სთან შედარებით. $2^{14}C$-ლიზინის რადიოაქტიური ნახშირბადის მონაწილეობის შედეგად წარმოქმნილი ამინომჟავები აქტიურად ჩაერთვება სახესხვაობა macrochaeta-ს ალბუმინების ბიოსინთეზში, ხოლო სახესხვაობა vulgata-ში — გლუტელინებში და განსაკუთრებით პროლამინებში.

ზემოთ აღნიშნულ სახესხვაობები ალეირონის შრისა და ცენტრალური ნაწილის სახამებლოვანი ენდოსპერმის უჯრედების ულტრასტრუქტურა არ განსხვავდება. მიღებული მონაცემები საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ ღომის თესლის ალეირონის მარცვალს შესაძლოა ჰქონდეს ვაკუოლარული წარმოშობა, ხოლო ცენტრალური ნაწილის სახამებლოვანი ენდოსპერმის ცილის სხეულები შესაძლოა წარმოქმნილი იყოს გრანულარულ ენდოპლაზმატური რეტიკულუმის გაფართოებებში.

PARTICIPATION OF $2^{14}C$ - LYSINE RADIOACTIVE CARBON IN THE FORMATION OF DIFFERENT PROTEIN FRACTIONS AND ULTRASTRUCTURE OF ITALIAN MILLET (SETARIA ITALICA SSP. COLCHICA) SEEDS

T. CHIGVINADZE, T. ZARDIASHVILI, M. KAKHAIA

Institute of Plant Biochemistry, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Summary

Participation of $2^{14}C$ - lysine radioactive carbon in the farmation of different seed protein fractions of various two Georgian Italian millet varieties was studied. It was shown that the radioactivity of prolamines is considerably low in var. macrochaeta than in var. vulgata. The amino acids formed by the radioactive carbon of $2^{14}C$ - lysine, take an active part in biosynthesis of albumins in var. macrochaeta, while in var. vulgata—in biosynthesis of glutelins and especially of prolamins.

The above varieties did not differ by ultrastructural cell architectonic of aleironic layer and cental part of a starchy endosperm. According to the obtained data, it was suggested that protein bodies of aleirone layer are of vacuolar origin, whereas protein bodies of starch endosperms are formed in expansions of the granular endoplasmatic reticulum.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

УДК 616.12—005.4+615.22+612.13—08—039.57

ФАРМАКОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ НОНАХЛАЗИНА НА СИСТЕМУ КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПОКОЕ И ПРИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ПРОБЕ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

А. Л. Исакадзе

Тбилисский государственный медицинский институт

Поступила в редакцию 27.02.90

В амбулаторных условиях обследовано 45 мужчин стабильной стенокардией напряжения, получивших терапию нонахлазином (Нх). При применении суточных доз 90—180 *мг* не отмечался достоверный антиангинальный эффект. При дозах 400—600 *мг/сутки* антиангинальный эффект отмечен у 50% больных. При этом, однако, значительно возросла и частота побочных явлений. Малые дозы Нх не вызывают достоверных гемодинамических сдвигов. Применение высоких доз сопровождается умеренным повышением артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного индекса (СИ). Независимо от дозы, реакция системы кровообращения на переход в ортостатическое положение отчетливо не меняется. Не отмечается неблагоприятное влияние Нх на основные виды метаболизма.

Среди препаратов, обладающих бетастимулирующими свойствами, используемыми для лечения больных ХИБС, большое внимание привлекал отечественный препарат Нх. Ранее мы сообщали [6] о недостаточном антиангинальном эффекте Нх, применявшемся в суточной дозе 90—180 *мг/сутки*. Целью настоящего исследования было изучение антиангинального эффекта и влияния на систему кровообращения Нх, примененного в более высокой, чем раньше, дозе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях наблюдалось 45 мужчин со стабильной стенокардией напряжения II—III функционального классов в возрасте 41—59 лет (средний возраст 53,4±4,7 года). 18 больных в прошлом перенесли острый инфаркт миокарда. У всех больных отсутствовали явные признаки недостаточности кровообращения и стабильное повышение АД. За 7—10 дней до начала лечения отменялись все лекарственные препараты, кроме нитроглицерина для купирования приступов стенокардии. Нх применялся в суточной дозе 400—600 *мг* (средняя суточная доза 525,0±5,1 *мг*). До начала лечения, через 2—3 недели и 4—6 месяцев проводились повторные исследования гемодинамики в покое, при горизонтальном положении тела и на 10-й минуте активной ортостатической пробы. Методика исследования описана нами ранее [16]. Антиангиальный эффект считался положительным, если частота приступов стенокардии уменьшалась не менее, чем в 2 раза. У 36 больных до начала и через 3—4 месяца после лечения исследовались уровни общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным многих авторов Нх в суточной дозе 90—180 *мг* обладает высокой антиангинальной активностью: положительный эффект отмечается у 70—80% больных ХИБС [1, 4, 5, 8, 9, 10]. Указывалось также, что Нх купирует приступы стенокардии даже в случаях, когда нитроглицерин неэффективен [5]. Однако в единичных исследованиях [3, 5] отмечено, что Нх в указанной суточной дозе не ведет к достоверному уменьшению числа приступов стенокардии и количества принятых таблеток нитроглицерина. В наших исследованиях при применении Нх в высокой суточной дозе (400—600 *мг)* отчетливый антиангиальный эффект в течение первых 2—3 недель лечения отмечен почти у половины больных (табл. 1). У 5 больных приступы исчезли, однако у 19 препарат оказался неэффективным; при этом у 5 из них приступы стенокардии участились.

При длительном курсе лечения (4—6 месяцев) не отмечено достоверного увеличения антиангинального эффекта. Следует отметить, что при приеме Нх в суточной дозе 90—180 *мг* неблагоприятные побочные эффекты отмечались примерно у 1/4 больных. При применении более высоких доз Нх отмечалось отчетливое увеличение частоты и выраженности по характеру побочных проявлений (у 19 из 41 человека), при этом у 6 отмечено появление головной боли, у 6 — повышение АД, у 4 — выраженная слабость, у 2 — экстрасистолия. Снижение дозы сопровождалось уменьшением частоты и выраженности этих проявлений, однако при этом у 5 человек уменьшался и антиангинальный эффект. Полагают, что в основе антиангинального эффекта Нх лежит его способность стимулирования бета-адренорецепторов миокарда и накопления в нем норадреналина [7, 15]. Экспериментально установлено, что под влиянием Нх нарастает коронарный кровоток, причем в значительно большей степени чем сократимость миокарда. Это и приводит к антиангинальному эффекту Нх [7].

Таблица 1

Влияние монотерапии нонахлазином в разных суточных дозах на частоту приступов стенокардии

Показатели	Суточная доза нонахлазина				
	90 — 180 *мг* **		400 — 600 *мг*		
	I	II	I	II	III
Число приступов стенокардии в неделю (M±m)	20,2±2.4	17,1±2,1	21,3±2,5	13,2±1,4	12,2±1,7*
Всего больных	41	41	45	45	41
с урежением приступов более чем в 2 раза		6		21	23
с исчезновением		2		5	6
без эффэкта		30		14	12
с учащением		3		5	—

Условные обозначения: I — до лечения; II — короткий курс; III — длительный курс; * — различие статистически достоверно относительно показателей до лечения; ** — данные предыдущего исследогания

Проявлению антиангинального эффекта Нх способствует также и возможность «переключения» на анаэробный путь образования энергии за счет активизации гликогенолиза под влиянием норадреналина [7, 15]. Отдельные авторы объясняют антиангинальный эффект Нх, его способностью нормализовать реологические свойства крови [10], а также блокировать поступление ионов Ca^{++} в гладкомышечные клетки коронарных артерий [12, 13].

Характер гемодинамических сдвигов изучался лишь при применении малых доз (90—180 *мг/сутки*) Нх. При этом рядом авторов не отмечены достоверные изменения высоты АД и ЧСС [3, 10, 14], другие отмечали повышение как АД систолического (АДс), так и диастолического ($АД_д$) [4], а также увеличение ЧСС [2, 5]. Не отмечалось также достоверных изменений сердечного выброса [10, 12]. При применении Нх в суточной дозе 90—180 *мг* достоверных гемодинамических сдвигов мы не выявили (табл. 2). При применении высоких доз Нх выявлено умеренное, но достоверное повышение АД, увеличение ЧСС и тенденция к нарастанию СИ. Удельное периферическое сопротивление (УПС) несколько снижается. Эти гемодинамические сдвиги обусловлены возбуждением бета-адреноструктур миокарда.

Нашими исследованиями установлено, что Нх, независимо от дозы, не оказывает выраженного влияния на характер ортостатических сдвигов системы кровообращения, как при коротком, так и при длительном курсах лечения (табл. 3); не выявлено изменения уровня общего холестерина, триглицеридов, глюкозы и мочевой кислоты в крови.

Таким образом, лечение Нх в общепринятой дозе 90—180 *мг/сутки,* не сопровождается у большинства больных ХИБС достоверным антиангинальным эффектом и гемодинамическими сдвигами. Увеличение дозы Нх до 400—600 *мг/сутки* сопровождается увеличением частоты и выраженности антиангинального действия, но при этом, также нарастает и частота неблагоприятных побочных действий, что в значительной мере ограничивает возможность практического использования препарата.

Таблица 2

Изменение показателей центральной гемодинамики (M±m) у больных ХИБС в покое на фоне короткого и длительного курса лечения разными дозами нонахлазина

Показатели	Суточная доза нонахлазина								
	90—180 *мг*			400—600 *мг*					
	I	II	Δ%	I	II	Δ%	III	Δ%
АДс мм рт. ст.	127,0±1,8	132,0±1,9	3,1±0.7	130,0±1,7	139,0±1,6*	7,2±0,6	137,0±1,4*	7,1±0,5
АДд мм рт. ст.	83,0±1,6	84,0±1,7	1,9±1,6	85,0±1,5	90,0±1,6*	4,6±1,2	88,0±1,7	3,9±0,7
ЧСС *в мин*	66,0±1,7	67,0±1,9	0,8±1,3	64,0±1,6	72,0±1,8*	11,3±1,9	70,0±1,7*	10,1±1,7
СИ *л/мин м²*	2,85±0,2	2,41±0.2	2,8±0,7	2,91±0,2	3,18±0,12*	9,8±1,8	3,09±0,1*	8,6±1,6
УИ *мл/м²*	42,1±1,8	43,1±1,8	1,9±0,6	42,1±1,9	44,8±1,7	2,1±0,7	45,1±1,8	3,4±0,7
УПС *дин. с см⁻⁵. м²*	2790±178	2680±170	—5,2±1,7	2788±169	2620±172	—6,4±1,8	2610±160	—6,4±1,7

Условные обозначения: Δ%—средняя от индивидуальных процентных сдвигов; * — различие статистически достоверно ($P \leqslant 0,005$) относительно показателей до лечения

ეროვნული ბიბლიოთეკა

Таблица 3

Изменение показателей центральной гемодинамики (M ± m) у больных ХИБС в ортостатическом положении на фоне короткого и длительного курса лечения нонахлазином

Показатели	До лечения			Суточная доза нонахлазина								
				90—180 *мг*			400—600 *мг*					
				Короткий курс			Короткий курс			Длительный курс		
	Лежа	Стоя	Δ%	Лежа	Стоя	Δ%	Лежа	Стоя	Δ%	Лежа	Стоя	Δ%
АДс *мм* рт. ст.	127,0 ± 1,8	124,0 ± 1,6	— 2,4 ± 0,7	132,0 ± 1,9	130,0 ± 1,6	— 1,9 ± 1,1	139,0 ± 1,6	135,0 ± 2,4	— 3,8 ± 1,3	137,0 ± 1,4	134,0 ± 2,1	— 3,9 ± 1,1
АДд *мм* рт. ст.	83,0 ± 1,6	88,0 ± 1,7**	7,1 ± 1,7	84,0 ± 1,7	89,0 ± 1,8**	7,4 ± 1,8	90,0 ± 1,6	98,0 ± 1,9 **	7,8 ± 1,6	88,0 ± 1,7	96,0 ± 2,0**	7,1 ± 1,8
ЧСС в *мин*	66,0 ± 1,7	76,0 ± 1,7**	14,5 ± 2,1	67,0 ± 1,9	77,0 ± 1,8**	15,1 ± 2,2	72,0 ± 1,8	83,0 ± 1,7**	16,9 ± 2,3	70,0 ± 1,7	81,0 ± 1,8	17,3 ± 2,4
СИ *л/мин м²*	2,85 ± 0,2	2,68 ± 0,18**	— 7,6 ± 1,3	2,91 ± 0,2	2,71 ± 0,17**	— 7,4 ± 1,4	3,18 ± 0,12	2,88 ± 0,14**	— 8,3 ± 1,9	3,09 ± 0,1	2,78 ± 0,15**	— 9,1 ± 0,4
УИ *мл/м²*	42,1 ± 1,8	32,9 ± 1,7**	—20,8 ± 2,4	43,1 ± 1,8	33,2 ± 1,6**	—19,8 ± 2,3	44,8 ± 1,7	33,8 ± 1,6**	—19,8 ± 2,4	45,1 ± 1,8	33,1 ± 1,8	—18,9 2,5
УПС *дин. с. см⁻⁵ м²*	2790 ± 178	3280 ± 210**	21,3 ± 1,7	2680 ± 170	3191 ± 208**	22,3 ± 1,8	2620 ± 172	3080 ± 204**	19,2 ± 1,9	2610 ± 160	3112 ± 221**	19,1 ± 2,4

Условные обозначения: различие статистически достоверно ($P < 0,05$), относительно показателей: * — до лечения, ** — лежа

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ЛИТЕРАТУРА

1. Боровков А. И., Аслибекян И. С., Кириченко А. А. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 31—32.
2. Бурнан Э. Ф. Нонахлазин в клинике и эксперименте. Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 41—43.
3. Глезер Г. А., Шрайбер Н. М., Пак Г. П., Москаленко Н. П. Кардиология, 20, 7, 53—56, 1980.
4. Буброва Г. А., Давыдова Р. Г., Маркова Г. А., Клин. мед., 52, 10, 1974, 47—50.
5. Заславская Р. М., Ланкес Т. К., Лернер Н. В., Рядовой Г. В. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 38—40.
6. Исакадзе А. Л. Мат. симп. «Инфаркт миокарда», Тбилиси, 1989, 391—392.
7. Каверина Н. В., Маркова Г. А., Чичков Г. Г. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 3—5.
8. Кобаладзе С. Г., Машашвили Е. С., Митайшвили Н. И. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 25—27.
9. Метелица В. И., Чазова Л. В., Гриньянц Р. А. Тер. архив, 49, 4, 44—48, 1977.
10. Савенков П. М., Смирнова Н. Л., Савенков М. П. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 35—37.
11. Турманаули Г. С. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 21—22.
12. Цинцадзе Г. И., Лившин З. З., Валишвили Т. С., Саришвили М. И. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976 ,33—34.
13. Шишкин С. Б., Баранов А. Г. Фармак. и токсикол., 44, 3, 1981, 21—23.
14. Шхвацабая И. К., Чазова Л. В., Метелица В. И. Нонахлазин в клинике и эксперименте, Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 23—24.
15. Юренев А. П., Чумбуридзе В. Б., Атьков Ю. О. Нонахлазин в клинике и эксперименте. Сб. докладов, Тбилиси, 1976, 28—30.
16. ისაკაძე ა. საქართველოს სამედიცინო მოამბე, 5. 20—23, 1990.

ნონახლაზინის გავლენა სისხლმიმოქცევის სისტემაზე მოსვენებისა და ორთოსტატიკურ მდგომარეობაში გულის ქრონიკული იშემიური დაავადებისას

ა. ისაკაძე

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო ინსტიტუტი

რეზიუმე

ნონახლიზინით ამბულატორიული მკურნალობა ჩაუტარდა დაძაბვის სტაბილური სტენოკარდიით (II—III ფუნქციური კლასი) 45 ავადმყოფს. მიღებული დოზებით მკურნალობა (90—180 მ/გ დღე-ღამეში) არ იწვევს სარწმუნო ჰემოდინამიკურ ცვლილებებს. მკურნალობის დოზის გაზრდამ დღეღამეში 400—600 მგ-მდე ავადმყოფთა 50%-ში გამოიწვია დადებითი ანტიანგინური ეფექტი. ამასთან ზომიერად გაიზარდა არტერიული წნევა, გულის შეკუმშვათა სიხშირე და გულის ინდექსი, რასაც თან ახლდა არასასურველი გვერდითი მოვლენების მომატება. მკურნალობის დოზის მიუხედავად ნონახლაზინი არ ახდენს მნიშვნელოვან გავლენას სისხლმიმოქცევის სისტემის ორთოსტატურ რეგულაციაზე და მეტაბოლიზმის ძირითად მაჩვენებლებზე.

THE EFFECT OF NONACHLASINE ON BLOOD CIRCULATION SYSTEM AT REST AND ORTHOSTATIC STATE AMONG PATIENTS WITH CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

A. ISAKADZE

Tbilisi State Medical Institute

Summary

45 out-patients with a stable stenocardia have been treated by nonachlasine.

The application of the preparation with generally accepted doses—90—180 mg daily—is not accompanied by hemodynamic shift.

While increasing the dozes to 400—600 mg daily, the antianginal effect has been revealed in 50% of patients.

Heart rate, cardiac index, arterial preassure have been moderately increased (as well as side effects).

Inspite of the dose, nonachlasine does not affect orthostatic state of blood circulation and princepal kinds of metabolism.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

УДК 581.132

მცენარეთა ფიზიოლოგია

ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის გავლენა პიგმენტების ბიოსინთეზსა და ზრდის პროცესზე სიმინდში

ე. კეცხოველი, ი. სიხარულიძე, მ. გიგინეიშვილი, ი. ჭიჭიაშვილი,
მ. სარაჯევა, მ. ქვათაძე

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ნ. კეცხოველის სახელობის ბოტანიკის ინსტიტუტი

შემოსულია რედაქციაში 07.09.91

ზრდის პროცესების და პიგმენტების ბიოსინთეზის ურთიერთდამოკიდებულების გარკვევის მიზნით მცენარის განვითარების ადრეულ სტადიაზე შეისწავლებოდა სხვადასხვა კონცენტრაციის ინჰიბიტორების ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის გავლენა. ისაზღვრებოდა პლასტიდური პიგმენტების და ანთოციანების რაოდენობრივი შემცველობა ფოთლებში, კოლეოპტილში, მეზოკოტილში და ფესვებში. დადგინდა, რომ მაღალი და საშუალო კონცენტრაციის ინჰიბიტორები ზღუდავენ მცენარის ზრდის პროცესებს და ანთოციანების ბიოსინთეზს. იმავდროულად, ზოგ შემთხვევაში, აღინიშნება პლასტიდური პიგმენტების რაოდენობრივი შემცველობის მატება.

ინჰიბიტორი ქლორამფენიკოლი იწვევს სტრუქტურულად დაკავშირებული ქლოროფილების ფორმების [9] და ქლოროფილების ბიოსინთეზის აქტიური ცენტრების რიცხვის შემცირებას [22]. გარდა ამისა, დადგენილია ქლორამფენიკოლის ზეგავლენა დი-და ტეტრაპლოიდური ჭვავის აღმოცენების სუბუჯრედულ ფრაქციების დეზოქსირიბონუკლეაზის აქტიობაზე [4], შიბატოვსკის ძვრაზე და პროტოქლოროფილიდის რეგენერაციაზე [7]. კვლევა წარმოებს ქლოროპლასტების შემადგენელ ცილებზე და თვით ქლოროპლასტების სტრუქტურაზე აღნიშნული ინჰიბიტორის ზეგავლენის დადგენის მიმართებითაც [6, 14, 16, 19]. ყურადსაღებია ქლორამფენიკოლის ზემოქმედებით გამოწვეული პიგმენტების მატებაც [24]. ხოლო 70 S რიბოსომებზე ცილოვანი სინთეზის ინჰიბიტორი ქლორამფენიკოლი, როგორც ირკვევა, ააქტიებს ჭვავის ეთიოლირებულ ნაზარდებში ქლოროფილ b-ს ბიოსინთეზს [22]. რაც შეეხება კაროტინოიდების ინჰიბიტორს — SAW 6706 — იგი ვერ აღწევს ქლოროპლასტებში და ძირითადად იწვევს ციტოპლაზმის კაროტინოიდების სინთეზის ინჰიბირებას [26]. არ შეიძლება არ აღინიშნოს მცენარეში მიმდინარე ^{14}C- სიმაზინის შეთვისების, ტრანსპორტის და გარდაქმნის პროცესებზე ჩატარებული კვლევაც [8].

როგორც ჩანს, ინჰიბიტორ ქლორამფენიკოლის მოქმედების სპექტრი შემოფარგლულია მწვანე პლასტიდების პიგმენტური სისტემით, კერძოდ ქლოროფილებით, ხოლო სიმაზინის ზემოქმედება კი — ქლოროპლასტოგენეზზე ზეგავლენით.

ჩვენს მიზანს შეადგენდა შეგვესწავლა ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის მოქმედების სპექტრი განათების მონაცვლეობის ფონზე სიმინდის აღმონაცენების ქლოროფილების და კაროტინოიდების ბიოსინთეზზე, ასევე არაპლასტიდური პიგმენტების — ანთოციანების ბიოსინთეზზე და თვით მცენარის ზრდის პროცესზე.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

საკვლევ ობიექტად გამოვიყენეთ სიმინდის ჯიში „აჯამეთის თეთრი“ [1, 2].

ცდები ტარდებოდა ლაბორატორიულ პირობებში.

პლასტიდური პიგმენტების რაოდენობრივი შემცველობა სიმინდის აღმონაცენების ფოთლებში, კოლეოპტილში და მეზოკოტილში შეისწავლებოდა ცნობილი მეთოდიკით [18]. საკვლევი ხსნარების სიმკვრივე ისაზღვრებოდა სპექტროფოტომეტრ „СФ—26“-ზე, პიგმენტების რაოდენობრივი შემცველობა — ვეტშტეინის ფორმულებით [28], საჭიროებისდამიხედვით შეგვქონდა სათანადო შესწორება ფორმულაში ქლოროფილ b-სათვის [5, 21].

ანთოციანური პიგმენტების რაოდენობრივი შემცველობა შეისწავლებოდა სიმინდის აღმონაცემების ფესვებში, მეზოკოტილში და კოლეოპტილში ციანიდინის მრუდის გამოყენებით [15]. ცნობილია, რომ სიმინდის სხვადასხვა ჯიშის ანთოციანური პიგმენტების შემადგენლობაში დომინირებს ციანიდინი [3, 25]. ამგვარად, ამ მრუდის გამოყენება სავსებით გამართლებულია.

წინასწარ დამბალი თესლები კიუვეტით იდგმებოდა თერმოსტატში (თერმოსტატის t=26°—28°C) გასაღვივებლად. მეორე დღეს გაღვივებული სიმინდის თესლები გადაგვქონდა პეტრის ჯამებზე ფანჯრებიდით შესაბამისი კონცენტრაციის საკვლევ ხსნარებს. პეტრის ჯამები თავსდებოდა თერმოსტატში ერთი დღით. მესამე დღეს სიბნელეში იზომებოდა მცენარეების სიგრძე. იზომებოდა, აგრეთვე, საერთო კონტროლი და ცდა. შემდეგ ისევ ემატებოდა შესაბამისი კონცენტრაციის საკვლევი ხსნარი და პეტრის ჯამები იდგმებოდა განათებაზე 24 საათით (განათების ინტენსიობა=1700 ლუქსს). მეოთხე დღეს იზომებოდა მცენარეების სიგრძე და ისწავლებოდა პლასტიდური და არაპლასტიდური პიგმენტების შემცველობა ნაზარდებში.

კონტროლი იყო ორგვარი — საერთო კონტროლი და კონტროლი. საერთო კონტროლს წარმოადგენდა დისტილატზე გაზრდილი აღმონაცენები, რომლებიც 2 დღის განმავლობაში იმყოფებოდნენ სიბნელეში და ერთი დღე სინათლეზე; კონტროლს —2 დღე სიბნელეში დისტილატზე და მესამე დღეს სინათლეზე საკვლევ ხსნარზე მყოფი მცენარეები.

გამოყენებულია ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის სამი კონცენტრაციის ხსნარები (10, 50 და 100 მგ/ლ). ზრდის ინტენსიობა აღირიცხებოდა საშუალოდ 10 მცენარეზე, ხოლო ექსპერიმენტი ჩატარდა 3-ჯერადი გამეორებით.

კვლევის შედეგები და მათი განხილვა

აღმოჩნდა, რომ ქლორამფენიკოლის სხვადასხვა კონცენტრაციით აღმოცენების დამუშავება საკმაოდ მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს, როგორც პიგმენტების ბიოსინთეზზე, ასევე აღმონაცენების ზრდის პროცესზე*.

როგორც ირკვევა (ცხრ. 1) საშუალო კონცენტრაციის ქლორამფენიკოლი სიმინდის აღმონაცენების ფოთლებში იწვევს, როგორც ქლოროფილების ასევე კაროტინოიდების რაოდენობის საგრძნობ შემცირებას. ხოლო კოლეოპტილში ძირითადად აფერხებს კაროტინოიდების ბიოსინთეზს.

რაც შეეხება მეზოკოტილის პლასტიდურ პიგმენტებს, მათი ბიოსინთეზი საგრძნობლად აქტიურდება. შესაბამისად მწვანე პიგმენტებისათვის დაახლოვებით 2-ჯერ, ხოლო კაროტინოიდებისათვის — 1,5-ჯერ.

მაღალი კონცენტრაციის ქლორამფენიკოლი აღმონაცენების ფოთლებში იწვევს როგორც მწვანე, ასევე ყვითელი პიგმენტების ბიოსინთეზის დაკნინებას მაშინ, როდესაც კონტროლთან შედარებით (საკვლევი ხსნარის დამატება ერთჯერადია) აღინიშნება ქლოროფილების და კაროტინოიდების ბიოსინთეზის რამდენამდე გააქტიურება.

* ყველა შემთხვევაში ტარდება ცდის ვარიანტის შედარება საერთო კონტროლთან

ეროვნული ბიბლიოთეკა

ქლორამფენიკოლის გავლენა პლასტიდური პიგმენტების შემცველობაზე
(პიგმენტების რაოდენობა მგ% ნედლ წონაზე)

ორგანო	პიგმენტები	საერთო კონტროლი	ქლორამფენიკოლი 50 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	ქლორამფენიკოლი 100 მგ/ლ	
			კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა
ფოთოლი	ქლოროფილი a	67	52	43	49	45	45
	ქლოროფილი b	23	20	17	19	14	19
	a+b	90	72	60	68	59	64
	კაროტინოიდები c	44	32	29	34	28	31
	a : b	2,9	2,6	2,5	2,5	3,2	2,3
	a+b : c	2,0	2,2	2,0	2,0	2,1	2,0
კოლეოპტილი	ქლოროფილი a	4,0	3,1	3,7	2,8	3,4	3,1
	ქლოროფილი b	1,5	1,1	1.6	1,4	1,2	1,4
	a+b	5,5	4,2	5,3	4,2	4,6	4,5
	კაროტინოიდები c	2,6	2,0	1,9	3,6	2,2	1,9
	a : b	2,6	2,8	2,3	2,0	2,8	2,2
	a+b : c	2,1	2,1	2,8	1,1	2,0	2,3
მეზოკოტილი	ქლოროფილი a	0,23	0,28	0,41	0,31	0,28	0,32
	ქლოროფილი b	0,10	0,10	0,25	0.18	0,17	0,15
	a+b	0,33	0.38	0,66	0,49	0,45	0,47
	კოროტინოიდები c	0,24	0,30	0,37	0,41	0,35	0,39
	a : b	2,3	2,8	1,6	1,7	1.6	2,1
	a+b : c	1,4	1,2	1,7	1,2	1,3	1,2

კოლეოპტილში აღინიშნება ქლოროფილების ბიოსინთეზის გააქტიურება და კაროტინოიდების ბიოსინთეზის საგრძნობი შესუსტება.

მაღალი კონცენტრაციის ქლორამფენიკოლი პიგმენტების ბიოსინთეზზე მეზოკოტილში გავლენას თითქმის არ ახდენს.

ბუნებრივია დაისვას კითხვა, რითია განპირობებული მეზოკოტილში (საშუალო კონცენტრაცია) და ნაწილობრივ კოლეოპტილში (მაღალი კონცენტრაცია) პლასტიდური პიგმენტების ბიოსინთეზის გააქტიურება — მათი საგრძნობი რაოდენობრივი მატება? ამ პლასტიდების განსაკუთრებული მდებარეობით, თუნდაც „განსაკუთრებული“ — შედარებით პრიმიტიული აგებულებით [10—13], თუ მაღალი ფოტოაქტიურობით [10, 12], ერთი მხრივ, და, მეორე მხრივ, ამ პლასტიდების პიგმენტური სისტემის ცილა-ლიპიდური კავშირის თავისებურებით [10, 11, 13], ცილა-ლიპიდურ კომპლექსში მტკიცედ დაკავშირებული ქლოროფილების დაშლით თუ ლაბილური ფორმების დაგროვებით?

ლიტერატურის მიმოხილვის შედეგად ირკვევა, რომ ქლორამფენიკოლი იწვევს ქლოროპლასტების ფერმენტების აქტიობის სრულ ინჰიბირებას [4]; გარდა ამისა, ერთის მხრივ, უნდა ამცირებდეს ქლოროფილების ბიოსინთეზის აქტიური ცენტრების რიცხვს და მეორეს მხრივ კი ცილოვანი სინთეზის ინჰიბირება უნდა იწვევდეს წარმოქმნილ ქლოროფილ a-ს მდგომარეობის შეცვლას. უკანასკნელის ლაბილიზაცია თავის მხრივ ხელს უნდა უწყობდეს ქლოროფილ b-ს ფორმირების პროცესის მიმდინარეობას [22]. საინტერესოა, რომ ქლოროპლასტების ულტრასტრუქტურის ცვალებადობაც უკავშირდება ქლორამფენიკოლით გამოწვეულ ქლოროფილ b-ს სიბნელის ბიოსინთეზის გააქტიურებას [19], რაც კიდევ უფრო გასაგები ხდება თანამედროვე მონაცემებით, სადაც ექსპერიმენტულად დასაბუთებულია ქლოროფილ a-ს და ქლოროფილ b-ს მოლეკულების ურთიერთგარდაქმნა [20].

აქედან გამომდინარე გასაგები ხდება, ზოგ შემთხვევაში, ქლორამფენიკოლით გამოწვეული პლასტიდური პიგმენტების რაოდენობრივი ცვლილება.

რაც შეეხება ქლოროფილების შეფარდებას, საშუალო კონცენტრაციის ქლორამფენიკოლი იწვევს ამ შეფარდების მაჩ-

ვენებლის შემცირებას, ხოლო მაღალი კონცენტრაციის ინჰიბიტორი კოლეოპტილსა და მეზოკოტილში იწვევს ამ შეფარდების გაზრდას. ორივე კონცენტრაციის ინჰიბიტორი იწვევს ქლოროფილების კაროტინოიდებთან შეფარდების მაჩვენებლის გაზრდას.

შეისწავლებოდა აგრეთვე სიმაზინის ზეგავლენა სიმინდის აღმონაცენების ფოთლების, კოლეოპტილის და მეზოკოტილის პლასტიდური პიგმენტების ბიოსინთეზზე.

ნიშნება პიგმენტების ბიოსინთეზის დაკნინება.

ეროვნული ბიბლიოთეკა

მაღალი კონცენტრაციის სიმაზინი (ცხრ. 2) კი რამდენადმე სხვა სურათს იძლევა. ფოთლებში და კოლეოპტილში თუ აღინიშნება მწვანე პიგმენტების ბიოსინთეზის მაინც შესამჩნევი შემცირება, კაროტინოიდების ბიოსინთეზი — პირიქით, საგრძნობლად აქტიურდება. მეზოკოტილში კვლავ აღინიშნება როგორც ქლოროფილების, ისევე კაროტინოიდების ბიოსინთეზის მნიშვნელოვანი გააქტიურება.

ცხრილი 2

სიმაზინის გავლენა პლასტიდური პიგმენტების შემცველობაზე
(პიგმენტების რაოდენობა მგ% ნედლ წონაზე)

ორგანო	პიგმენტები	საერთო კონტროლი	სიმაზინი 10 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	სიმაზინი 50 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	სიმაზინი 100 მგ/ლ	
			კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა
ფოთოლი	ქლოროფილი a	40,0	42,5	26,0	26,0	33,6	37,5	32,5	29,5	28,5
	ქლოროფილი b	17,5	20,0	13,0	14,0	17,6	15,5	13,5	11,5	12,5
	a+b	57,5	62,5	39,0	40,0	51,2	53,0	46,0	41,0	41,0
	კაროტინოიდები c	29,5	24,5	19,5	22,5	26,5	27,5	24,5	24,5	32,0
	a : b	2,2	2,1	2,0	1,8	1,9	2,4	2,4	2,5	2,2
	a+b : c	1,9	2,5	2,0	1,7	1,9	1,9	1,8	1,6	1,2
კოლეოპტილი	ქლოროფილი a	4,0	4,45	4,1	4,35	4,95	4,65	4,95	5,5	5,2
	ქლოროფილი b	1,85	1,9	1,33	2,0	2,0	2,4	1,95	1,6	1,6
	a+b	5,85	6,35	5,43	6,35	6,95	7,05	6,9	7,1	6,8
	კაროტინოიდები c	3,0	3,45	3,15	3,5	3,15	3,45	2,75	4,3	4,0
	a : b	2,1	2,3	3,0	2,1	2,4	1,9	2,5	3,4	3,2
	a+b : c	1,9	1,8	1,7	1,8	2,2	2,0	2,5	1,6	1,7
მეზოკოტილი	ქლოროფილი a	1,26	1,10	1,44	0,6	0,84	0,6	0,3	0,52	0,78
	ქლოროფილი b	1,05	0,72	1,08	0,5	0 35	0,45	0,24	0,15	0,32
	a+b	2,31	1,82	2,52	1,1	1,19	1,05	0,54	0,67	1,1
	კაროტინოიდები c	0,83	0,89	1,43	0,77	0,79	0,7	0,31	0,76	0,87
	a : b	1,2	1,5	1,3	1,2	2,4	1,3	1,2	3,4	2,4
	a+b : c	2,7	2,0	1,7	1,4	1,5	1,5	1,7	0,80	1,2

ირკვევა, რომ დაბალი კონცენტრაციის სიმაზინი (ცხრ. 2) იწვევს ქლოროფილების და კაროტინოიდების ბიოსინთეზის საგრძნობ დაკნინებას, როგორც ფოთლებში ისევე კოლეოპტილში. მეზოკოტილში კი აღინიშნება პლასტიდური პიგმენტების ბიოსინთეზის გააქტიურება.

ქლორამფენიკოლისაგან განსხვავებით საშუალო კონცენტრაციის სიმაზინი (ცხრ. 2) იწვევს პლასტიდური პიგმენტების ბიოსინთეზის საგრძნობ გააქტიურებას, როგორც ფოთლებში, ისევე კოლეოპტილში, ხოლო მეზოკოტილში კი პირიქით — აღი-

ქლოროფილების შეფარდების მაჩვენებელი სიმაზინის ზემოქმედების შედეგად ძირითადად მატულობს, ხოლო ქლოროფილების კაროტინოიდებთან — დაბალი და მაღალი კონცენტრაციის სიმაზინის გამოყენებისას კლებულობს მეზოკოტილსა და კოლეოპტილში, მაშინ როდესაც ამ შეფარდების მაჩვენებელი ფოთლებში იზრდება დაბალი და საშუალო კონცენტრაციის სიმაზინის გამოყენების შემთხვევაში, ხოლო მაღალი კონცენტრაციისას — კლებულობს.

სიმაზინის ზემოქმედების შედეგად კაროტინოიდების მატება შეიძლება გამოწვეული იყოს არა ქლოროპლასტების კაროტინოიდების მატებით, არამედ თვით პროტოპლასტის კაროტინოიდების ბიოსინთეზის გააქტიურებით, ხოლო ქლოროფილებისა კი (მეზოკოტილში, ზოგ შემთხვევაში ფოთლებსა და კოლეოპტილში) — წარმოქმნილ ქლოროფილ a-ს მდგომარეობის შეცვლით.

საერთოდ კი არ არის გამორიცხული, რომ ქლოროფილები ასრულებენ ფოტორეცეპტორების როლს [27], რომელნიც როგორც ჩანს უნდა მონაწილეობდნენ ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის ჰერბიციდული აქტიობის რეალიზაციაშიც.

ქლორამფენიკოლი სიმინდის აღმონაცენების ფესვების, მეზოკოტილის და კოლეოპტილის არაპლასტიდური პიგმენტების — ანთოციანების ბიოსინთეზზე უარყოფით გავლენას ახდენს (ცხრ. 3). კერძოდ, ფესვებში ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზი საერთო კონტროლთან შედარებით საგრძნობლად კნინდება. თვით კონტროლში (დაბალი და მაღალი კონცენტრაცია) კი ხდება ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზის გააქტიურება. როგორც ჩანს, ქლორამფენიკოლის ერთჯერადი ზემოქმედება იწვევს ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზის გარკვეულ სტიმულირებას.

ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზზე სიმაზინის გავლენა მკვეთრად განსხვავდება ქლორამფენიკოლის ზეგავლენისაგან.

თუ სიმაზინის დაბალი კონცენტრაციის ხსნარი (ცხრ. 4) მხოლოდ ფესვებში იწვევს ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზის საგრძნობ დაკნინებას, მაღალი კონცენტრაციის ხსნარები (და დაბალი — კოლეოპტილსა და მეზოკოტილისათვის) იწვევენ ანთოციანური პიგმენტების რაოდენობრივ მატებას, როგორც ფესვებში, ისევე კოლეოპტილსა და მეზოკოტილში. ერთი კია, რომ სიმაზინის შემთხვევაშიც მისი ერთჯერადი ზემოქმედება ფესვებში (დაბალი და მაღალი კონცენტრაცია), მეზოკოტილსა და კოლეოპტილში (საშუალო და მაღალი კონცენტრაცია) იწვევს აგრეთვე ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინ-

ცხრილი 3

ქლორამფენიკოლის გავლენა სიმინდის ნაზარდების ანთოციანური პიგმენტების შემცველობაზე მგ % ნედლ წონაზე

ორგანო	საერთო კონტროლი	ქლორამფენიკოლი 10 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	ქლორამფენიკოლი 50 ᲛᲒ/Ლ		საერთო კონტროლი	ქლორამფენიკოლი 100 მგ/ლ	
		კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა
ფესვი	20,0	25,0	14,0	25,0	16,5	24,0	25,5	26,1	21,0
მეზოკოტილი	1 62	1,38	0,69	2,28	1,84	1,60	0,87	0,69	1,02
კოლეოპტილი	0,91	1,10	0,60	1,04	0,80	0,87	0,43	0,50	0,50

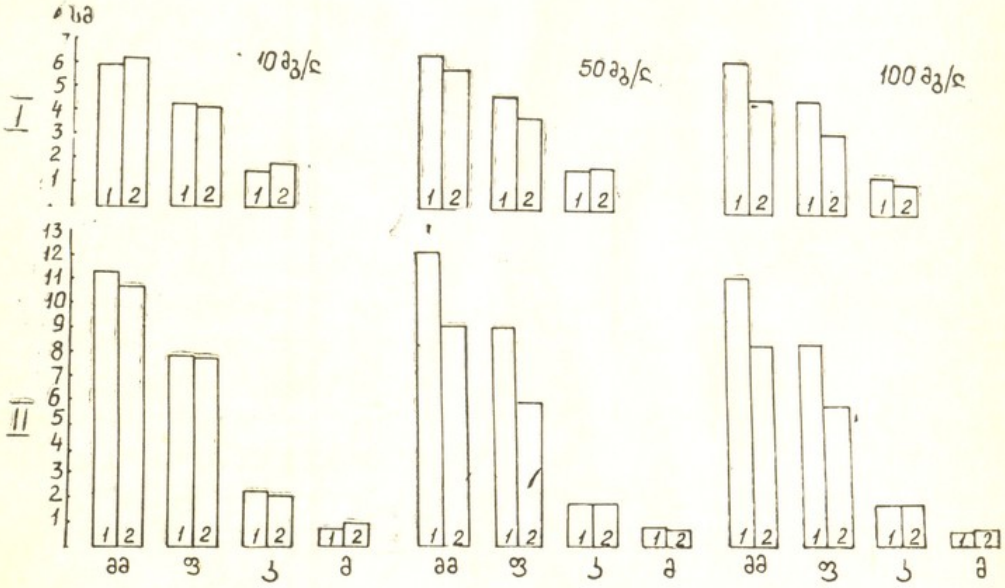
ცხრილი 4

სიმაზინის გავლენა სიმინდის ნაზარდების ანთოციანური პიგმენტების შემცველობაზე მგ% ნედლ წონაზე

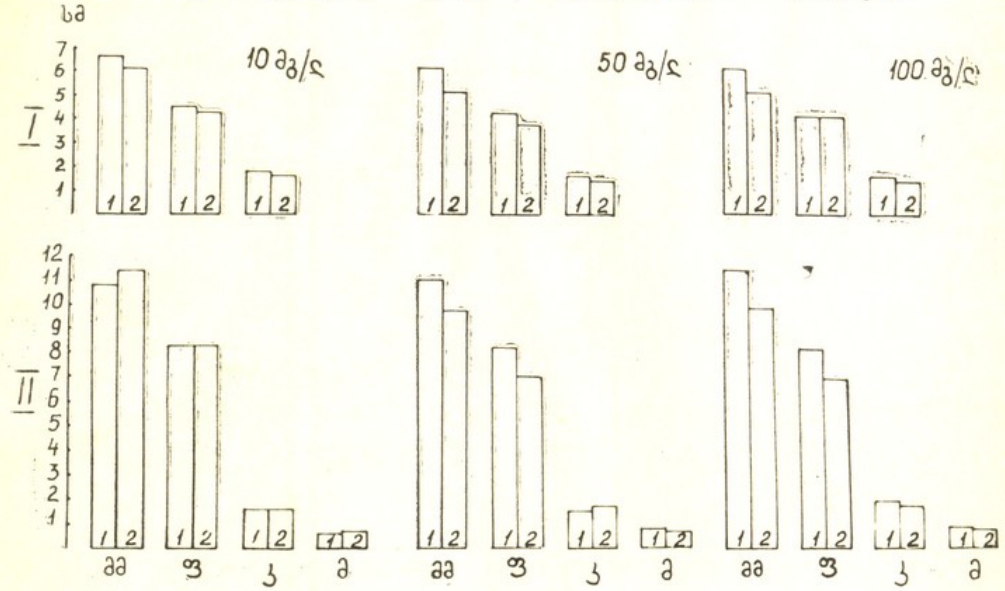
ორგანო	საერთო კონტროლი	სიმაზინი 10 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	სიმაზინი 50 მგ/ლ		საერთო კონტროლი	სიმაზინი 100 მგ/ლ	
		კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა		კონტროლი	ცდა
ფესვი	37,6	40,1	29,3	33,1	23,1	32,5	16,8	24,3	20,0
მეზოკოტილი	15,0	13,2	22,5	18,9	27,1	22,5	4,3	8,1	8,8
კოლეოპტილი	3,4	2,9	4,5	3,7	4.4	5,5	2,8	5,3	5,6

თეზის ერთგვარ სტიმულირებას საკონ-ტროლო ვარიანტში.

ვფიქრობთ, არაა გამორიცხული, რომ ქლორამფენიკოლს და სიმაზინს მოქ-მედების უფრო ფართო სპექტრი გააჩ-



სურ. 1. ქლორამფენიკოლის გავლენა სიმინდის ნაზარდების ზრდის პროცესზე: I-II — გა-ნათების რეჟიმის პირველი და მეორე ვარიანტი; 1 — საერთო კონტროლი; 2 — ცდა; მმ — მთლიანი მცენარე; ფ — ფესვი; კ — კოლეოპტილი; მ — მეზოკოტილი



სურ. 2. სიმაზინის გავლენა სიმინდის ნაზარდების ზრდის პროცესზე: I-II — განათების რეჟიმის პირველი და მეორე ვარიანტი; 1 — საერთო კონტროლი; 2 — ცდა; მმ — მთლიანი მცენარე; ფ — ფესვი; კ — კოლეოპტილი; მ — მეზოკოტილი

ნდეთ (მითუმეტეს თუ მხედველობაში მი-ვიღებთ ინჰიბიტორის კონცენტრაციას, მის ზემოქმედების სიხშირეს მცენარეზე, მცენარის ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას, განათების რეჟიმს და ა. შ.). მაგრ ერთი მხრივ დადებითი, ხოლო მეორეს მხრივ უარყოფითი გავლენა ციტოპლაზმის ლოვან კომპონენტებზე თავისებურ დაღს უნდა ასვავდეს ანთოციანური პიგმენტე-ბის რაოდენობრივ შემცველობას, თუნ-დაც ბიოსინთეზს. მითუმეტეს, რომ ამ ბო-ლო დროს სულ უფრო ვრწმუნდებით ან-თოციანური პიგმენტების წარმოქმნის ცი-

ტოპლაზმატური სტრუქტურის არსებობაში [10, 17, 23].

შეისწავლებოდა აგრეთვე ორივე ინჰიბიტორის გავლენა აღმონაცენთა ზრდის პროცესზე. ზრდის პროცესი შეისწავლებოდა განათების რეჟიმის ორ ვარიანტში: 48-საათიან უწყვეტ სიბნელეში (I ვარიანტი) და 48-საათიან უწყვეტ სიბნელეს ენაცვლებოდა 24-საათიანი უწყვეტი განათება (II ვარიანტი)*.

როგორც ჩვენი მონაცემებიდან (სურ. 1) ირკვევა საშუალო და მაღალი კონცენტრაციის ინჰიბიტორები განათების რეჟიმის ორივე ვარიანტში შემაფერხებლად მოქმედებენ მთლიანი მცენარისა და ფესვების ზრდაზე. ამასთან მაღალი კონცენტრაციის ქლორამფენიკოლი უფრო აფერხებს ზრდის პროცესს, ვიდრე დაბალი კონცენტრაციის ინჰიბიტორი. ხოლო კოლეოპტილისა და მეზოკოტილის ზრდაზე დაბალი, საშუალო და მაღალი კონცენტრაციის ხსნარები მკვეთრ გავლენას ვერ ახდენენ. შეიძლება ითქვას, რომ მეზოკოტილისათვის და კოლეოპტილისათვის, ზოგ შემთხვევაში, ზრდის მცირედი გააქტიურებაც კი აღინიშნება. ეს მოვლენა როგორღაც გარკვეულ კორელაციურ კავშირში უნდა იმყოფებოდეს ამ ორგანოების პლასტიდური პიგმენტების ბიოსინთეზის გააქტიურებასთან, რაც, როგორც ჩანს, გამოწვეული უნდა იყოს ინჰიბიტორის დადებითი ზეგავლენისაგან.

სიმაზინის (სურ. 2) მაღალი კონცენტრაციის ხსნარები ზრდის დინამიკაზე ისევე მოქმედებენ, როგორც ქლორამფენიკოლის მაღალი კონცენტრაციის ხსნარები. მცენარის მთლიანი სიგრძე და ფესვების ზრდა საგრძნობლად კნინდება სიმაზინის ზემოქმედებისაგან, იმ განსხვავებით, რომ ქლორამფენიკოლის ზემოქმედება ზრდის პროცესს 1,5-ჯერ უფრო მეტად აკნინებს, ვიდრე სიმაზინის ზემოქმედება (სიმაზინი დაახლოვებით 1,1-ჯერ ამცირებს ზრდის პროცესს).

ამგვარად, ორივე ინჰიბიტორის — ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის ზეგავლენა ანთოციანური პიგმენტების ბიოსინთეზზე და ზრდის პროცესზე უარყოფით გავლენას ახდენს.

საერთოდ არაა გამორიცხული, რომ ამ ინჰიბიტორთა აქტიობა პლასტიდურ პიგმენტთა ფოტორეცეპტორული ფუნქციის დარღვევის გზითაც ხორციელდებოდეს. მეორეს მხრივ, თუ მხედველობაში მივიღებთ, რომ ქლოროპლასტები შეიძლება ჩაითვალოს პოლიფუნქციის მატარებელ ორგანელებად [10, 12], მაშინ მწვანე პიგმენტების მონაწილეობის დაშვება ქლორამფენიკოლის და სიმაზინის ჰერბიციდული აქტიობის რეალიზაციაშიც სრულიად დასაშვებია.

ЛИТЕРАТУРА

1. მირიანაშვილი ვ. ზაქარიაძე ა. მინდვრის დედოფალი, „საბჭოთა საქართველო“, თბილისი, 1961.
2. წულუკიძე მ., თედორაძე ს. მოსავლის გადიდება ჰიბრიდიზაციის საშუალებით, „სახელგამი“, თბილისი, 1955.
3. Арапетян Э. Р. Торможение роста и накопление антоцианов в проростках кукурузы, канд. дисс. М., 1983.
4. Вечер А. С., Долбик Г. М. В сб.: Питание и обмен веществ у растений. «Наука и техника», Минск, 1975, 7—11.
5. Гавриленко В. Ф., Ладыгина М. Е., Хандобина Л. М. Большой практикум по физиологии растений, «Высшая школа», М., 1975.
6. Йорданов Иван Т., Чакалова Елена С., Стоянова Цветана Д., Софийский ун-т, Биол. фак., Ботан., **77**, 2, 44—54, 1987.
7. Карпова Т. А., Саучанка Г. Я., Шлык А А. Изв АН БССР, сер. биол. наук, **138**, 5, 25—33, 1976.
8. Кахниашвили Х. А., Дурмишидзе С. В., Гигаури М. Ш. Физиол. раст., **36**, 1, 99—106, 1989.

* მეთოდიკის სქემის მიხედვით.

9. Кахнович Л. В., Рак Л. Д. Вестник Белорус. ун-та, сер. 2, 1, 45—49, 1979.
10. Кецховели Э. Н. Пигменты коры и древесины, Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1975.
11. Кецховели Э. Н. Кинкладзе Д. Ч., Джапаридзе И. Г., Гигинейшвили М. Н., Сараджева М. А. В сб.: Физиология морозоустойчивости виноградной лозы, «Мецниереба», Тбилиси, 1986, 160—194.
12. Кецховели Э. Н., Кватадзе М. Г., Гигинейшвили М. Н., Сараджева М. А. Изв. АН ГССР, сер. биол., 12, 3, 190—200, 1986.
13. Кинкладзе Д. Ч. Устойчивость пластидных пигментов коры и древесины некоторых древесных растений при ультрафиолетовом облучении. Автореф. канд. дисс., Тбилиси, 1975, 3—38.
14. Кушниренко М. Д., Печерская С. Н., Клевцова Е. В. Изв. АН МССР, сер. биол. и хим. наук, 1, 17—19, 1983.
15. Методы биохимических исследований растений, (Дурмишидзе С. В., Сопромадзе А. Н.), «Мецниереба», Тбилиси, 1983, 134—138.
16. Минков Иван Н. Физиол. раст., 12, 3, 14—19, 1986.
17. Музафаров Е. Н. Механизмы действия и физиологические функции флавоноидов при фотосинтезе высших растений. Автореф. докт. дисс., Тбилиси, 1990.
18. Пигменты пластид зеленых растений и методика их исследования, «Наука», М.—Л., 1964.
19. Прудникова І. В., Сердзючэнка Л. В., Шлык А. А. Весці АН БССР, сер. біял. н., 4, 55—58, 1986.
20. Рудой А. Б., Чканікова Р. А., Бязіцкі А. Ю. Весці АН БССР, сер. біял., 1, 29—31, 1986.
21. Шлык А. А. Биохимические методы в физиологии растений, «Наука», М., 1971.
22. Шлык А. А., Прудникова И. В., Мицук З. И., Суховер Л. К. ДАН СССР, 230, 1, 244—247, 1976.
23. Gifford Ernest M., Jr. and Kenneth D. Stewart. Amer. J. of Bot., 55, 3, 269—279, 1968.
24. Kar R. K., Choudhuri M. A. Physiol. plant., 70, 4, 729—734, 1987.
25. Nakatani Nobuji, Fukuda Hitoni, Fuwa Hidetsuqu, Agr. and Biol. Chem., 43, 2, 389—391, 1979.
26. Ridley Stuart M., Ridley Jeanette. Plant Physiol., 63, 2, 392—398, 1979.
27. Sato Ryo, Nagano Eiki, Oshio Hiromichi, Kamoshita Ratsuzo. Pestic. biochem. and Physiol. 31, 3, 213—220, 1988.
28. Wetts ein D. Cell Research., 12, 427—506, 1957.

ВЛИЯНИЕ ХЛОРАМФЕНИКОЛА И СИМАЗИНА НА БИОСИНТЕЗ ПИГМЕНТОВ И РОСТ КУКУРУЗЫ

Институт ботаники им. Н. Н. Кецховели АН Грузии, Тбилиси

Э. Н. Кецховели, И. П. Сихарулидзе, М. Н. Гигинейшвили, И. В. Чичиашвили, М. А. Сараджева, М. Г. Кватадзе

Резюме

Установлено, что высокие и средние концентрации ингибиторов ограничивают процессы роста растений и биосинтез антоцианов, одновременно (в ряде случаев) повышая содержание пластидных пигментов. Предполагается, что действие ингибиторов осуществляется и путем воздействия на фоторецепторную функцию пигментной системы. Если учесть полифункциональность хлоропластов, то участие зеленых пигментов в реализации гербицидной активности хлорамфеникола и симазина также вполне допустимо.

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

EFFECT OF CHLORAMPHENICOL AND SIMAZINE ON PIGMENT BIOSYNTHESIS AND GROWTH OF MAIZE

E. KETSKHOVELI, I. SIKHARULIDZE, M. GIGINEISHVILI, I. CHICHIASHVILI, M. SARAJEVA, M. KVATADZE

N. Ketskhoveli Institute of Botany, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Summary

High and middle concentrations of the inhibitors—chloramphenicol and simazine, were found to restrict the process of plant growth and biosynthesis of anthocyans, simultaneously, in a number of cases, increasing the content of plastid pigments. The action of the inhibitors is supposed to be accomplished also through its action on the photoreceptor function of the pigment system. If one takes into account the polyfunctional character of chloroplasts, then the involvement of green pigments in the realization of herbicide activity of chloramphenicol and simazine is not excluded either.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული ბიბლიოთეკა

УДК 663.13 (008.8)

МИКРОБИОЛОГИЯ

ОБРАЗОВАНИЕ БЕЛКА ТЕРМОФИЛЬНЫМИ МИКРОМИЦЕТАМИ ПРИ ВЫРАЩИВАНИИ ИХ НА ЦИТРУСОВОЙ МУКЕ

М. О. Мачавариани, Л. Л. Квачадзе

Институт биохимии растений им. С. В. Дурмишидзе АН Грузии, Тбилиси

Поступила в редакцию 01.02.91

Показана возможность получения богатой кормовым белком биомассы путем биоконверсии цитрусовой муки термофильными микромицетами — продуцентами целлюлаз. Получены биомассы, содержащие до 16% кормового белка, аминокислотный состав которых удовлетворяет требованиям FAO.

Дефицит белковых продуктов, вызываемый нарастающими темпами пищевого производства [1, 2], с каждым годом становится все ощутимее. В связи с этим большой интерес ученых привлекает проблема утилизации отходов сельского хозяйства и консервной промышленности путем их биоконверсии в обогащенные кормовым белком биомассы. Перспективным в этом направлении представляется использование продуцирующих экстрацеллюларные целлюлазы микроскопических грибов, способных гидролизовать целлюлозосодержащие отходы, включая затем продукты гидролиза в качестве источников углерода в процессах метаболизма.

Полученные таким образом биомассы, как правило, богаты белком, отличаются пониженным содержанием целлюлозы и ее производных, нетоксичны и по составу аминокислот удовлетворяют требованиям FAO.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы штаммы термофильных микромицетов — продуцентов целлюлаз — Aspergillus terreus AT - 490, Sporotrichum pulverulentum, Chaetomium thermophile, полученные из коллекции типовых культур микроорганизмов лаборатории биотехнологии Института биохимии растений им. С. В. Дурмишидзе АН Грузии.

Грибы выращивали в качалочных колбах, емкостью 750 *мл*, при заполнении их питательной средой, объемом 150 *мл* на качалке при 200 *об/мин* в жидкой питательной среде следующего состава *(г/л)*:

А) для A. terreus AT - 490 и S. pulverulentum: $NaNO_3$—3,0; KH_2PO_4—2,0 ; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$—0,5,

б) для Ch. thermophile: $(NH_4)_2SO_4$—1,3; KH_2PO_4 — 6,8; $MgSO_4 \cdot 7H_2O$—0,5; $CaCl_2$—1,5.

pH питательной среды составлял 5,0. Культивирование проводили при 40° в течение 3-х суток. В качестве посевного материала использовали 10-суточные культуры, выращенные на сусло-агаре (8%).

Источником углерода в питательной среде служила цитрусовая мука, вносимая в концентрации от 1 до 6%, что позволяло определять ту оптимальную концентрацию отхода, которая обеспечивала максимальный выход белка и биомассы.

Определение сырого протеина проводили по Къельдалю [5], нуклеиновых кислот — спектрофотометрическим методом [7], жиров — методом С. Рушковского [6], целлюлозы — методом Апдеграфа [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследован состав использованной в работе цитрусовой муки, служащей сырьем для биоконверсии в богатую белком биомассу. Оказалось, что каротина в ней содержится 48 *мг/кг* при влажности муки 13,3%. Содержание других веществ оказалось следующим (%): кальций — 0,55; фосфор — 0,10; сырая клетчатка — 17,9; сырой жир — 3,1; сырая зола — 2,6; БЭВ — 79,3; сырой протеин — 7,1; гемицеллюлоза — 9,8; лигнин — 5,1.

Для установления оптимального возраста посевной культуры, при котором достигается выход максимального количества биомассы с высоким содержанием в ней белка, каждый из использованных в работе микромицетов, т. е. A. terreus AT - 490, S. pulverulentum и Ch. thermophile, засевали в инкубационные пробирки, содержащие универсальную питательную среду. Затем, в течение 30 суток ежесуточно «вскрывали» очередную пробирку, пересеивая суспензии каждого из микромицетов в жидкую питательную среду, содержащую в качестве единственного источника углерода цитрусовую муку.

Оказалось, что оптимальный возраст посевных культур исследованных микромицетов составляет для A. terreus AT-490 — 14 суток, для S. pulverulentum — 12 суток, а для Ch. thermophile — 18 суток.

Следующей задачей было установление оптимального содержания цитрусовой муки в питательной среде. Для этого их содержание в биоконверсионных колбах изменяли от 1 до 6% при продолжительности самого процесса биоконверсии до 3 суток.

В случае A. terreus AT-490 и Ch. thermophille оптимальным оказались 4%, а в случае S. pulverulentum — 3%.

Вместе с тем, при оценке перспективности того или иного пути биоконверсии следует принимать во внимание не только процентное содержание белка в образуемой биомассе микромицетов, выращенных на данном отходе, но и количество самой биомассы, так как малая ее величина даже при высоком содержании в ней белка ставит под сомнение возможность ее рекомендации в качестве производимой в промышленных масштабах кормовой добавки. Поэтому была исследована динамика накопления биомассы и процентного содержания в ней белка в течение пяти суток при биоконверсии цитрусовой муки каждым из трех микромицетов. Полученные данные представлены в табл. 1. В этой же таблице приведена динамика потребления целлюлозы в процессе биоконверсии.

Таблица 1

Динамика образования биомассы микроорганизмов, накопления сырого протеина, расходования целлюлозы при выращивании микроорганизмов на цитрусовой муке: 1 — биомасса, *г*; 2 — сырой протеин, %; 3 — целлюлоза, *г*; 4 — целлюлоза, %

Длительность культивирования, сутки	Штамм											
	A. terreus AT - 490				S. pulverulentum				Ch. thermophile			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
К	4,5	7,1	0,8	17,9	3,4	7,1	0,61	17,9	4,5	7,1	0,81	17,9
1/3	4,6	8,3	0,72	15,7	3,6	7,9	0,59	16,3	5,1	8,8	0,74	14,4
1	5,2	12,0	0,65	12,5	3,9	9,3	0,54	13,8	6,2	11,9	0,65	10,5
2	6,4	16,2	0,52	8,1	4,6	11,6	0,49	10,8	6,0	11,4	0,60	10,0
3	6,2	15,5	0,48	7,7	4,8	13,0	0,45	9,5	5,5	9,8	0,58	10,5
4	5,1	13,0	0,47	9,2	4,5	11,2	0,43	9,6	5,0	8,8	0,58	11,5
5	4,2	10,2	0,46	11,0	3,7	8,0	0,42	11,3	4,6	8,2	0,58	12,5

Продолжительность биоконверсии во всех случаях ограничена пятидневным сроком—ввиду того, что по прошествии пяти суток падение регистрируемых показателей становилось настолько очевидным и необратимым, что дальнейший их контроль терял смысл. Как видно из данной таблицы, во всех случаях наблюдается достаточно четко выраженные максимумы на зависимостях процентного содержания в биомассах сырого протеина от времени биоконверсии. Эти максимумы приходились для A. terreus AT-490 на 2-е сутки, для S. pulverulentum — на третьи сутки, а для Ch. thermophile максимум зарегистрирован уже на первые сутки биоконверсии. Оказалось, что в эти же интервалы времени наблюдается максимальное количество накопленной биомассы, однако это обстоятельство есть результат совпадения, а не какой-то универсальной закономерности.

Следует отметить, что процентное содержание белка в биомассе не может служить объективным показателем эффективности конкретного варианта биоконверсии. Поэтому следует оценить отношение абсолютного прироста белка к исходной массе отхода. Эта безразмерная величина оказалась равна: для A. terreus AT-490 — 0,160; для S. pulverulentum — 0,111; для Ch. thermophile — 0,091.

Относительный прирост белка в исследованных случаях оказался равен: для A. terreus AT-490 — 224,4%; для S. pulverulentum — 158%; для Ch. thermophile — 130%.

hile в первые восемь часов процесса (равна 0,075 *г/ч*), а максимальная скорость накопления белка в биомассе (0,231 *процент/ч*) — в случае A. terreus AT-490 в интервале 8—24 *ч* биоконверсии.

Что касается утилизации целлюлозы, то в наибольшей степени она наблюдается в случае A. terreus AT-490, когда 42,2% исходной целлюлозы претерпевает гидролиз. Следует отметить, что целлюлазный комплекс A. terreus AT-490 выгодно отличается от целлюлаз двух других использованных в работе микромицетов [1, 2].

Для оценки эффективности процесса трансформации целлюлозы в белок (речь, безусловно, идет не о прямой трансформации) представляет интерес оценка прироста белка, регистрируемого при утилизации единицы массы целлюлозы, исходно содержащейся в отходе. Этот показатель для использованных в работе микромицетов оказался равен: A. terreus AT-490 — 2,48; S. pulverulentum — 2,37; Ch. thermophile — 2,56. Следовательно, все три микромицета практически одинаково эффективно трансформируют в белок целлюлозу цитрусовой муки. Количество нуклеиновых кислот не превышает 2%.

В заключение приведем химический состав биомасс в день максимального содержания в них белка (табл. 2).

Таблица 2

Состав биомасс (%) в момент максимального содержания в них сырого протеина: 1 — A. terreus AT-400; 2 — S. pulverulentum, 3 — Ch. thermophile

Штамм	Влажность	Каротин, *мг/кг*	Ca	P	Сырой протеин	Клетчатка	Жир	Зола	БЭВ
1	9,5	50	0,68	0,68	16,2	17,5	1,89	6,17	58,2
2	9,9	40	0,61	0,68	11,9	19,4	2,25	5,34	61,2
3	9,7	45	0,78	0,45	13,0	10,3	2,66	5,53	68,5

Максимальная скорость накопления биомассы отмечена при биоконверсии цитрусовой муки грибом Ch. thermop-

Итак, исследование процесса биоконверсии одного из отходов сельскохозяйственного производства Респуб-

лики Грузия — цитрусовой муки — показало, что термофильными микромицетами возможно превратить ее в богатую белком кормовую биомассу, причем наиболее эффективно процесс биоконверсии протекает при культивировании на данном отходе мутантного штамма A. terreus AT-490 [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Билай В. И., Билай Т. И., Мусич Е. Г. Трансформация целлюлозы грибами, «Наукова думка», Киев, 1982.
2. Лобанок А. Г., Бабицкая В. Г. Микробиологический синтез белка на целлюлозе, «Наука и техника», Минск, 1976.
3. Мачавариани М. О., Квачадзе Л. Л. Сообщения АН ГССР, 140, 2, 401—404, 1990.
4. Мачавариани М. О, Квачадзе Л. Л. Сообщения АН ГССР, 139, 3, 585—588, 1990.
5. Плешков Б. П. Практикум по биохимии, М., 1976.
6. Рушковский С. В. Зоотехнический анализ кормов, Тбилиси—Крцаниси, 1985, 10.
7. Спирин А. С. Биохимия, 23, 656—662, 1958.
8. Kvesitadze G. I. 3-rd Symposium of Socialist Countries on Biotechnology, Bratislava, Chechoslovakia, 25—29 April, 1983, 33
9. Updegraff D. M. Analit. Bioch., 32, 420—424, 1969.

ციტრუსის ფქვილზე გაზრდილი თერმოფილური მიკრომიცეტების მიერ ცილების წარმოქმნა

მ. მაჭავარიანი, ლ. კვაჭაძე

საქართველოს მეფნიერებათა აკადემიის ს. დურმიშიძის სახელობის მცენარეთა ბიოქიმიის ინსტიტუტი, თბილისი

რეზიუმე

შერჩეულია თერმოფილური მიკრომიცეტები: მუტანტური შტამი Aspergillus terreus AT-490, Sporotrichum pulverulentum, Chaetomium thermophile — ცელულაზის პროდუცენტები. ციტრუსის ფქვილზე მათი კულტივირებისას მიღებულია ცილით მდიდარი ბიომასები. დადგენილია ანარჩენის ოპტიმალური რაოდენობა საკვებ არეში და შტამების კულტივირების ხანგრძლივობა.

აღნიშნული შტამების მიერ ცილით მდიდარი ბიომასების წარმოქმნა შესაბამისად ხდებოდა მეორე, მესამე და პირველ დღეს. ამ დროს შეთვისებული ცელულოზის რაოდენობა შეადგენდა შესაბამისად 35,7, 25,6 და 19,5%-ს.

FORMATION OF PROTEIN BY THERMOPHILIC MICROMYCETES AT THEIR GROWTH ON CITRUS FLOUR

M. MACHAVARIANI, L. KVACHADZE

S. Durmishidze Institute of Plant Biochemistry, Georgian Academy of Sciences, Tbilisi

Summary

Thermophilic microorganisms—mutant strain Aspergillus terreus AT - 490, Sporotrichum pulverulentum and Chaetomium thermophile - producents of cellulases have been selected. It has been established that citrus flour is a convenient source of carbon for growing of these fungi and the optimum concentrations of citrus flour in nitrious medium were founded.

The protein enriched biomasses were obtained in the second, third and first day of cultivation, correspondingly.

The amount of cellulose utilized in the process of bioconvertion by abovementioned microorganisms were 35,7%, 25,6% and 19,5%, correspondingly.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

УДК 619 МИКРОБИОЛОГИЯ

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЛАЗМИД ШТАММОВ КЛОСТРИДИЕВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Дж. В. Начкебия, Т. Г. Габисония, Т. Г. Чанишвили

Грузинский зооветеринарный институт, Тбилиси
НПО «Бактериофаг» им. Г. Элиава, Тбилиси

Поступила в редакцию 15.04.91

Установлено, что штаммы клостридиев, выделенные от животных, характеризуются вирулентностью, а также резистентностью к антибиотикам. Однако штаммы, множественно устойчивые к антибиотикам, характеризуются вирулентностью для мышей при внутрибрюшинном заражении.

Чувствительные к антибиотикам штаммы содержат 1—2 плазмиды, а резистентные — 3—8 плазмид. Снижение вирулентности не связано с утратой плазмиды с молекулярной массой 70,0 *мД*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовано 12 штаммов Cl. perfringens и Cl. septicum (их характеристика в табл. 1). В качестве питательных сред использовали бульон Китт-Тарроци, глюкозокровяной агар. Чувствительность культур к антибиотикам определяли методом двукратных серийных разведений в

Таблица 1

Характеристика изученных в работе штаммов Cl. perfringens и Cl. septicum

№ штамов	Происхождение	Отношение к антибиотикам	Источник получения
Cl. perfringens			
1. В 226	Выделен от животных	S	ГКИ им. Л. А. Тарасевича
2. ДК 311	„	S	„
3. КД 239	„	S	„
4. КД 241	„	R	„
5. КД 243	„	R	„
6. КД 248	„	R	Лаборатория ВИЭВ микробиологии
7. КД 470	„	R	„
Cl. septicum			
8. А 1103	„	S	ГКИ им. Л. А. Тарасевича
9. А 1113	„	S	„
10. В 16	„	S	„
11. В 162	„	R	Лаборатория ВИЭВ микробиологии
12. В 112	„	R	„

Примечание: R—резистентность к антибиотикам;
S—чувствительность к антибиотикам

жидкой и плотной питательных средах.

Выделение плазмидной ДНК из штаммов клостридиев осуществляли по методу Н. С. Бирнбоима и С. Доли [3]). Электрофорез проводили с использованием горизонтального аппарата. Концентрация агарозы («Sigma») в геле 1%-ного буфера ТЕ: 40 *мМ* трис-ацетата, 2 *мМ* натриевой соли ЕДТА, pH-7,9. Пластинку геля после электрофореза обрабатывали раствором бромида этидия («Sigma») (0,5 *мкг/мл*) в течение 30 *мин* и просматривали в УФ-свете.

Вирулентность культур клостридиев исследовали с помощью внутрибрюшинного заражения белых беспородных мышей. Степень вирулентности штаммов клостридиев при внутрибрюшинном заражении оценивали путем вычисления $<Д_{50}$. Полученные данные обрабатывали статистически, $<Д_{50}$ определяли по Л. Риду и Х. Мунчу [5], ошибку — по формуле Пицци.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении чувствительности штаммов Cl. perfringens и Cl. septicum к антибиотикам установлено, что они характеризуются резистентностью к 3—5 антибиотикам. Наиболее часто встречающимся сочетанием маркеров антибиотикоустойчивости было To, Ap, Sm, Mn, Em, (табл. 2).

Таблица 2

Плазмидный состав штаммов клостридиев, различающихся по чувствительности к анибиотикам

№ штамма	Отношение к антибиотикам	Маркеры устойчивости	Наличие плазмид		
			Общее число	Молекулярная масса	
				Большие плазмиды	Остальные плазмиды
1. В 226	S		2	70,0	3,5
2. ДК 311	S		2	70,0	„
3. С 239	S		2	68,0	„
4. КД 241	R	Em, Tc, Ap, Sm, Mn	8	70,0	2,3—6,7
5. КД 243	R	Em, Tc, Ap, Sm, Mn	6	70,0	2,4—6,9
6. КД 248	R	Em, Tc, Ap	3	66,0	2,3—2,7
7. КД 470	R	Em, Tc, Ap, Mn	4	65,0	3,6—3,8
8. А 1103	S		1	70,0	—
9. А 113	S		2	66,0	7,4
10. В 16	S		1	66,0	—
11. В 162	R	Em, Tc, Ap, Sm, Mn	5	70,0	6,2—6,9
12. В 112	R	Em, Tc, Ap, Sm, Mn	4	70,0	7,2—8,9

Примечание: Em — Эритромицин; Tc — тетрациклин; Ap — ампициллин; Sm — стрептомицин; Mn — мономицин

При изучении патогенных штаммов клостридиев, чувствительных к антибиотикам и с множественной лекарственной устойчивостью, выявлены различия в их вирулентности при использовании модели внутрибрюшинного заражения белых мышей (табл. 3).

При этом чувствительные к антимикробным препаратам культуры Cl. perfringens В 226, ДК 311, С 239, Cl. septicum А 1103, А 1113, В 16, как и длительно хранящиеся в лаборатории штаммы, как правило, обладали высокой вирулентностью для экспериментальных животных — $<Д_{50}$ колеблется от 1,15 до 2,87 (табл. 3).

В то же время $<Д_{50}$ штаммов с множественной устойчивостью к антибиотикам составляет для мышей 4,50—6,23. Это штаммы Cl. perfringens КД 241, КД 243, КД 248, КД 470 и Cl. septicum. В 162, В 112.

С целью выяснения причин снижения вирулентности у множественно устойчивых штаммов клостридиев, в сравнении с чувствительными, мы изучали скорость размножения ука-

занных штаммов in vivo и in vitro.

Сравнение скорости роста штаммов клостридиев в питательном бульоне показало, что по этой характеристике культуры, различающиеся по чувствительности к антибиотикам, не отличаются друг от друга. Их время генерации колеблется от 18,3 до 23 *мин*.

На основании полученных результатов мы предположили, что снижение патогенных свойств у резистентных штаммов клостридиев связано с утратой плазмиды с большим молекулярным весом.

С целью проверки этого предположения мы провели исследование плазмидного состава у штаммов клостридиев. У чувствительных к антибиотикам штаммов было выявлено по 1—2 плазмиды. Культуры клостридиев, характеризующиеся множественной лекарственной устойчивостью, содержали от 3 до 8 плазмид. Штаммы, чувствительные к антибиотикам, содержали плазмиды с молекулярной массой 70,0 *мД*, так как другие выявленные плазмиды у устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов резко различались по молекулярной массе.

Важно подчеркнуть, что все штаммы клостридиев сохраняли плазмиду с молекулярным весом около 70,0 *мД*.

В заключение можно отметить, что несмотря на сниженную вирулентность штаммы, содержащие R-плазмиды, сохраняют местную колонизационную способность и инвазивные свойства, которые, по-видимому, контролируются плазмидой с молекулярной массой примерно 70,0 *мД*.

Таким образом, выделенные от больных животных штаммы клостридиев характеризуются резистентностью к антибиотикам и высокой вирулентностью. Однако штаммы, множественно устойчивые к антибиотикам, характеризуются сниженной вирулентностью для мышей при внутрибрюшинном заражении, в сравнении с чувствительными к антибиотикам штаммами. Штаммы клостридиев, чувствительные к антимикробным препаратам, содержали не более 1—2 плазмид, а с множественной лекарственной устойчивостью 3—8 плазмид разной молекулярной массы.

Снижение вирулентности несущих R-плазмиды штаммов в отношении естественного хозяина — мышей при указанных способах заражения не связано с утратой плазмиды с молекулярной массой 70,0 *мД*.

Таблица 3

Вирулентность штаммов клостридиев при внутрибрюшинном заражении

№ штамма	Отношение к антибиотикам	$< Д_{50}$ при внутрибрюшинном заражении
	Штаммы Cl. perfringens	
1. В 226	S	2,86±0,28
2. Д 311	S	2,53±0,32
3. С 239	S	1,37±0,30
4. КД 241	R	4 50±0,31
5. КД 243	R	6,23±0,30
6. КД 248	R	4,78±0,29
7. КД 470	R	4,73±0,28
	Штаммы Cl. septicum	
8. А 1103	S	1,37±0,30
9. А 113	S	2,37±0,29
10. В 16	S	1,99±0,30
11. В 162	R	4,77±0,28
12. В 112	R	4,98±0,30

ЛИТЕРАТУРА

1. Урбан В. П., Шнур В. И., Воробьев Е. О., Киндрис Т. М., Домнин Б. Г. Ветеринария, 9, 38—40, 1976.
2. Урбан В. П., Шнур В. И., Воробьев О. Е. Вестн. с.-х. науки, 2, 56—59, 1981.
3. Birnboim U. C., Doly C. Nucl. Acids Res., 7, 1513—1523, 1979.
4. Neil F., Fairweather A., Valeria A. L., Derek T. P., Geoffrej A., Robert O. T. J. Bacteriol., 165, 1, 21—27, 1986.
5. Reool L. J., Muench H. Amer. J. Hyg., 27, 493—497, 1938.

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ცხოველური წარმოშობის კლოსტრიდიალური შტამების პლაზმიდების დახასიათება

ჯ. ნაჩყებია, ტ. გაგისონია, თ. ჭანიშვილი

საქართველოს ზოოვეტერინალური სასწავლო-სამეცნიერო ინსტიტუტი, თბილისი
გ. ელიავას სახელობის სსგ „ბაქტერიოფაგი", თბილისი

რეზიუმე

დადგენილია, რომ ცხოველებიდან გამოყოფილი კლოსტრიდიები ხასიათდებიან ვირულენტური თვისებებით და ანტიბიოტიკორეზისტენტობით. მრავლობითი რეზისტენტობის მქონე შტამები ხასიათდებიან უფრო დაბალი ვირულენტობით, ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობიარე შტამებთან შედარებით.

ანტიბიოტიკებისადმი მგრძნობიარე შტამები შეიცავენ 1—2 პლაზმიდას, ხოლო რეზისტენტული შტამები 3—8 პლაზმიდას. ამასთან დადგენილია, რომ ვირულენტობა არაა დაკავშირებული იმ პლაზმიდის დაკარგვასთან რომლის მოლეკულური მასა 70.0 MD-ია.

CHARACTERISTIC OF CLOSTRIDIUM STRAINS' PLASMIDS OF THE ANIMAL ORIGIN

J. NACHKEBIA, T. GABISONIA, T. CHANISHVILI

Georgian Zooveterinary Institute, Tbilisi
G. Eliava Scientific-Industrial Association "Bacteriophage", Tbilisi

Summary

It has been established that clostridium strains, isolated from animals were characterized both by virulence and resistance to antibiotics. But the strains multiple resistant to antibiotics were characterized by the lowered virulence for mice in intraperitoneal infection in comparison with the strains non-resistant to antibiotics.

Strains non-resistant to antibiotics contain 1-2 plasmids while resistant strains—3—8.

The virulence didn't depend on the loss of a plasmid with the molecular mass of 70,0 MD.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

УДК : 612.135+612.117.2

БИОФИЗИКА

ПРИЖИЗНЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОФИЛЯ СКОРОСТЕЙ В МИКРОСОСУДАХ

В. А. Мамисашвили, Н. Т. Мчедлишвили

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

Поступила в редакцию 11.01.91

Исследовалось изменение радиального распределения скоростей эритроцитов (формы профиля скоростей) в живых микрососудах, диаметром от 20 до 102 *мкм* брыжейки и m. cremaster крыс. Установлено, что форма профиля практически постоянна и не зависит от скорости кровотока и величины диаметра сосуда, если он выше примерно 42—46 *мкм*. В сосудах меньшего диаметра наблюдается значительная вариабельность формы профиля скоростей, связанная с величиной скорости кровотока и концентрацией эритроцитов. Полученные данные свидетельствуют, что прижизненная регистрация формы профиля в сосудах, диаметр которых превышает размеры эритроцитов не более, чем в 8—10 раз, позволяет выявлять изменения вязкостных свойств крови. Это дает возможность использовать данный метод регистрации профиля в качестве оценочного критерия микрореологических свойств исследуемого потока крови.

Профиль скоростей — распределение скоростей отдельных слоев тока крови по поперечнику сосуда — является важнейшей характеристикой реологических свойств крови, так как позволяет количественно оценивать силы внутреннего трения в потоке крови, определяющие интенсивность кровотока. Поэтому, начиная с 1960 г., предпринимались попытки регистрации профиля скоростей, в основном на физических моделях с использованием суспензии эритроцитов в плазме или физиологическом растворе в стеклянных трубках [6, 7, 8]. Позже исследования профиля скоростей были проведены и на живых микрососудах методом дешифровки прижизненных микрокинограмм [3, 4]. Полученные данные свидетельствовали, что профиль скоростей отражает важную роль поведения отдельных эритроцитов и связанные с ним микрогемодинамические явления. Однако дальнейшее развитие этих исследований сдерживалось отсутствием соответствующих технических средств прижизненной регистрации скорости отдельных слоев тока крови. Испытания измерителя скорости кровотока (МПВ Компакт Вел), проведенные нами ранее [10], свидетельствовали, что с его помощью удается с необходимой точностью регистрировать радиальное распределение отдельных слоев потока эритроцитов в сосудах микроциркуляторной сети.

Целью настоящей работы являлось использование измерителя скорости МПВ Компакт Вел как метода, позволяющего прижизненно оценивать реологические свойства крови в исследуемых сосудах диаметром примерно от 20 до 100 *мкм*.

МЕТОДИКА

Профиль скоростей регистрировался на артериальных микрососудах диаметром от 13 до 40 *мкм* брыжейки и диаметром от 42 до 103 *мкм* в m. cremaster наркотизированных крыс весом 250—300 *г*. Уменьшение скоро-

сти кровотока достигалось частичным пережатием краниальной брыжеечной артерии, увеличение — введением во внутреннюю яремную вену животного 0,05—0,1 *мг* норадреналина.

Прижизненная регистрация линейной скорости отдельных слоев тока крови осуществлялась измерителем скорости МПВ Компакт Вел. Для получения характерной формы профиля измерялась линейная скорость слоев тока крови в 8—10 точках, расположенных в радиальном направлении от оси до стенки сосуда.

Проведенные эксперименты показали, что регистрация линейной скорости потока отдельных слоев эритроцитов в условиях проходящего света в диапазоне от 0,2 до 50 *мм/с* в сосудах диаметром от 20 до 130 *мкм* с помощью измерителя скорости Compact дает вполне удовлетворительные результаты при учете факторов, влияющих на показания прибора [10].

Геометрические параметры наблюдаемого отрезка сосуда и исследуемого потока крови должны отвечать следующим условиям: а) ось сосуда должна быть близка к прямой линии; б) диаметр просвета должен быть примерно одинаков в исследуемом поле зрения; в) визуально просматриваемые линии тока крови должны быть параллельны по всему полю раскрытия решетки и перпендикулярны ее граням.

Разведение циркулирующей по всей кровеносной системе животного крови до необходимых значений концентрации эритроцитов в микрососудах (до 1—2%) осуществлялось с помощью разработанной нами биологической модели**. Регистрация профиля скоростей эритроцитов в этом случае происходила методом дешифровки прижизненных микрокинограмм кровотока, ранее подробно описанной нами [5]*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно полученным экспериментальным данным, радиальное распределение скоростей кровотока (профиля скоростей) в отдельных артериолах, диаметром от 20 до 103 *мкм* брыжейки и m. cremaster крыс характеризуется весьма широкими пределами. Можно выделить две группы сосудов, в которых тенденции в формировании профиля закономерно различаются. Это — сосуды диаметром более 42—46 *мкм* (до 103 *мкм* в наших экспериментах) и диаметром примерно от 20 до 46 *мкм*. В относительно крупных сосудах распределение скоростей характеризуется следующими двумя признаками. Во-первых, профиль скоростей в них приближается к параболе ламинарного распределения скоростей ньютоновских жидкостей и, во-вторых, характеризуется сравнительно низкой вариабельностью (рис. 1А). Так, форма профиля в сосуде диаметром 46 *мкм* и средней осевой скоростью кровотока около 16 *мм/с* практически не отличалась от распределения скоростей в сосуде диаметром 80 *мкм* со средней осевой скоростью потока крови около 11 *мм/с* (рис. 1Б). Подобное сходство профилей скоростей было характерным для всех исследовавшихся сосудов диаметром от 46 до 103 *мкм* и осевыми скоростями кровотока от 10 до 16 *мм/с*.

Иная картина наблюдалась в сосудах диаметром менее 42—46 *мкм*. Радиальное распределение скоростей в мелких сосудах характеризуется существенной вариабельностью: от близкого к ламинарному режиму течения до весьма затупленного, характерного для поршневого течения (рис. 2А). В этой группе сосудов радиальное распределение скоростей существенно зависит от конкретных условий течения.

Так, для сосудов диаметром около 20 *мкм* в нормальных условиях, когда скорость кровотока и концентрация эритроцитов колеблется в обычных пределах [9], характерным является затупленный профиль скоростей. Однако при увеличении осевой скорости до 9 *мм/с* радиальное распределение скоростей качественно меняется, приближаясь к ламинарному, при условии, что концентрация эритроцитов при этом в потоке крови заметно не изменялась (рис. 2Б). Вместе с тем, в сосудах такого диаметра, при усло-

* Авторы выражают благодарность Д. Г. Ломинадзе, участвовавшему в обработке результатов методом дешифровки микрокинограмм.

** А. С. № 1118368, БИ, 38, 1984.

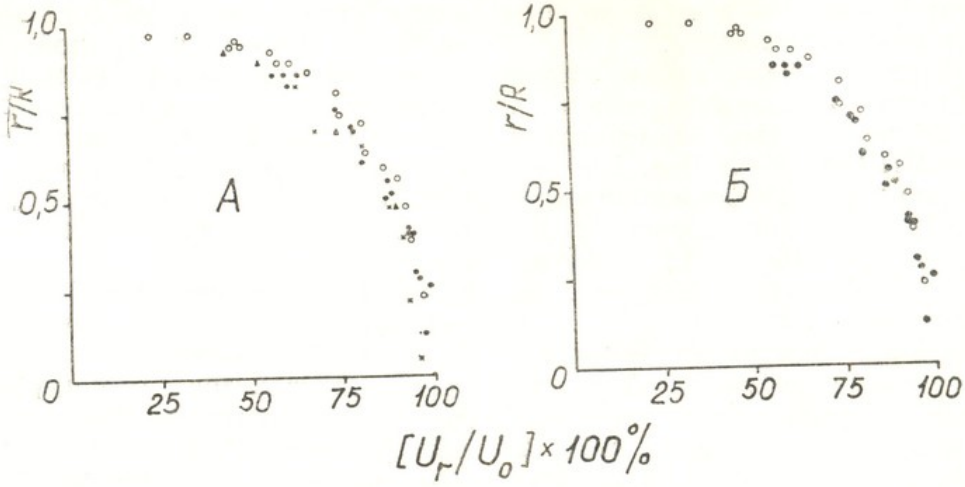


Рис. 1. Радиальное распределение (профиль) скоростей в сосудах диаметром более 42—46*мкм* (I группа сосудов). А — диаметры сосуда: 80*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 11*мм/с*); 46*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 16 *мм/с*); 103*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 16*мм/с*); 88*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 14,2*мм/с*); Б: • — диаметр сосуда 80*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 11*мм/с*); ○ — 46*мкм* (средняя осевая скорость потока крови—16*мм/с*)

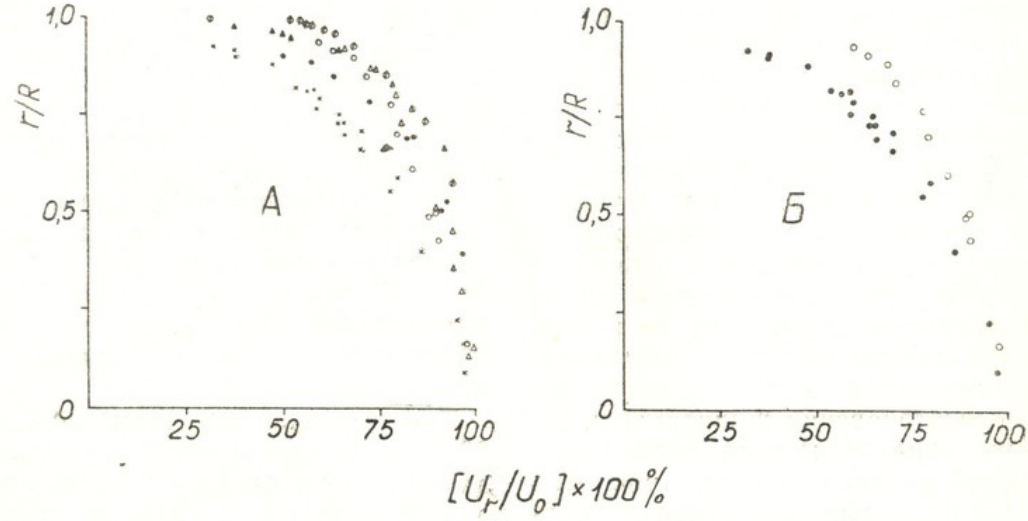


Рис. 2. Радиальное распределение (профиль) скоростей в сосудах диаметром менее 42 — 46*мкм* (II группа сосудов). А — диаметры сосуда: 42,2*мкм* (средняя осевая скорость потока крови—15,5*мм/с*); 20*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 9,25*мм/с*); 32*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 4,5*мм/с*); 19,6*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 1,85*мм/с*); 33,5*мкм* (средняя осевая скорость потока крови—3,38*мм/с*); 13*мкм* (средняя осевая скорость потока крови—0,8*мм/с*); Б: ○ — диаметр сосуда 20*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 3,1*мм/с*); • — 20*мкм* (средняя осевая скорость потока крови — 9*мм/с*)

вии резкого снижения концентрации эритроцитов (до 1—2%), вытянутый профиль формируется уже при значительно меньших скоростях — около 0,7 *мм/с*. При снижении скорости потока до 0,4—0,3 *мм/с* и ниже профиль скоростей в этих сосудах приобретает затупленную форму (рис. 3).

Таким образом, в сосудах диаметром менее примерно 46—42 *мкм* радиальное распределение скоростей и, следовательно, реология потока крови (ее вязкостные свойства) определяются соотношением величины осевой скорости потока крови и концентрацией эритроцитов в нем.

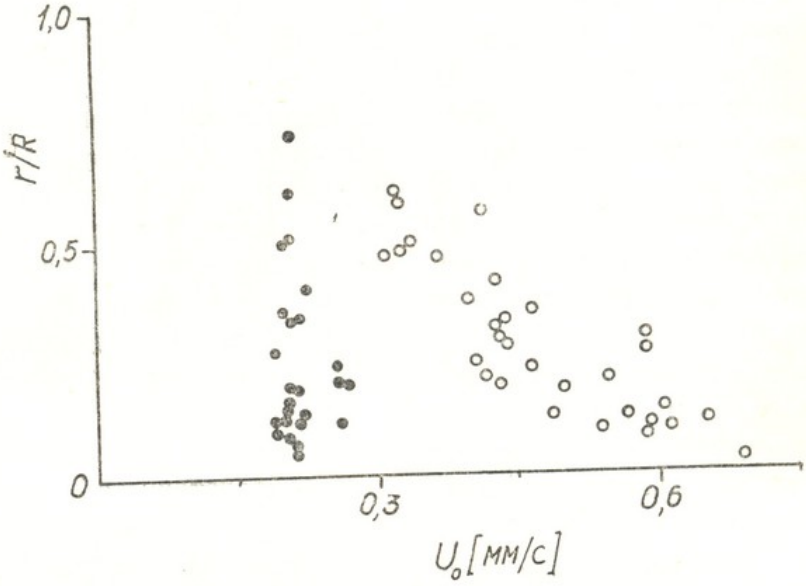


Рис. 3. Форма профиля в мелких сосудах диаметром около 20*мкм* при резком снижении концентрации эритроцитов (до 1—2%)

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Реологические свойства крови играют важную роль как в поддержании необходимого уровня интенсивности микроциркуляции, в реализации компенсаторных процессов, так и в возникновении и развитии многих патологических процессов. Поэтому разработка критерия оценки микрореологических свойств крови в прижизненных условиях имеет важное как теоретическое, так и практическое значение. До последнего времени практически единственным методм оценки реологических свойств крови является вискозиметрия. С ее помощью был получен ряд важных данных о влиянии различных факторов на реологические свойства крови. Однако хорошо известно, что вискозиметрические методы весьма ограничены при экстраполяции полученных с их помощью количественных результатов на реальные условия течения в живой микроциркуляторной сети [1]. Это обусловлено рядом причин, важнейшей из которых является то, что в микрососудах, диаметр которых соизмерим с диаметром эритроцитов, основным фактором, определяющим реологию потока, становится ориентационное поведение и взаимодействие отдельных форменных элементов крови. Об этом же свидетельствуют полученные нами ранее методом прижизненной микрокиносъемки данные о том, что процессы, связанные с ориентационным поведением эритроцитов, в зависимости от конкретных условий потока, закономерно отражаются на форме профиля [2, 3, 4].

Согласно результатам экспериментов, проводившихся на моделях [8], до последнего времени было принято считать, что профиль скоростей приобретает вытянутую форму с увеличением диаметра сосуда и уплощается с увеличением концентрации эритроцитов. Скорость потока крови, согласно

этим данным, не влияет на форму профиля.

Результаты настоящих исследований свидетельствуют, что в живой микроциркуляторной сети имеют место другие, более сложные закономерности. Полученные экспериментальные данные указывают, что, во-первых, форма профиля практически не зависит от диаметра сосуда, если он выше примерно 42—46 *мкм*, во-вторых, в сосудах меньшего диаметра явно проявляется зависимость от скорости потока крови, причем эта закономерность имеет место как при низкой концентрации эритроцитов (около 1—2%), так и при нормальной, характерной для сосудов диаметром 20—40 *мкм* (около 20% или ниже) [9]; в-третьих, влияние концентрации эритроцитов на форму профиля связано с величиной средней скорости потока крови. При низких скоростях (менее 1 *мм/с*) и низкой концентрации — около 1—2%, решающим фактором для реологии потока оказывается его средняя осевая скорость. Вместе с тем, и при нормальных концентрациях эритроцитов, характерных для потока крови в мелких сосудах, как показали наши эксперименты, возможно формирование вытянутого профиля скоростей, когда осевая скорость кровотока увеличивается до 9 *мм/с*.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что в сосудах, диаметр которых не превышает размеры эритроцитов более, чем в 8—10 раз, реология потока подвержена существенным изменениям. В этих сосудах изменение скорости кровотока приводит к заметным изменениям вязкостных свойств потока крови. Заметные изменения формы профиля в мелких сосудах, как показали наши эксперименты, однозначно подтверждают такой вывод. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что регистрируемая степень уплощенности формы профиля, свидетельствуя об изменении вязкостных свойств потока крови (его текучести), указывает на относительное увеличение или уменьшение сопротивления кровотоку, обусловленное реологией потока крови. Таким образом, прижизненная регистрация радиального распределения скоростей в микрососудах может служить важным оценочным критерием микрореологических свойств исследуемого потока крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левтов В. А., Регирер С. А., Щадрина Н. Х. Реология крови, «Медицина», М., 1982.
2. Мамисашвили В. А., Бараташвили И. К. Физиол. ж. СССР, **56**, 10, 1466—1471, 1980.
3. Мамисашвили В. А., Бараташвили И. К., Ломинадзе Д. Г. Физиол. ж. СССР, **68**, 12, 1673—1679, 1982.
4. Мамисашвили В. А., Бараташвили И. К., Ломинадзе Д. Г. Изв. АН ГССР, сер. биол., **10**, 3, 197—203, 1984.
5. Мчедлишвили Г. И., Мамисашвили В. А., Варазашвили М. Н. Патолог. физиология и экспер. терапия, 6, 75—76, 1985.
6. Bugliarello G., Hayden T. W. Trans. Soc. Rheol., 7, 209—230, 1963.
7. Gaehtgens P., Meiselman H. I., Wayland H. Microvasc. Res., **2**, 13—23, 1970.
8. Goldsmith H. L. Federation proc., **30**, 1578—1588, 1971.
9. Lipowsky H. H., Shunichi Usami, Shu Chien Microvasc. Res., **19**, 297—319, 1980.
10. Mamisashvili V. In: New methods and instruments for Microscopy in Biology and Medicine (ed. by W. O. Reuter and V. Shinkarenko), Moscow-Wetzlar, 1987, 176—180.

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

მიკროსისხლძარღვებში სიჩქარეთა პროფილების კვლევა

ვ. მამისაშვილი, ნ. მჭედლიშვილი

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახელობის ფიზიოლოგიის ინსტიტუტი, თბილისი

რ ე ზ ი უ მ ე

შესწავლილ იქნა ვირთაგვების ჯორჯლისა და m. creamaster-ის 20-დან 102 მკმ-მდე დიამეტრის მქონე მიკროსისხლძარღვებში ერითროციტების სიჩქარეთა განაწილების ცვლილებები (სიჩქარის პროფილის ფორმა). დადგენილია, რომ პროფილის ფორმა მუდმივია და არ არის დამოკიდებული სისხლის დინების სიჩქარესა და სისხლძარღვის დიამეტრზე, თუ ეს უკანასკნელი აღემატება 42—46 მკმ-ს. უფრო მცირე დიამეტრის მქონე სისხლძარღვებში შეინიშნება სიჩქარეთა პროფილების ფორმის მნიშვნელოვანი ვარიაბელობა, რაც დაკავშირებულია სისხლის დინების სიჩქარის სიდიდესა და ერითროციტების კონცენტრაციასთან. მიღებული შედეგები მოწმობენ, რომ პროფილის ფორმის რეგისტრაცია სისხლძარღვებში, რომელთა დიამეტრი აღემატება ერითროციტების ზომებს არა უმეტეს 8—10-ჯერ, გვაძლევს საშუალებას გამოვავლინოთ სისხლის სიბლანტის თვისებები. ეს კი შესაძლებელს ხდის, რომ პროფილის რეგისტრაციის მოცემული მეთოდი გამოყენებულ იქნას როგორც შესასწავლი სისხლის ნაკადის მიკრორეოლოგიური თვისებების შემფასებელი კრიტერიუმი.

ON-LINE REGISTRATION OF VELOCITY PROFILES IN MICROVESSELS

V. MAMISASHVILI, N. MCHEDLISHVILI

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

S u m m a r y

The present study deals with the radial distribution of velocities of red blood cells (RBC) in living microvessels of the rat mesentery and m. creamaster, ranging in their diameter from 20 to 102 μm. The linear velocities of different layers of blood flow in the living vessel were measured using the MPV Compact Vel velocity meter. The shape of the velocity profiles in vessels greater than 42—46μm in diameter was found practically independent either of the blood flow velocity or the vessel diameter. As for smaller ones, there have been found the correlation between the shape of the velocity profiles on the one hand and the blood flow velocity and RBC concentration, on the other. It has been shown that the on-line registration of the velocity profiles in vessels whose diameter is 8 to 10 times as great as the RBC diameter may offer valuable information on the changes of blood "fluidity" in them. This provides a possibility of using the proposed method to determine blood microreological properties in particular microvessels.

ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК ГРУЗИИ
Серия биологическая, т. 18, № 3, 1992

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ალექსანდრე როიტბაკი

ქართულმა ფიზიოლოგიურმა სკოლამ მძიმე დანაკლისი განიცადა. გარდაიცვალა გამოჩენილი მეცნიერი, აკადემიკოს ი. ბერიტაშვილის ერთ-ერთი უძველესი და უახლოესი მოწაფე, საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის ი. ბერიტაშვილის სახ. ფიზიოლოგიის ინსტიტუტის ლაბორატორიის გამგე, აკადემიის წევრ-კორესპონდენტი, საქართველოს მეცნიერების დამსახურებული მოღვაწე, პროფესორი ალექსანდრე ილიას ძე როიტბაკი.

ა. როიტბაკი დაიბადა 1919 წლის 17 თებერვალს ქ. კიევში. 1941 წელს კიევის სამედიცინო ინსტიტუტის დამთავრების შემდეგ, დაიწყო მუშაობა ი. ბერიტაშვილის ხელმძღვანელობით და 50 წლის განმავლობაში უანგაროდ და ერთგულად ემსახურა ქართულ ფიზიოლოგიას. ამ ხნის განმავლობაში მან გამოაქვეყნა 250-ზე მეტი ნაშრომი ჩვენი ქვეყნისა და მრავალ საზღვარგარეთულ გამოცემებში. მისი მონოგრაფია „თავის ტვინის ქერქის ბიოელექტრული მოვლენები“ (1955 წ.) მაგიდის წიგნად იქცა ელექტროფიზიოლოგებისათვის, ხოლო 1983 წელს გერმანიაში გამოსული მონოგრაფია „ნეიროგლია“ პირველია მსოფლიოში, რომელშიც განზოგადოებულია ამ დარგში დაგროვილი ცოდნა. ფართედ არის ცნობილი მისი ვრცელი წერილები დიდ სამედიცინო ენციკლოპედიაში და სპეციალისტებისათვის განკუთვნილ სახელმძღვანელოებში, მისი გამოკვლევები და შრომები ფიზიოლოგიის ისტორიასა და ფილოსოფიურ საკითხებზე ტვინის მოქმედებასთან კავშირში.

ა. როიტბაკს მსოფლიოში იცნობდნენ როგორც ცენტრალური ნერვული სისტემის ელექტროგრაფიკული შესწავლის წამყვან სპეციალისტს. ჯერ კიდევ სრულიად ახალგაზრდამ მან აკადემიკოს ი. ბერიტაშვილთან ერთად ჩაატარა ელექტროფიზიოლოგიური გამოკვლევა ზურგის ტვინის ელექტრული მოვლე-

ნების კანონზომიერებათა დადგენის მიზნით. შემდგომ ცივსისხლიანთა თავის ტვინი ელექტრული აქტიობის შესწავლით მან გააკეთა რამოდენიმე აღმოჩენა და ექსპერიმენტულად დაადასტურა ი. სეჩენოვის თეორიული გამონათქვამი.

ა. როიტბაკმა პირველმა შეისწავლა თავის ტვინის ქერქის ელექტრული პოტენციალები პირდაპირი გაღიზიანებისას. ნატიფი ექსპერიმენტებით მან აჩვენა თავის ტვინის ქერქში დომინანტური კერის წარმოქმნის შესაძლებლობა. ეს მოდელი მან და სხვა ცნობილმა მეცნიერებმა გამოიყენეს ელემენტარული დროებითი კავშირების წარმოქმნის ასახსნელად. ბევრი დრო დაუთმო ა. როიტბაკმა შეკავების პროცესის შესწავლას და გამოთქვა მოსაზრება, რომ შინაგანი შეკავება განპირობებულია თალამური არასპეციფიკური სისტემის გააქტივებით.

ერთ-ერთმა პირველმა ა. როიტბაკმა შიზოფრენიით დაავადებულებზე შეისწავლა ალფა-რიტმის დინამიკა და გააანალიზა ამ ფენომენის დეპრესიის არარსებობა დაავადების მწვავე სტადიაში.

მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანა ა. როიტბაკმა სპორტული ფიზიოლოგიის დარგში. მან პირველმა აღმოაჩინა სუნთქვის ცენტრიდან აგზნების გავრცელების მოვლენა, სუნთქვის ფაზები დაუკავშირა ადამიანის რეაქციის დროს და აღწერა ამ დროის შემცირება ჩასუნთქვისას, რამაც სპორტული შედეგების გაუმჯობესებასთან მიიყვანა. მის მიერ ნანახი იქნა ადამიანის თავის ტვინის ელექტრული აქტიობის დამახასიათებელი ცვლილებები კუნთოვან მოქმედებასთან დაკავშირებით და აღმოაჩინა ალფა-რიტმის მკვეთრი გაზრდა სპორტსმენებში ე. წ. „მკვდარი წერტილის“ დაწყების წინ გამოწვეული ძლიერი დამღლელი ვარჯიშითა და შეჯიბრებით.

უკანასკნელი ორი ათეული წლის განმავლობაში ა. როიტბაკი ავითარებდა ორიგინალურ მიმართულებას ნეიროგლიის როლის შესახებ და წარმოადგინა თავის ტვინის, როგორც ნეირონულ-გლიური სისტემის, მოქმედების მექანიზმის ანალიზის სრულიად ახალი მიდგომა.

ნეირომორფოლოგებთან და ნეიროქიმიკოსებთან კომპლექსური გამოკვლევებისა და ნეიროგლიის მონაცემთა ღრმა ანალიზის საფუძველზე ა. როიტბაკმა ჩამოაყალიბა ორიგინალური ჰიპოთეზა ნეიროგლიის მონაწილეობის შესახებ დროებითი კავშირის წარმოქმნაში.

მისი თეორიები და ჰიპოთეზები რიგ კარდინალურ საკითხებზე შეტანილია ნეიროფიზიოლოგიის ფუნდამენტურ მონოგრაფიებსა და სახელმძღვანელოებში. მის მაღალ პროფესიონალიზმზე მიუთითებს ისიც, რომ იგი მიწვეული იყო ერთობლივი კვლევის ჩასატარებლად მსოფლიოს (ირლანდია, ინგლისი, გერმანია, პოლონეთი, ჩეხოსლოვაკია, ბულგარეთი, უნგრეთი) მრავალ ლაბორატორიაში. დღიდან დაარსებისა ა. როიტბაკი იყო ტვინის შემსწავლელი საერთაშორისო ორგანიზაციაში (იბრო). იგი იყო საქართველოს, სომხეთის, უკრაინის ფიზიოლოგთა საზოგადოების და ჩეხეთ-სლოვაკიის, ირლანდიისა და პოლონეთის ნეირობიოლოგთა საზოგადოებების საპატიო წევრი. აქტიურად მუშაობდა ჟურნალების „ადამიანის ფიზიოლოგია“ (სანქტ-პეტერბურგი), „ნეიროფიზიოლოგია“ (კიევი) და აქტა ნეიროლოგიკა ექსპ.“ (ვარშავა) რედკოლეგიაში.

30 წელზე მეტი კითხულობდა ა. როიტბაკი ელექტროფიზიოლოგიის კურს თბილისის სახელწიფო უნივერსიტეტში. მისი ლექციები და მოხსენებები, წაკითხული მრავალ საერთაშორისო სამეცნიერო ფორუმზე, გამოირჩეოდა ლაკონურობით, ლოგიკურობით, ღრმა შინაარსითა და ახალი თეორიული ინტერპრეტაციით.

ა. როიტბაკის ხელმძღვანელობით შესრულებულია მრავალი სადოქტორო და საკანდიდატო დისერტაცია. მისი მოწაფეები და მიმდევრები წარმატებით

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

მოღვაწეობენ ჩეხეთ-სლოვაკეთში, უნგრეთში, ბულგარეთში, პოლონეთში, ჩინეთში, კუბაზე და სხვ.

მეცნიერული მიღწევებისათვის მას მიენიჭა ი. თარხნიშვილის და ი. სეჩენოვის პრემია, ი. პურკინიეს მედალი (ჩეხეთ-სლოვაკეთი), საქართველოს უმაღლესი საბჭოს სიგელი, „საპატიო ნიშნის" ორდენი და მედლები.

ალექსანდრე როიტბაკმა დაიმსახურა მრავალი ქვეყნის მრავალრიცხოვანი ნეიროფიზიოლოგის პატივისცემა. ამაგდარი მეცნიერის ნათელი ხსოვნა მარად დარჩება მისი კოლეგებისა, თანამშრომლებისა და მოწაფეების გულში.

პროფესორი **გურამ ბექაია**

Корректор Д. Р. Арчвадзе

Сдано в набор 11.12.91; Подписано в печать 30.06.92
Формат бумаги 70×108¹/₁₆. Бумага № 1. Высокая печать
6,3 усл.-печ. л. 7,23 кр.-отт. 4,3 уч.-изд. л.
Тираж 1150 экз. Заказ 2668. Цена 2 руб.

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

საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სტამბა, თბილისი, 380060, კუტუზოვის ქ. 19
Типография АН Грузии, Тбилиси, 380060, ул. Кутузова, 19

ეროვნული
ბიბლიოთეკა

ავტორთა საყურადღებოდ

1. ჟურნალში იბეჭდება დასრულებული ექსპერიმენტული და თეორიული ხასიათის ორიგინალური ნაშრომები ბიოლოგიის დამტკიცებული დარგების მიხედვით; მიმოხილვითი სტატიები, მომზადებული რედაქციის შეკვეთით; მოკლე წერილები და რეცენზიები. ჟურნალში ქვეყნდება ჩატარებული საბუნებისმეტყველო-საორგანიზაციო ღონისძიებების ქრონიკა.

2. **ექსპერიმენტული ნაშრომების მოცულობა** ცხრილებით, ნახატებით, ნახატების ქვეწარწერებით, ლიტერატურის სიითა და რეზიუმეებით რუსულ და ინგლისურ ენებზე არ უნდა აღემატებოდეს ორი ინტერვალით დაბეჭდილ (მარცხენა ველიდან 3 სმ დაცლებით) **12 გვერდს**. ნახატების რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს. **მიმოხილვითი სტატიის** მოცულობა დასაშვებია **24 გვერდამდე, მოკლე წერილისა — 4 გვ**. მოკლე წერილს შეიძლება დაერთოს 1—2 ნახატი.

რეზიუმე რუსულ და ინგლისურ ენებზე (არ უნდა აღემატებოდეს ერთ გვერდს), ლიტერატურის სია, ცხრილები და ნახატების ქვეწარწერები წარმოდგენილი უნდა იყოს ცალცალკე ფურცელზე.

3. დედანს (ორ ეგზემპლარად) თან უნდა ერთვოდეს დაწესებულების მიმართვა და საექსპერტო კომისიის დასკვნა. პირველ გვერდზე მარცხნივ უნდა ეწეროს უაკ-ის ინდექსი, მარჯვნივ — ბიოლოგიის დარგი, შემდეგ სტატიის დასახელება, ავტორების ინიციალები და გვარები, იმ დაწესებულების დასახელება, სადაც შესრულდა ნაშრომი, და **მოკლე ანოტაცია** (0,5 გვერდი). სტატიას ხელს აწერს ყველა ავტორი. სტატიის ბოლოს სრულად უნდა იყოს აღნიშნული ავტორთა სახელი, მამის სახელი და გვარი, ბინისა და სამსახურის მისამართი და ტელეფონის ნომერი.

4. სტატია უნდა შეიცავდეს შესავალს, მეთოდიკას, კვლევის შედეგებს და შედეგების განხილვას.

5. **ილუსტრაციები** — მკაფიო ფოტოები, ნახატი გრაფიკები, შესრულებული თეთრ ქაღალდზე ან კალკაზე, წარმოდგენილი უნდა იქნეს ორ ეგზემპლარად. ილუსტრაციებზე წარწერები შესრულებული უნდა იყოს ტუშით. ილუსტრაციის უკანა მხარეს ფანქრით აღნიშნული უნდა იყოს მისი ნომერი, ავტორის გვარი და სტატიის შემოკლებული დასახელება (აუცილებლობის შემთხვევაში აღინიშნოს ზემო და ქვემო მხარეები).

6. ციტირებული ავტორების გვარები ტექსტში მოყვანილი უნდა იყოს სტატიის შესაბამისი ტრანსკრიფციით, ლიტერატურის სიაში კი — ორიგინალური ტრანსკრიფციით. **ლიტერატურის სია დგება ანბანის მიხედვით** შემდეგი თანამიმდევრობით: ქართული, რუსული, ლათინური.

რიგითი ნომრის (ტექსტში იგი კვადრატულ ფრჩხილებშია) შემდეგ მოყვანილი უნდა იქნეს ავტორის გვარი და ინიციალები, გამოცემის დასახელება; **პერიოდული** გამოცემებისთვის — ტომი, ნომერი, გვერდები, წელი, **არაპერიოდულებისთვის** — გამომცემლობის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი და გვერდები.

7. ხელნაწერები, რომლებშიც არ არის დაცული აღნიშნული წესები და რომლებიც არ შეესაბამება ჟურნალის პროფილს, უბრუნდება ავტორს. ყველა სტატია იგზავნება სარეცენზიოდ.

8. სტატიების კორექტურის გასწორებისას დამატებითი ცვლილებების შეტანა ტექსტში დაუშვებელია.

9. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეამციროს და შეასწოროს სტატიის ტექსტი.

10. ავტორს უფასოდ ეძლევა თორმეტი ანაბეჭდი.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

1. В журнале печатаются завершенные, оригинальные работы экспериментального и теоретического характера по утвержденным редколлегией разделам биологии, обзорные статьи, написанные по заказу редколлегии, а также краткие сообщения и рецензии. Периодически в журнале помещается краткая хроника о проведенных научно-организационных мероприятиях.

2. **Объем рукописи экспериментальных 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 — до 4 страниц** машинописи. Краткие сообщения можно иллюстрировать 1—2 рисунками.

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

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

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

4. Статья должна содержать введение, методику, результаты исследований и обсуждение результатов.

5. **Иллюстрации** — четкие фотографии на глянцевой бумаге и рисованные графики на кальке или белой чертежной бумаге — следует представлять в двух экземплярах. 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.

6. Фамилии цитируемых авторов следует давать в транскрипции, соответствующей тексту статьи и в оригинальной — в списке литературы. **Список литературы составляется по алфавиту** — вначале грузинским и 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.

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

8. Корректуры статей даются авторам для проверки, правки и визирования. Дополнительные изменения в тексте не допускаются.

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

10. Авторы получают бесплатно 12 отдельных оттисков.

6270/78

Цена 2 руб. ფასი 2 მან.

Индекс 76204