

- Медицина, 1981.
7. Карамян А.И. Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., Наука, 1976.
 8. Коваль И.Н., Саркисов Г.Т., Казарян Г.М., Папоян А.С., Геворкян К.Н. Биолог. журн. Армении, 33, 835-840, 1980.
 9. Лурия А.Р. Нейропсихология памяти. 310, М., Педагогика, 1974.
 10. Мадатова И.Р., Казарян Л.Г., Гамбарян Л.С. Красное ядро и поведение. Изд-во АН Арм. ССР, 1986.
 11. Орбели Л.А. Избр. тр., 1, М.-Л., 1961.
 12. Прибрам К. Языки мозга, 463, М., 1975.
 13. Саркисов Г.Т., Гарибян А.А., Коваль И.Н. и др. Биолог. журн. Армении, 35, 953-957, 1982.
 14. Саркисян Ж.С., Гамбарян Л.С. Паллидум. Изд-во АН Арм. ССР, 1984.
 15. Симонов П.В. Мотивированный мозг. 367, М., Наука, 1987.
 16. Черкес В.А. Передний мозг и элементы поведения. 172, Киев, Наукова Думка, 1978.
 17. De Groot. The rat forebrain on stereotaxic coordinates. Amsterdam, 1959.
 18. Isaacson R. The limbic system N-Y-London, Plenum press, 1976.
 19. Jasper H., Ajmon-Marsan C. A stereotaxic atlas of the diencephalon of the cat. Ottawa, 1954.
 20. Thompson R. Yul. In: Neuroplasticity, Lernings Memory, 231-263, 1987.

Поступила 19.XII.1997

Биолог. журн. Армении, 3-4 (52), 1999

УДК 577.352:577.354

МОДУЛИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПЕРТОНИЧНОСТИ ПЕРФУЗАТА НА АЦЕТИЛХОЛИН-ОТВЕТЫ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА УЛИТКИ

В.А. ВАРДАНЯН, С.Н. АЙРАПЕТЯН

Центр биофизики НАН Армении, 375014, Ереван

Изучено изменение ацетилхолин-чувствительности изолированного перфузируемого сердца виноградной улитки *Helix pomatia* в нормальном и гипертоническом растворах. Показано, что при кратковременной (5с) аппликации ацетилхолина в концентрациях от 10^{-8} до 10^{-6} М использование гипертонического раствора (1.2Т) приводит к уменьшению максимального инотропного действия его (7-9%) по сравнению с таковым при нормальном физиологическом растворе. Ответы сердца на более высокие дозы медиатора (выше 10^{-6}) различаются при перфузии нормальным и гипертоническим растворами. При использовании растворов с высокой тоничностью (>1.5Т) действие низких доз ацетилхолина (10^{-8} ; 10^{-6} М) на сокращение практически исчезает. В гипертонической среде с точностью 1.2 Т уменьшается гидратация сердечной ткани на 8-10%. Предполагается, что уменьшение хемочувствительности сердца в гипертонической среде с точностью 1.2 Т обусловлено изменением количества активных рецепторов на мембране кардиомиоцитов.

Աստվածասիրովել է ացետիլխոլինային զգայունությունը իզոտոնիկ և հիպերտոնիկ պերֆուզիայի պայմաններում խաղողի խխունջի *Helix pomatia* մեկուսացված սրտի վրա:

Տույց է տրված, որ առանձնացված սրտի մաքսիմալ ինոտրոպ պատասխանը 10^{-8} - 10^{-6} Մ ագետիլխոլինի կարծառն (5վրկ) կիրառման դեպքում ավելի փոքր է (7-9%) հիպերտոնիկ (1.2T) պերֆուզիայի պայմաններում, քան նորմալ պերֆուզիայի ժամանակ։ Ագետիլխոլինի 10^{-6} -ից բարձր կոնցենտրացիաների դեպքում ինքնատոնիկ և իզոտոնիկ պերֆուզիայի պայմաններում դիտվում են տարբեր պատասխաններ։ Պերֆուզիոն լուծույթի տոնիկության բարձր արժեքների դեպքում ($>1.5T$) սրտի պատասխանը 10^{-8} և 10^{-6} Մ ագետիլխոլինի կիրառման դեպքում անհետանում է։ 1.2T տոնիկությամբ լուծույթով պերֆուզիայի ժամանակ դիտվում է 8-10% սրտամկանի դեփոփոխացիա։ Ենթադրվում է, որ սրտի քննոգգայունության փոփոխությունը պայմանավորված է կարդիոնոցիտների մեմբրանի ակտիվ ռեցեպտորների քանակի փոփոխությամբ։

Acetylcholine-sensitivity of isolated internally perfused heart *Helix pomatia* in isotonic and hypertonic media has been investigated. The maximum inotropic effect caused by application of acetylcholine at short duration (5s) in concentration range 10^{-8} - 10^{-6} M was 7-9% lower in the cases of hypertonic perfusion (1.2T) than that of normal. The response of heart to high concentrations of acetylcholine ($>10^{-6}$ M) were differed from perfusion in normal and hypertonic conditions. The inotropic effect of low doses of acetylcholine (10^{-8} , 10^{-6} M) was abolished when 1.5T and high hypertonic solutions were used. The heart tissue hydration was decreased in hypertonic medium till 8-10%. It is supposed that the chemosensitivity of heart in hypertonic medium is conditioned by alteration of number of active receptors on cardiomyocytes membrane.

Сердце улитки - гиперосмотический шок - ацетилхолин - чувствительность

Данные о влиянии гиперосмотичности среды на сократительную активность сердца и сердечные препараты весьма противоречивы. Они получены в основном на млекопитающих, другие классы животных в этом аспекте изучены сравнительно мало. Показано, что эффект тоничности на сердечную деятельность зависит от следующих факторов: степени осмотичности раствора [10], концентрации ионов кальция в растворе [7, 15] и частоты стимуляции сердечной ткани [8]; он варьирует также в зависимости от вида животных [15]. Отмечены ультраструктурные изменения в кардиомиоцитах в гипертоничном растворе [12, 14]. К настоящему времени практически нет данных о чувствительности сердца в гипертоничной среде к наиболее важным биологически активным веществам.

Ранее нами было показано [16], что растворы с тоничностью выше 1.2T приводят к депрессии сократительной активности изолированного сердца улитки (*Helix pomatia*). В этой связи целью настоящей работы являлось изучение чувствительности сердца улитки к ацетилхолину (АХ) в этих условиях.

Материал и методика. Опыты проводили на изолированном сердце виноградной улитки *Helix pomatia*. После изоляции в сердце вставлялась канюля, через которую осуществлялась внутрисердечная перфузия. Нормальный физиологический раствор (раствор Рингера) имел следующий состав (мМ на литр): NaCl - 80, KCl - 4, трисHCl - 5, CaCl₂ - 7, MgCl₂ - 7, pH 7.7. Осмотичность раствора - 250 мОсмМ. Гипертонические растворы готовили добавлением сахарозы в определенных количествах. Растворы, содержащие ацетилхолин, готовили непосредственно перед экспериментом. При этом аплилируемый и перфузионный растворы имели аналогичную тоничность. Сокращения сердца регистрировали разработанным нами устройством, которое позволяет превращать изотонические сокращения сердца в электрический сигнал и записывать его на потенциометре. Детальная схема перфузии и регистрации показана в работе Азатян и др. [17]. Нами были сделаны некоторые модификации. Внутрисердечный перфузат переключали из контрольного резервуара в тестовые резервуары с помощью специального микрокраника. Кратковременную апликацию (5-10 с) раствора в количестве 1 мл, содержащего АХ, осуществляли с помощью автоматической инъекционной установки.

Содержание воды в сердечной ткани вычисляли исходя из влажного и сухого веса тканей. Образцы взвешивали непосредственно после эксперимента и после высушивания в термостате при 105°. Высушивание проводили в течение 23-24 ч, до достижения постоянного веса.

Статистическую обработку проводили с помощью Т-теста Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Перфузию сердца вначале проводили нормальным физиологическим раствором, который считается изотоничным для цитоплазмы клеток некоторых тканей улитки [3]. Чтобы определить,

является ли этот раствор изотоничным для кардиомиоцитов, измеряли гидратацию сердечной ткани непосредственно после изоляции сердца (контрольная группа) и после 25-30-минутной перфузии нормальным физиологическим раствором. После перфузии гидратация сердечной ткани не изменяется. После подготовки препарата к перфузии включали внутрисердечный перфузат, что возобновляло работу сердца. Спустя 20-25 минут, судя по неизменным значениям силы и частоты сокращений, работа сердца стабилизировалась. После 2-3 повторных инъекций АХ при использовании нормального физиологического раствора переходили к перфузии гипертоническим раствором. Нами было показано (данные не представлены), что растворы с тоничностью ниже 1.16Т приводят к трехфазному (быстропреходящее подавление-увеличение и стабилизация в фазе подавления) изменению

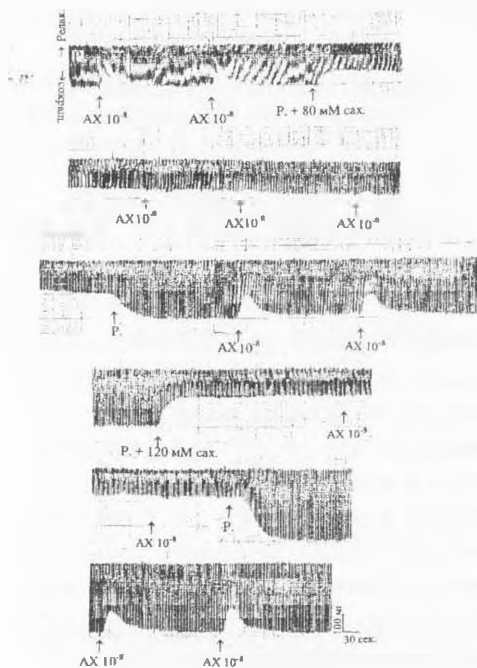
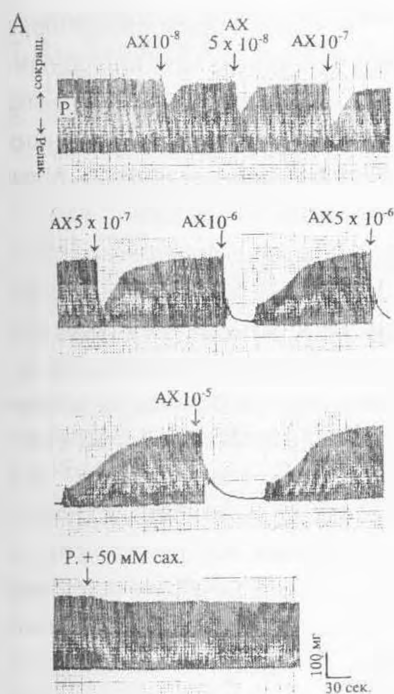


Рис. 1. Отрицательный инотропный эффект, вызванный аппликацией 10^{-8} М АХ при перфузии нормальным и гипертоническим растворами с тоничностью выше 1.3Т. Стрелками указан момент аппликации АХ, а также переключение растворов.

Р - перфузия раствором Рингера; сах. - сахароза; АХ - ацетилхолин.

во времени силы сокращения сердца [16]. Растворы с тоничностью выше 1.2Т оказывают ингибирующее действие, снижая как силу, так и частоту сокращений. Мы использовали растворы с тоничностью 1.2Т и выше.

Известно, что активация ацетилхолинового рецептора на возбудимых мембранах затрагивает многие метаболические процессы клетки. Чтобы довести до минимума изменения состояния ткани, в первой серии экспериментов использовали малые дозы АХ (10^{-8} , 10^{-9}). На рис.1 показан отрицательный инотропный эффект, вызванный аппликацией 10^{-8} М АХ, в нормальной и гипертонической средах. Как видно, вызванный АХ отрицательный инотропный ответ уменьшается в гипертоничном растворе, хотя после перфузии нормальным раствором эффект уменьшается по сравнению с таковым



до использования гипертонического раствора; при высоких значениях тоничности ($>1,5$ T) ответ на АХ почти исчезает (рис.1).

Дозозависимые изменения ответов сердца на аппликации АХ в нормальном и гипертоническом растворах (1.2T) показаны на рис.2, а средние значения максимального инотропного эффекта приведены на графике 3. Использование высоких доз АХ ($\geq 10^{-6}$ M) при перфузии нормальным раствором приводит к релаксации сердца. Перфузия гипертоничным раствором приводит к совершенно иному эффекту: амплитуда сокращений резко увеличивается и только после этого начинает уменьшаться (рис.2).

В гипертоничном растворе АХ-вызванный инотропный эффект уменьшается по сравнению с нормальным раствором. Чем может быть обусловлено уменьшение чувствительности сердца?

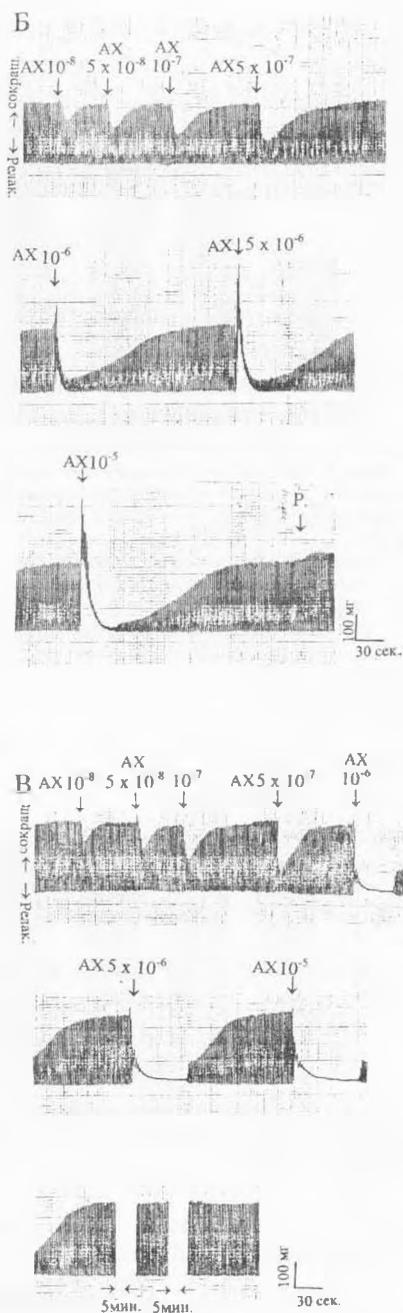


Рис. 2. Типичный эксперимент, иллюстрирующий дозозависимый эффект АХ на сердце улитки при перфузии: А - нормальным; Б - 1.2 T гипертоничным раствором; В - повторная перфузия нормальным раствором. Стрелки указывают момент аппликации АХ (в молях). Сокращения те же, что и на рис. 1.

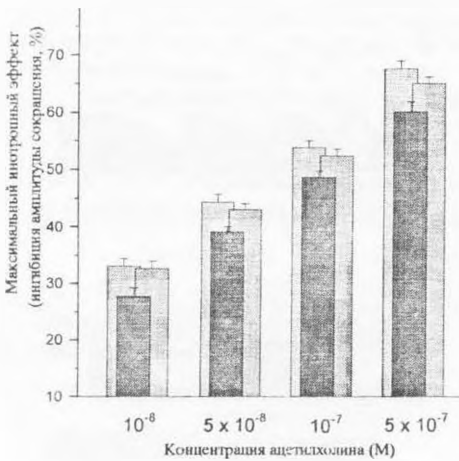


Рис. 3. Максимальный инотропный эффект, вызванный аппликацией ацетилхолина в нормальной и гипертоничной средах, ($p < 0.05$, $n = 7$ для каждой колонки).

■ Перфузия нормальным раствором Рингера
 □ Перфузия гипертоничным раствором с тоном 1,2 Т.
 ■ Повторная перфузия нормальным раствором

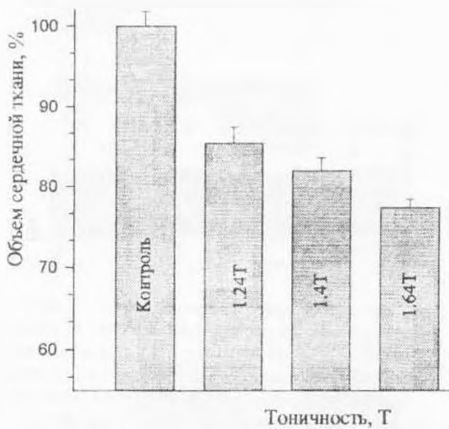


Рис. 4. Объем сердечной ткани при 20-минутной перфузии растворами различной тономности ($p < 0.05$, $n = 7$ для каждой колонки).

Ранее в нашей лаборатории было показано, что при аппликации АХ в гипертоничных условиях амплитуда ацетилхолин-вызванных трансмембранных ионных токов нейронов ганглии улитки уменьшается. Модуляцию хеморецептивных свойств нейромембраны можно наблюдать также при активации и инактивации $\text{Na}^+\text{-K}^+$ насоса, который является регулятором клеточного объема [4-6]. Показано также, что это обусловлено изменением количества активных АХ рецепторов на цитоплазматической мембране вследствие уменьшения объема и, как результат этого, поверхности клетки [1]. В этих условиях часть рецепторов переходит в резервное состояние [2]. Таким образом, объем клетки является регулятором хеморецептивных свойств мембраны. Данные, приведенные на рис. 4, показывают, что в гипертоническом растворе имеет место дозозависимая дегидратация сердечной ткани. Это позволяет предположить, что аналогичный механизм действует и в случае с кардиомиоцитами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арванов В.Л., Айрапетян С.Н. ДАН СССР, 251, 222-226, 1980.
2. Айрапетян С.Н., Рычков Г.Е., Сулейманян М.А. ДАН СССР, 300, 983-985, 1988.
3. Сулейманян М.А. Автореф. докт. дисс. Ереван, 1989.
4. Ayrapetyan S.N., Arvanov V.L. Comp. Biochem. Physiol., 59A, 153-155, 1977.
5. Ayrapetyan S.N., Arvanov V.L. Comp. Biochem. Physiol., 64A, 222-226, 1979.
6. Ayrapetyan S.N., Arvanov V.L., Maginyan S.B., Azatyan K.V. Cell. Mol.

- Neurobiol., 5, 3, 231-243, 1985.
7. Azatyan K., White A., Ayrapetyan S., Walker R. Gen. Pharmac., 30, 220-235, 1998.
 8. Bassani R.A., Bassani J.W. Braz. J. Med. Biol. Res., 24, 753-759, 1989.
 9. Bassani R. A., Bassani J. W. Gen. Pharmacol., 22, 151-157, 1991.
 10. Bassani R. A., Bassani J. W. Braz. J. Med. Biol. Res., 22, 807-810, 1989.
 11. Ben-Haim S. A., Hayam G., Edoute Y., Better O. S. Cardiovasc. Res., 26, 379-821, 1992.
 12. Deaton L.N. Physiol. Zool., 70, 379-390, 1997.
 13. Hatae J., Kawata H. Arch. Histol. Jpn., 41, 5, 459-470, 1978.
 14. Nilius B. Biomed. Biochim. Acta., 42, 5, 519-526, 1983.
 15. Sperelakis N., Rubio R. J. Mol. Cell. Cardiol., 3, 2, 139-156, 1971.
 16. Vardanyan V.A., Ayrapetyan S.N. In: Proc. of Intern. Confer. YPM'98. (Eds. Fletcher & Lauritzen), Cambridge Univ. Press, 134-139, London, 1998.
 17. Wilderthal K., Adcock R. C., Crie J. S., Templeton G. H., Willerson J. T. Am. J. Physiol., 229, 1505-1509, 1975.

Поступила 15.VII.1997

Биолог. журн. Армении, 3-4 (52), 1999

УДК 616-006.445.616.08.577

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА ВАС-195 НА СКОРОСТЬ ПОЛ И СООТНОШЕНИЕ ФОСФОЛИПИДОВ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ МЕМБРАН ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

А.У. АСОЯН*, П.А. КАЗАРЯН*, В.С. АРУТЮНЯН**, А.Р. ЕГИАЗАРЯН*,
Т.В. КОЧИКЯН**, А.Л. ОГАНЕСЯН**

*Гематологический центр МЗ Армении, 375014, Ереван

**Ереванский государственный университет, 375049

Установлено, что введение препарата ВАС-195 после ионизирующего облучения сопровождается определенной нормализацией количественного и качественного состава индивидуальных фосфолипидов эритроцитарных мембран.

Հաստատված է, որ իոնիզացնող ճառագայթումից հետո ՎԱՍ-195 միացության ներարկումը ուղեկցվում է երիթրոցիտային թաղանթների առանձին ֆոսֆոլիպիդների որակական և քանակական կազմի որոշակի կանոնավորմամբ:

After ionizing irradiation the injection of VAS-195 compound is accompanied with individual phospholipids of erythrocyte membranes with definite regulation in quantitative and qualitative composition.

Фосфолипиды мембран - перекисное окисление липидов - облучение - препарат
ВАС-195

Одной из важных задач современной медицинской биохимии является