

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
Հ Ա Ն Դ Ե Ս

БИОЛОГИЧЕСКИЙ
Ж У Р Н А Л
АРМЕНИИ

Журнал издаётся с 1946 г., выходит 12 раз в год,
на армянском и русском языках.
Айастанн кенсабакакан андес

«Հայաստանի կենսաբանական հանդեսը» նշանակալիցում է Հայկական ՍՍՀ Գիտությունների ակադեմիայի կողմից և սուպլեում է հոդվածներ բուսաբանության, կենդանաբանության, չիլոթրոֆայի, կենսաֆիզիոլոգի, կենսաֆիզիկայի, մանեւարանության, գենետիկայի և բնօրհանուս կիբատական կենսաբանության այլ բնագավառների վերաբերյալ:

Բաժանորդագրին է 8 ր. 10 կ.: Բաժանորդագրությունն ընդունվում է Սոյուզպեշատի րպոբյաժանեման Երևան:

«Биологический журнал Армении» — научный журнал, издаваемый Академией наук Армянской ССР, публикует оригинальные статьи по ботанике, зоологии, физиологии, биохимии, цитологии, микробиологии, генетике и другим отраслям общей и прикладной биологии.

Подписная цена за год 8 руб. 10 коп. Подписку на журнал можно приобрести во всех отделениях Советского Союза.

Խմբագրական կոլեգիա՝ Ե. Գ. Սիբիլյան (գլխավոր խմբագիր), Մ. Մ. Ավագյան, Վ. Կ. Վզնաբարե, Յու. Ս. Աբրահամյան, Զ. Գ. Բահրամյան, Ս. Ա. Գալֆյան, Ք. Բ. Հակոբյան, Ա. Ս. Հարությունյան (պատասխանատու րպոբոզար), Ս. Ս. Հարությունյան, Վ. Զ. Ղազարյան, Գ. Ա. Ղանդեղյան, Կ. Գ. Ղարազուղյան, Ս. Ս. Մովսիսյան (գլխավոր խմբագրի տեղակալ):

Խմբագրական խմբուիդ՝ Ե. Գ. Սիբիլյան (նախագահ), Կ. Կ. Ահրամովսկի, Վ. Ե. Աղաբաբյան, Զ. Ս. Բախչյան, Է. Ս. Երզրանյան, Ս. Ս. Դուրջյան, Ա. Է. Բախրամյան, Գ. Ա. Խարչուղյան, Ս. Գ. Հովհաննիսյան, Է. Է. Հովհանիսյան, Է. Ս. Ղանրոբյան, Ա. Ա. Մամբեռյան, Մ. Կ. Չալախյան, Կ. Ս. Չաղաբարե:

Редакционная коллегия: Э. К. Африкян, (главный редактор), Ц. М. Авакян, В. Е. Аветисян, Ж. Н. Авошян, Ю. Т. Алексанян, Е. С. Арутюнян (заместитель секретаря), Р. М. Арутюнян, О. Г. Бахьямалжян, Н. А. Гавилян, М. А. Давтян, В. О. Казарян, К. Г. Кирачян, С. О. Моксеян (заместитель главного редактора).

Редакционный совет: Э. К. Африкян (председатель), А. С. Аветян, В. Ш. Агабабян, Н. Н. Акрампекин, Э. П. Габриелян, А. А. Гагосян, М. С. Гамбарян, А. А. Матевосян, М. Г. Ошакян, Г. Л. Օսկան, К. С. Սոբոկ, А. М. Тамаджян, Н. А. Хуршудян, М. А. Чалалаян.

Օրբեմոնոնի յո յոմբր Արմոնոնի Բ. Մ. Դեխնիկոնի ղեկավար Աննոնի Զ. Ա.

Сдано в набор 4.12.1987 г. Подписано к печати 1.02.1988 г. БФ 05330.
Бумага № 1. 70×108^{1/2}. Высокая печать. Печ. лист. 5,25—3 вкл. Усл. печ. лист. 7,7.
Уч.-изд. 6,56. Тираж 920. Заказ 863. Цена 7296.
Издательство Академии наук Армянской ССР, Ереван,
пр. Маршала Баграмяна, 24-е.
Типография Издательства АН АрмССР, Ереван-19,
пр. Маршала Баграмяна, 24.

Բ Ո Վ Ա Ն Դ Ա Կ Ո Ւ Թ Յ Ո Ւ Ն

ՀՐԻՎԱՅՆԵՐ

Հատուրյունյան Բ. Մ., Բոչար Կ. Հ., Եպիսկոպոսյան Լ. Մ. Հայ ժողովրդի մասնագաբանության ուսումնասիրման որոշ պատմական տեսակետներ	5
Շրդոխանյան Ա. Ս., Խաչատրյան Գ. Ն. Բարդ կենսաբանական համակարգի բնույթի անհամասեռության պրոբլեմները մարդու անի և զարգացման ուսումնասիրությունների հիման վրա	14
Ալեխանյան Յու. Ք. Մարզու կուլտիվացվող սամառիկ բշիշների զեննտիկայի և իմունոլոգիայի հարցերը	19
Եպիսկոպոսյան Լ. Մ., Կալիբինա Ս. Վ. Ազդիները սեռական զարգացման տեմպերի զեննտիկական նկարագրությունը	21
Շալյան Է. Ս., Ջուրաբյան Ն. Գ., Ազարյան Հ. Պ., Սիրունյան Ի. Վ., Միդյան Ս. Ա. Հանրապետական բժշկագենետիկական կոնսուլտացիայի բջջագենետիկական նետադատությունները	30
Սարգսյան Տ. Յ. Պերիոդիկ նվաճումներում հիվանդների բջջագենետիկական ուսումնասիրությունը	34
Կապրյան Մ. Ա., Վարդանյան Գ. Ս., Տիբազոյան Ս. Կ., Նրիբ Գ. Խ. Հ/ Նիստոնից զրկված շրոմատների զերմացին զենատորացիան և Լուկեմազոի նկատմամբ զգայունությունը ախտիվացման զննչում	38
Աղամալյան Ա. Կ., Կարպենկո Վ. Ն., Միլոտովյան Ս. Ա., Մելիսուկա Ա. Գ. Փուլոյի նկատմամբ որպես ՄՃ-ով նվաճումների Բ-բրոնխատորների և Ե-ստատոբրոնխների նկատմամբ անհատական զգայնության որոշման տեսա	45
Խալսյանովա Ն. Կ., Բերգախյան Է. Ա. Էնդոտորսիների ազդեցությունը սոնանների ազդեցության շրջանների ուլտրահատուցվածքի և չոր մասսայի վրա	50
Գրիգորյան Յ. Վ., Կարաբեկչյան Գ. Մ. Ծանր մետաղների ազդեցությունը որոշ կուլտուրաների միջոցի անի վրա	56

ՀԱՄԱՐՈՍ ՀԱՎՈՐԳՈՒՄՆԵՐ

Վլասենկո Է. Վ., Գուրգուրյան Լ. Կ. Փիմիական միացությունների տեղային անզգայացման տեղությունը որոշման մեթոդի ձևափոխումը հաղորդչական անզգայացման մասնակցի ինտերկոնեղանիների վրա	57
Մրմեխյան Ա. Ս., Մուսիլանյան Բ. Ա., Մրմեխյան Ի. Ա., Բատիկյան Գ. Հ. Հազվերի սաղմի ուղեղի զեմոդոզնոզների սկիզբում ձվերի ինկուբացման զննչում փոփոխական շերտառտիմանների պայմաններում	64
Քիստազովա Ա. Ի., Գուսևա Լ. Ի., Մասլիկովա Ն. Ն., Ամիրխանյան Մ. Մ., Ամիրխանյան Ռ. Մ. ՈՉՕՎ ածխածնի ցիկլի կիրառումը որպես կոմպլեքսային նացթուխ բարելավիչների բաղկացուցիչ	68
Սահակովա Լ. Ա., Սարգսյան Կ. Ա. Հազվերի նաոագաթադարված սաղմի մարսողական ուղիների չորմախառնային անխաղաղ կենսապոլիմերները խստորեմիայի մասին	77

ՏԻՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԲԱՆԱՎՈՒՄ

Մելիք-Նանեազարով Ս. Ս. Քնտիկական, տեսնություն և գրություն մեջ աշխատագրային ազդերի և գիտական նկարագրությունների պրոպեկտների վառուցվածքային ինֆորմացիան մեկնաբանությունը	74
--	----

ԼՐԱՏՈՒ

Նազարյան Վ. Հ. (Յենդյան ՆԾ-ամչակի առիթով)	80
---	----

ԲԱՆԱԲԱՏՈՒԹՅՈՒՆ ԵՎ ԳՐԱՆՈՒՄՈՒԹՅՈՒՆ

Պրոֆ. Վ. Ի. Կովալ Է. Յ. Д. Н. Тетеревникова-Бабаян, Гроби рода Сентория в СССР. Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1987, 479 с.	82
--	----

СОДЕРЖАНИЕ

СТАТЬИ

- Арутюнян Р. М., Кочар Н. Р., Епископосян Л. М.* Некоторые исторические и современные аспекты изучения генетики армянского народа 5
- Ордуханян А. А., Хачагрян Г. Н.* Проблемы гетерогенности поведения сложных биологических систем на примере изучения роста и развития человека 11
- Александрян Ю. Т.* Вопросы генетики и иммунологии культивируемых соматических клеток человека 19
- Епископосян Л. М., Каличани О. В.* Генетический контроль темпы полового созревания девочек 24
- Бояли Э. С., Зурибян Н. П., Азарян А. П., Симосян Н. В., Мисоян С. А.* Цитогенетические исследования республиканской медико-генетической консультации 30
- Сиркисян Т. Ф.* Цитогенетическое исследование больных периодической болезнью 34
- Давтян М. А., Вардеганян П. О., Герацян С. Г., Шибяй Г. X.* Нуклеопротеиновая чувствительность и термическая денатурация хроматина ливневого гистона H1, при активации 38
- Агамалян А. Г., Карпенко В. В., Меркурян О. А.* Флюориметрический анализ гемоглобина как тест определения индивидуальной чувствительности больных ИВС к бета-блокаторам и Са-антагонистам 46
- Харламова Н. Г., Бардахчян Э. А.* Влияние эндогенина на ультраструктуру и сухую массу альвеолярных клеток крыс 50
- Григорян К. В., Караксизиян Г. М.* Действие тяжелых металлов на рост проростков некоторых с-х культур 56

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- Власенко Э. В., Дургарян Л. К.* Модификация метода определения чувствительности местноанестезирующего действия химических соединений при проводниковой анестезии на интактных животных 62
- Симосян А. А., Степанян Р. А., Симосян Р. А., Батакян Г. Г.* Активность дегидрогеназ мозга эмбриона кур при инкубировании яиц в условиях переменных температур 64
- Быстрова А. И., Гусева Л. И., Маслякова Н. И., Амирханян М. М., Амирханян О. М.* Применение амилорилана H20 в качестве компонента комплексных хлебопекарных улучшителей 68
- Саакова Л. А., Сиркисян Л. С.* К гистохимии углеводсодержащих биополимеров слизистой пищеварительного тракта облученных куриных эмбрионов 71

ОБЗОРЫ И ДИСКУССИИ

- Мелик-Шахназаров Б. Б.* Структурно-информационная интерпретация процессов сальтации, катастроф и научных революций в природе, экономике и науке 74

ХРОНИКА

- Қазарян В. О.* (К 70-летию со дня рождения) 80

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

- Билой В. И., Коваль Э. Э., Д. И. Тетереникова* Бабалян, Грибы рода *Сетигерия* в СССР. Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1987, 497 с. 82

CONTENTS

ARTICLES

<i>Arutyunyan R. M., Kochar N. H., Yepsiskoposyan L. M.</i> Some Historical and Modern Aspects of Study of Genetics of Armenian Nation	5
<i>Odedukhanian A. A., Khachatryan G. N.</i> Problems of Heterogeneity of Behaviour of Complicated Biological Systems on the Example of Study of Human Growth and Development	14
<i>Alexanian Yu. T.</i> Questions of Genetics and Immunology of the Somatic Cultivated Cells of Man	19
<i>Yepsiskoposyan L. M., Kattina O. V.</i> Genetic Control of Rates of Sexual Development of Girls	24
<i>Yallan E. S., Zurabian N. P., Azarian H. P., Simonian I. V., Midlan S. A.</i> Cytogenetic Investigations of Republic Medico-Genetic Consultation	30
<i>Sargsian T. F.</i> Cytogenetic Study of Patients, Suffering from Periodic Disease	34
<i>Davtlan M. A., Vardanian P. O., Tratsuyan S. G., Shbib G. B.</i> Nuclease-sensitivity and Thermic Denaturation of Chromatin, Void of Histone H1 during Activation	38
<i>Agumalian A. G., Carpenko V. N., Mertumian O. A., Melkumova A. G.</i> Phase Analysis of Hemolysis for Determination of Individual Sensibility of the Patients with IHD to β -Blockers and Ca-Antagonists	45
<i>Khartanova N. G., Bardakhtan E. A.</i> Influence of Endotoxin on the Ultrastructure and Dry Mass of Alveolar Cells of Rats	50
<i>Getgorlan K. V., Karakeshishian G. M.</i> Influence of Heavy Metals on the Growth of Shoots of Different Crops	58

SHORT COMMUNICATIONS

<i>Vlasenko E. V., Durgartan I. K.</i> Modification of the Method for the Determination of Duration of Local Anaesthetic Action of Chemical Compounds, during Conduction Anaesthesia in Intact Animals	62
<i>Simonian A. A., Stepanian P. A., Simonian R. A., Battkian G. G.</i> Activity of Brain Dehydrogenase of Hens Embryo during Eggs Incubation under Conditions of Various Temperatures	64
<i>Bistrava A. I., Gusova L. I., Maslikova N. N., Amirkhanian M. M., Amirkhanian O. M.</i> Use of Amilorisin H20x as a Component of Complex Bakery Improvers	68
<i>Saakova L. A., Sarkisian D. S.</i> To Histochemistry of Carbo-Hydrate-Containing Biopolymers of Alimentary Canal Mucous Membrane of Irradiated Hen Embryo	71

REVIEW AND DEBATE

<i>Melik-Shahnazarov B. B.</i> Structure-Informational of Processes of Saltation, Catastrophe and Scientific Revolution in Nature Economics and Science	74
---	----

CHRONICS

<i>Ghazarian V. H.</i> (to the 70th Birthday Anniversary)	80
---	----

CRITICS AND BIBLIOGRAPHY

<i>Blial V. I., Koval E. Z.</i> Д. Н. Петеревникова—Бабаия Грибы роза Септория в СССР. Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1987, 479 с	82
--	----

ՀՈԴՎԱԾՆԵՐ • СТАТЬИ

Биологический журнал Армении, т. 41, 1, 5—14, 1988

УДК 575.174.500.9

НЕКОТОРЫЕ ИСТОРИЧЕСКИЕ И СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ИЗУЧЕНИЯ ГЕНЕТИКИ АРМЯНСКОГО НАРОДА

Ի. Մ. ԱՐԵՎՅԱՆԻ, Ն. Բ. ԿՈՇԱՐ, Զ. Մ. ԵՆԻՍԿՈՍՅԱՆ

Ереванский государственный университет, Институт археологии и этнографии
АН АрмССР, Ереванский государственный медицинский институт

Антропологические исследования армянского народа показали его значительную генетическую гомогенность и близость к регионально и исторически близким народам. Рассчитано время для достижения современного уровня генетической дифференциации. Вычислены показатели генетической детерминации изменчивости характеристик телосложения и темпов полового созревания в современных армянских популяциях. Обсуждаются результаты и перспективы исследования интенсивности мутационного процесса в Армянской ССР.

Հայ ժողովրդի մարդաբանական ուսումնասիրությունները ցույց են տալիս հայ բնակչության հիմնական խմբերի ժառանգական նմանությունը և նրանց սերտ կապը տարածքայնորեն և պատմականորեն ազգակից ժողովուրդների հետ: Հաշվարկված է անհրաժեշտ ժամանակը ժողովրդի ժառանգարանական սարքերակման ժամանակակից մակարդակին հասնելու համար: Հաշվարկված են նաև տարբեր կոլոզիական պայմաններում զանվոդ ժամանակակից հայկական պոպուլյացիաների մարմնի կառուցվածքի և սեռական հասունացման բնութագրերի փոփոխման ժառանգարանական դետերմինացիայի ցուցանիշները: Բնկարկվում են Հայկական ՍՍՀ-ի պոպուլյացիաներում մուտացիոն բեռնվածության ուսումնասիրությունների հետևանքները:

The anthropogenetic investigation of Armenian nation has shown the significant genetic homogeneity and proximity to the regionally neighbouring and historically relative nations. The time for the obtaining of the modern level of genetic differentiation is calculated. The coefficients of genetic determination of physique variability and the rate of sexual maturation of modern Armenian populations under different conditions are obtained. The results and prospects of the investigation of mutation process intensity in Armenian SSR are discussed.

Высокая интенсивность миграций, обусловленная географическим положением Армении и исторической судьбой армянского народа, демографические последствия культурной и научно-технической революции не могли не сказаться на реализации «генетической программы» населения республики, на интенсивности других микроэволюционных процессов, на темпах перестройки структуры и размеров популяций. В то же время отрицательные последствия избыточной химизации народного хозяйства и загрязнения окружающей среды пока недостаточно изучены с позиций современной генетики.

Целью настоящей работы явилось представление некоторых оценок антропогенетического статуса армянского народа. К сожалению, вопросы его антропологии в отечественной науке освещены недостаточно. Поэтому мы сочли необходимым предварить результаты исследований по генетике армянского народа данными по его антропологии.

Исторические аспекты. Антропогенетическое изучение любого народа включает исследование проблем его этногенеза. Происхождение армян восходит к переднеазиатскому, или, по старой классификации, арменонидному типу. Это сложный вопрос, имеющий важнейшее значение для решения многих проблем расообразования в таких смешанных в антропологическом отношении и сложных по исторически сложившимся ситуациям регионам, как Кавказ и Передняя Азия.

До последнего времени антропологическое изучение проводилось главным образом на крапиологическом материале Бунаком [9], Абдушелишвили [1], Алексеевым [4], Джагаряном [12]. Антропологические признаки армян, проживающих вне Армении, изучены Керумяном [29], который на основе сравнения групп представил вариации исследованных признаков.

Анализ палеоантропологического материала эпохи неолита на территории Армении приводит к выводу, что уже в этот период население относилось к двум типам европеоидной расы, различавшимся по ширине лица и массивности черепа [5], и что начиная с эпохи раннего железа имел место процесс брахикефализации, который, очевидно, сыграл особо важную роль в формировании арменонидного комплекса признаков. Однако, по мнению ряда исследователей, нельзя считать арменонидными все брахикраниые черепа и отделять долихокраниые [2]; при этом брахикефализация чаще всего рассматривается лишь как повсеместная историческая трансформация.

Своеобразие арменонидного типа заключается в общей, характерной лишь для армян, форме носа, сильно развитом третичном волосяном покрове, довольно высоком лице средней ширины, брахикрании, очень высоком черепе с сильно наклонным лбом. Этот тип имеет широкое распространение по всей Передней Азии и в Закавказье. Известно, что происхождение армянского народа протекало на фоне исчезновения ряда древних переднеазиатских народов, культур и государств. В подобной сложнейшей ситуации армяне не могли появиться спонтанно

как сформированный этнос. Они синтезировали древние антропологические типы народов и племен этого региона, явившись преемниками и освоителями их языка и культуры [14].

Первоочередной задачей специалистов в настоящее время является широкое антропологическое и генетическое изучение современного армянского народа. Нами уже начата работа по изучению антропогенетических параметров групп выходцев из различных регионов Исторической Армении. Ранее было проведено демографическое и дерматоглифическое исследование многочисленных выборок из разных этнотерриториальных групп Армянской ССР. Показано большое внутреннее сходство популяций и близость их основного антропогенетического субстрата, что совпадает с данными соматологических исследований. Анализ показал, что комплексе дерматоглифических признаков четко наследуется и они могут использоваться как генетические маркеры; это выявлено и на семейном материале при исследовании дерматоглифической картины трех и даже четырех поколений. На основе результатов анализа дерматоглифических данных возможно сравнение армян с народами Передней Азии и Кавказа методом обобщенных генетических расстояний как мерой дифференциации народов этих ареалов [25] (табл.).

Обобщенные по признакам дерматоглифики генетические расстояния между народами Передней Азии и Кавказа и армянами (данные литературы)

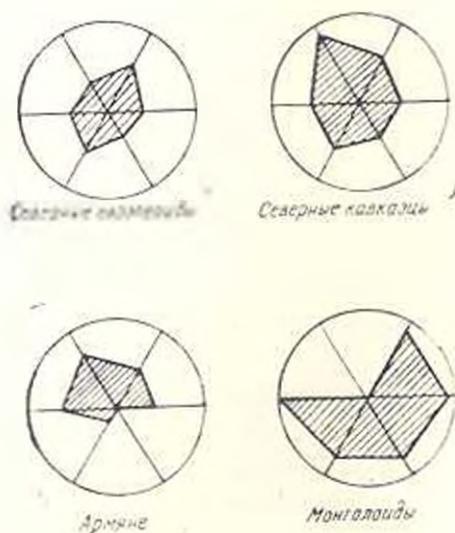
Народы	$d \pm m$
Грузины	0,0542 ± 0,0002
Осетины	0,0825 ± 0,0006
Даргинцы	0,0848 ± 0,0013
Чечены	0,0979 ± 0,0008
Дезяны	0,1272 ± 0,0012
Сирийцы	0,1939 ± 0,0033
Йеменцы	0,1939 ± 0,0033
Турки	0,2400 ± 0,0051
Белуны Рвала	0,2441 ± 0,0061
Евреи (Израиль)	0,2631 ± 0,0005
Сваны	0,2843 ± 0,0010
Митвалы (Сирия)	0,2842 ± 0,0078

Обобщенные расстояния были вычислены по формуле $d = 2 \cdot \sqrt{\bar{D}}$, где $\bar{D} = \frac{\sum D_k}{\sum (a_k - 1)}$. При этом a — число аллелей в локусе k , D_k — значение D для k -го локуса, равное $1 - \cos \theta$, где $\cos \theta = \frac{\sum |p_{1i} - p_{2i}|}{2}$, p — частота аллеля в двух популяциях — 1 и 2.

Применительно к дерматоглифическим данным произведена следующая подстановка: частота аллеля заменена частотой признака, число аллелей в популяции — числом признаков в системе [25].

Анализ полученных результатов показал, что наибольшей близостью генетических расстояний с армянами характеризуются регионально близкие к ним грузины, осетины, народы Северного Кавказа, сирийцы и йеменцы, а наибольшей отдаленностью — митвалы и сваны.

Фонм для подобного сопоставления может служить вычисленное нами обобщенное генетическое расстояние между армянами и якутами, когда $d=0,8128-0,0188$, т. е. приближается к 1. Это еще раз подтверждает максимальную европеоидность армян, показанную ранее на сравнительных антропологических шкалах и полигонах, где армяне занимают область, почти не представленную классическими монголоидами [18] (рис.). Полученные результаты, разумеется, не претендуют на уни-



версальность, однако они практически совпадают с рядом данных лингвистики, свидетельствующих об общих чертах фонетики у армянского, грузинского и осетинского языков. Известно, что подобная языковая близость возможна между языками-соседями при длительном общении народов-носителей [10, 13, 23].

Очевидное сходство ряда антропогенетических параметров, включая особенности кожного рельефа кисти представителей народов Передней Азии и Кавказа (с учетом ряда подробно изученных специалистами исторических и этнолингвистических взаимовлияний), свидетельствует об общности происхождения древнего европеоидного населения этих регионов и подтверждает, что процесс этнообразования народов этих ареалов происходил на основе общего переднеазиатского субстрата.

Расширение информации, полученной различными методами исследования популяционной структуры, только содействует более полной системе оценок. Эталонным источником информации по иммунологическим маркерам крови армян являются работы Нерсисян [21]. Изучены системы ABO, Rh-Иг, MNSs, Pp, Келл-Челланг, Даффи, Кида, Левис, Мютеран, Диего, HLA и Gm у здоровых доноров. Сделан важнейший для антропогенетики вывод, что «у армян, проживающих в различных географических зонах, наблюдается выраженное сходство по частоте встречаемости антигенов систем ABO, резус (D) и MN», что несомненно является следствием исторически обусловленной гомогенности народа. Примечателен и другой вывод: «сравнительный анализ собствен-

ных результатов и литературных данных о частоте распределения генетических маркеров указанных систем у армян и основных этнических групп мира позволил констатировать близость армян к европеоидам [21], что полностью совпадает с точкой зрения антропологов, генетиков и вообще всех исследователей этногенеза армян.

Путь, пройденный армянской популяцией, может оцениваться на основе анализа признаков дерматоглифики по методу, описанному ранее [22]. При этом по формуле $t_0 = t_1 (1 - e^{-\lambda t_1})$ выводится темп смены поколений t_0 . Для расчетов используется оценка фамиллярной структуры населения и островная модель миграционной структуры, рассчитанные нами ранее [18, 19].

На основе признаков дерматоглифики и демографических данных можно принять следующие исходные величины для расчетов: эмпирическую стандартизованную дисперсию $V = 0,0616 = 0,0012$, достаточно малый эффективный размер выборки армянской популяции, определенный нами ранее, $N_e = 49$ человек и длительность поколения $t = 27$ лет. При этом время, которое понадобилось для достижения современного уровня генетической дифференциации армянского народа, в случае фамиллярной структуры составляет (при темпе смены поколения $t_0 \approx 350$ лет), $T = t_0 \cdot t \approx 9600$ лет. При островной модели миграционной структуры и соответствующем темпе смены поколений $t_0 \approx 330$ лет это время составляет $T \approx 8900$ лет.

Таким образом, в соответствии с демографическими и дерматоглифическими параметрами время дифференциации исследованных субпопуляций армян от материнской прапопуляции составляет 9—10 тысяч лет.

Это позволяет предположить, что уже в неолитическое время на Армянском нагорье был сформирован тип человека, обладающего переднеазиатским комплексом признаков. Этот исходный тип, распространившийся по территориям Передней Азии и Кавказа, несомненно дал начало и современным популяциям армян с присущими им признаками переднеазиатского типа. Этот вывод полностью согласуется с данными истории, археологии и лингвистики и требует дальнейшей проверки и разработки на других системах антропологического и генетического полиморфизма.

Влияние генетических и средовых факторов в современных популяциях. Изучение генетических особенностей популяций связано также с выяснением уровня и характера наследственной обусловленности изменчивости количественных и качественных характеристик. И в этом отношении армянские популяции совершенно не исследованы.

В отношении армянских популяций особый интерес представляет выявление уровня наследственного контроля изменчивости признаков в экстремальных условиях обитания, например, в высокогорье. Обнаружено, что при действии данного фактора достоверно уменьшается величина коэффициента генетической детерминации.

В общем случае наследуемость признака зависит от частот определяющих его генов в исследуемой популяции и характера взаимодействия между генотипом и средой. Иными словами, показатель наслед-

дуемости не является величиной, постоянной для признака, а представляет собой параметр, характеризующий данную конкретную популяцию. Поэтому результаты генетического анализа изменчивости признаков в выборках популяций, обитающих в тех или иных экологических условиях (например, город—село, высокогорье—долинные районы), представляют существенный интерес для изучения генетической гетерогенности армянских популяций.

В рамках исследования влияния наследственных и средовых факторов на темпы роста и развития детей проведен генетический анализ изменчивости возраста первой менструации (менархе) у школьниц г. Еревана. Разложение фенотипической дисперсии проведено с использованием уравнения генетики полигенных признаков [11], вычисление показателей генетической и средовой детерминации осуществлено на основе табличного метода [27]. Обнаружено, что вклад наследственной компоненты в фенотипическую дисперсию анализируемого признака достаточно высок (значение коэффициента генетической детерминации равно 80%).

Выявление соотносительного вклада гено- и паратипических факторов в изменчивость различных характеристик представляет также большой практический интерес. Результаты исследований [16] позволили выявить в перипубертатном отрезке онтогенеза детей г. Еревана «критические» фазы, — характеризующиеся минимальным вкладом генетической компоненты в фенотипическую дисперсию наблюдаемых морфометрических характеристик развития. В качестве признаков использованы интегральные показатели соматического развития — факторы телосложения и канонические переменные, описывающие морфологические структуры черепа и посткраниального скелета. Проводимые в настоящее время аналогичные исследования по ряду сельских районов Армении позволяют прояснить некоторые эндогенные причины наблюдаемой гетерохронии темпов роста и развития при сопоставлении городских и сельских популяций.

Данные исследования позволяют подойти вплотную к объяснению причин акселерации, которая в первую очередь проявляется в ускорении темпов соматического и полового созревания. Для армянской популяции, которая в настоящее время незначительно подвержена данному феномену, результаты генетического анализа изменчивости признаков развития в различных экологических и социально-экономических зонах особенно актуальны, так как в определенной степени могут способствовать прогнозированию характера и времени проявления акселерации в ростовых процессах у детей.

Оценка интенсивности мутационного процесса. Изменение темпов мутационного процесса, вызываемое увеличением мутагенных факторов окружающей среды, является новым фактором микроэволюционных процессов. Необходимость его изучения в Армянской ССР обусловлена повышенным уровнем загрязнения окружающей среды, которое может приводить к увеличению генетического груза [20].

Важнейшим подходом к оценке современного уровня мутационной изменчивости в популяциях человека является выявление частоты ано-

мальных беременностей. Эталонный тщательный учет единиц наследственной патологии мутационного происхождения в г. Ангарске, начиная с 1971 г., не выявил их изменения (учитывались спонтанные аборты, врожденные пороки развития (ВНР), болезнь Дауна, перинатальная смертность) [8].

Изучение истории родов в родильных домах крупного промышленного города с развитой химической промышленностью выявило повышение уровня патологии новорожденных, включая асфиксию, недоношенность, ВНР, мертворождаемость и смертность. При анализе данных по 21112 новорожденным у 8,9% были выявлены отклонения, а в районе города с наибольшим загрязнением воздуха выбросами химической промышленности интенсифицированный показатель патологии новорожденных составлял 234 против 171—среднегородского показателя [6]. Эти данные, к сожалению, не могут быть интерпретированы генетически, так как часть составляющих не имеет значительной генетической компоненты, а соотношение вкладов параметров не приводится.

Изучение репродуктивной функции у женщин Араратского района Армянской ССР выявило повышение частот аномалий беременностей, особенно спонтанных абортов, в зоне с высоким уровнем использования пестицидов. В то же время в этой зоне не обнаружено повышения уровня мертворождений [3].

Следует прямо отметить, что изучение лишь отдельных составляющих аномалий беременностей может не выявить возможного повышения их частот. Так, анализ связи ВНР с заболеваемостью вирусным гриппом, ОРЗ и инфекционным гепатитом по Армянской ССР за 1966—1975 гг. не показал статистически достоверной корреляции между проанализированными рядами данных [26].

Сравнимы ли частоты аномальных исходов беременностей по Армянской ССР с таковыми в других регионах? Пока имеются не все составляющие для подобного анализа. Тем не менее для определенных выводов чрезвычайно полезен регистр врожденных пороков развития, который создан на базе Института акушерства и гинекологии МЗ АрмССР.

Согласно данным Еолян, в 1973—1975 гг. в Армении ежегодно в среднем «частота рождения детей с хромосомными синдромами составляла 1,02 на 1000 новорожденных, включая синдром Дауна—0,86/1000, синдром Патау—0,09/1000, синдром Эдвардса—0,07/1000» [15], т. е. практически не отличаясь от таковой по другим регионам мира.

В то же время, согласно данным регистра по г. Еревану, частота хромосомных синдромов за 1982—1985 гг. в среднем составляла в год 1,16 на 1000 новорожденных, включая синдром Дауна—0,96/1000, синдром Патау—0,12/1000 и синдром Эдвардса—0,08/1000 новорожденных. Если учесть, что диагностика в 1973—1975 гг. по различным районам республики была зачастую менее точной, чем в г. Ереване, то можно заключить, что значимое повышение частот хромосомных синдромов в 80-е годы по сравнению с 70-ми пока сложно оценить.

В чем же дело? Неужели заметное невооруженным глазом повышение загрязнения не отражается на уровне хромосомных синдромов,

основное большинство которых, как известно, является новыми мутациями?

При планировании любых исследований, связанных с Армянской ССР, следует учитывать и то, что популяции республики не всегда удовлетворяют статистическим критериям, необходимым для выявления различий или динамики частот ряда проявлений наследственной патологии [30].

В то же время отмечается «омоложение» женщин, родивших детей с хромосомными синдромами. Если в 1973–1975 гг. популяционный риск рождения ребенка с хромосомными синдромами у женщин до 30 лет составлял 0,05%, то в 1982–1984 гг. в Ереване он составлял 0,098%, что на 0,048% больше...» [17]. Необходимо подробное изучение причин повышения риска с точки зрения действия мутагенов среды и имеющихся данных по другим регионам с учетом типа их регистрации [26].

Естественный отбор, происходящий в процессе беременности, в настоящее время является основным «очистильщиком» мутации в половых и зародышевых клетках, реализованных в эмбрионе» [20].

Весьма интересно цитогенетическое исследование ряда распространенных болезней с генетической компонентой. Показано, например, повышение уровней хромосомных aberrаций в лимфоцитах больных периодической болезнью и аллергиями [24].

Сложным является вопрос о дозиметрии действия факторов среды с помощью конкретных цитогенетических тест-систем. С нашим участием проводилось исследование уровня цитогенетических изменений в производственных контингентах. Показано повышение уровня aberrаций хромосом на хлоропреновом, бензольном, поливинилацетатном и электроламповом производствах [30]. Однако не отмечалось корреляции между повышением уровней aberrаций хромосом и стажем работы. Была проведена оценка частот сестринских хроматидных обменов на бензольном и электроламповом производстве, где выявлено их некоторое повышение по сравнению с контрольной группой.

Уровень цитогенетических изменений был изучен и у сельскохозяйственных рабочих, контактирующих с ядохимикатами. При этом не было выявлено достоверного повышения частот aberrаций хромосом. Однако отмечено повышение сестринских хроматидных обменов по сравнению с контрольной группой. Выявлено также, что aberrации хромосом и сестринские хроматидные обмены не зависят от типа воздействия конкретных производственных вредностей и скорее всего отражают частичное нарушение гомеостаза.

Новым явилось применение метода оценки уровня микроядер в клетках слизистой ротовой полости. Но на производстве чистого железа он не проявил высокой разрешающей способности [7].

За 15 лет изучения уровня мутагенеза в контингентах, контактирующих с производственными вредностями, лишь в немногих выборках не было выявлено повышения уровней спонтанных abortов по сравнению с контрольными выборками. Если учесть, что около 50% всех спонтанных abortов обусловлено генетическими нарушениями у плода, то можно с уверенностью считать, что несмотря на сложность

интерпретации результатов, их учет становится одной из необходимых составляющих мониторинга производственных популяций.

При всей неоднородности приведенных данных вывод может быть однозначен. Несмотря на драматическое повышение уровня загрязнения окружающей среды, и особенно воздушной, благодаря гомеостазу генетических изменений в клетках человека, уровень наблюдаемых повреждений пока нуждается в дальнейшем анализе. Это ни в коей мере не означает, что в дальнейшем не может произойти резкое повышение риска контактов с биологически активными воздействиями или не проявятся результаты повышенного уровня загрязнения в прошлом и настоящем. Единственная гарантия охраны наследственности универсальна—снижение до допустимых уровней загрязнения окружающей среды в Армянской ССР.

Изучение интенсивности мутационного процесса и других факторов современной микроэволюции популяций человека в Армянской ССР неотделимо от задач антропогенетических исследований армянского населения и других национальных групп в республике, дальнейшего углубления работ по медицинской генетике. Только комплексный подход к решению этих задач может обеспечить полноценное включение данных по генетике армянского народа в интенсивную работу по развитию отечественных антропогенетических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдушелишвили М. Г. Антропология. сб. 4. М., 1963.
2. Абдушелишвили М. Г. Антропология древнего и современного населения Грузии. Тбилиси, 1964.
3. Айриян А. П., Нурумян М. С., Себастьян К. А., Шавердян А. М., Аколян С. Б., Хачикян М. М. Ж. эксперим. и клин. мед. АН АрмССР, № 5, 462—467, 1986.
4. Алексеев В. П. Происхождение народов Кавказа. М., 1974.
5. Алексеев В. П. География человеческих рас. М., 1974.
6. Апоян К. Х., Никогосян М. П., Мкртчян А. Е., Оганесян А. А., Ханбабян Л. Т. Региональные проблемы медицинской географии. Мат-лы II респ. конф., 20—21, Ереван, 1987.
7. Арутюнян Р. М., Саркисян Т. Ф., Жирков В. С., Ширинян Г. С., Туманян Э. Р. Биолог. ж. Армении, 40, 1, 70, 1987.
8. Бочков Н. П., Прусаков В. М., Николаева И. В., Тихоной М. В., Лунга И. П. Цитология и генетика, 16, 6, 33—37, 1982.
9. Бунак В. В. Русский антрополог. журн., 17, 3—4, 1929.
10. Гамкредидзе Т. В., Иванюв В. В. Индоевропейский язык и индоевропейцы Тбилиси, 1984.
11. Гандилис В. М., Финогенова С. А., Животовский Л. А. В кн.: Проблемы генетической психофизиологии человека, 198—221, М., 1978.
12. Джагарян А. Дж. Внешняя морфология лица и пластическая реконструкция. Ереван, 1984.
13. Джаукян Г. Б. Общее и армянское языкознание. Ереван, 1978.
14. Дьяконов И. М. Предыстория армянского народа. Ереван, 1968.
15. Еолян Э. С. Автореф. канд. дисс., Ереван, 1980.
16. Епископосян Л. М., Арутюнян Р. М. Уч. зап. ЕГУ (естеств. науки), 2, 117—122, 1986.
17. Зурабян Н. П., Еолян Э. С., Мидян С. А., Симонян Н. В. Тез. докл. 5-го съезда Армянского ОГиС им. П. И. Вавилова, 52, 108—120, 1976.
18. Кочар Н. Р. Автореф. канд. дисс., М., 1981.

19. Коцар Н. Р., Шереметьева В. А., Рычков Ю. Г. Генетика, 17, 8, 1508, 1981.
20. Кулишов Н. П., Шрам Р. Х. В кн. Перспективы медицинской генетики. 123—161, Москва, 1982.
21. Нерсисяк В. М., Аюбян Г. П., Мартиросян Н. Г., Мусаелян Н. О. Иммунология, 5, 15—17, 1984.
22. Рычков Ю. Г. Вопр. антропол., 77, 3—18, 1986.
23. Рычков Ю. Г., Яцук Е. В. Вопр. антропол., 72, 3—17, 1983.
24. Саркисяк Т. Ф. Цитология и генетика, 21, 2, 108—111, 1987.
25. Тацик Н. Е., Рычков Ю. Г. Вопр. антропол., 55, 20—35, 1977.
26. Тихоной М. В. Автореф. канд. дисс., М., 1986.
27. Трубииков В. И., Гиндилис В. М. Генетика, 17, 6, 1107—1119, 1981.
28. Ширинян Г. С., Арутюнян Р. М. Биолог. ж. Армении, 33, 7, 748—752, 1980.
29. Kherumjan R. A. L Anthropolgie, 52, 1—2, 1948.
30. Strabino V. R., Kline J., Stein Z. Early Human Development, 14, 371—399, 1978

Поступило 21.IX 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 1, 14—19, 1988

УДК 577.151.64:577.152.111

ПРОБЛЕМЫ ГЕТЕРОГЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ СЛОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ НА ПРИМЕРЕ ИЗУЧЕНИЯ РОСТА И РАЗВИТИЯ ЧЕЛОВЕКА

А. А. ОРДУХАНИЯН, Г. И. ХАЧАТРЯН

Республиканский информационно-вычислительный центр, Ереван

В анализируемой популяции мальчиков 7—17 лет г. Еревана выделены 5 типов статистически достоверно различающихся многомерных кривых роста, полученных имитацией на ЭВМ, чем и обусловлена неадекватность применения единой аналитической модели для описания всей совокупности данных. Продемонстрированы возможности прогнозирования типа кривой роста и развития на основе соматометрических показателей детей 7-летнего возраста.

Երեան քաղաքի 7—17 տարեկան տղաների սոմատոմետրիկ շափումների վերլուծումը հանգեցնում է 5 շափաստիոթեն տարբերվող աճի և զարգացման ձևերի առաջացման: Հենց այդ ձևերի տարբերությամբ է պայմանավորված միասնական մոդելի օգտագործման համապատասխանության անբավարարվածությունը:

Չարագործություններ են բնձնոնվում կանխադրական աճի և զարգացման կորի ձևի 7 տարեկան երեխաների սոմատոմետրիկ ցուցանիշների հիման վրա:

It has been shown that in the analysed population of 7—17 year old boys 5 statistically significantly different types of growth curves are presented, by which the inadequacy of use of the united analytical model of description of disagreement of all facts is conditioned. Possibilities of prediction of growth curve's type using somatometric indices at the 7th age are demonstrated.

Ключевые слова: рост и развитие человека, гетерогенность поведения биологических систем, имитация на ЭВМ, кластер-анализ, дискриминантный анализ.

Одной из характерных особенностей современного этапа биомедицинских исследований следует считать переход к многомерному описанию объектов исследований. В условиях многопараметрового описания при- сущая поведению сложных биологических систем гетерогенность про-

является наиболее выражено. Именно гетерогенностью исследуемого материала, возможно, объясняется противоречивость литературных данных о поведении различных биологических структур, как это показано, например, в отношении функционального поведения пинальных сосудов мозгового кровообращения под действием пазоактивных агентов типа простагландинов F_1 и F_2 [1, 7].

Постараемся с этих позиций прокомментировать ситуацию, сложившуюся в области изучения роста и развития человека и перипубертатный период. На сегодняшний день можно выделить 2 основных подхода в БММ (биоматематическом моделировании) кривых роста—регрессионная модель и метод сглаживания [8, 14]. В регрессионных моделях постулируется вид функциональной зависимости исследуемого параметра, например, роста от возраста $y = f(t)$; наиболее часто используется логистическая функция и функция Гомпертия, которые в общем виде могут быть получены из уравнения

$$\frac{dy}{dt} = \frac{Ky}{nA^n} (\lambda^n - y^n)$$

в виде

$$y = A (1 - e^{-kt})^{-1/n}.$$

Обсуждению различных аналитических приближений кривых роста посвящен ряд работ [9, 10, 13, 15], в которых показано, что для достаточно хорошего соответствия экспериментальным данным необходимы сложные модели с большим числом параметров, что сводит на нет основное преимущество этого подхода—возможность биологической интерпретации смысла используемых коэффициентов.

Методы сглаживания, естественно, приводят к лучшему согласию с экспериментальными данными. Основная тенденция в этом подходе связана с полиномиальным сглаживанием [5], что вполне естественно. Это обусловлено тем, что средняя кривая в выборке совпадает с кривой по средним [11], что очень существенно. Однако, как отмечено в [12], для каждой аппроксимации и здесь требуются полиномы высокой (до 18!) степени. Другим недостатком методов сглаживания является проблема прогноза индивидуальных кривых роста, поскольку результаты, полученные по одной кривой, непосредственно не могут быть перенесены на другую, т. е. ни один из существующих на сегодняшний день подходов к моделированию кривых роста и развития не может считаться удовлетворительным. Более того, большой разброс параметров, отмеченный в литературе [8], свидетельствует о значительной гетерогенности экспериментального материала, что приводит к неадекватности описания всего массива данных в рамках единой, даже весьма сложной модели. Все же, на наш взгляд, не стоит впадать в другую крайность—анализировать каждую кривую в отдельности, как это делается при индивидуальном сглаживании. Кроме того, обсуждаемые подходы предполагают моделирование одномерных кривых роста, тогда как анализ процессов развития требует учета как изменений размера, так и пропорций тела, что невозможно без привлечения многомерных методов.

Ранее нами была предложена сложная продольно-поперечная схема исследования, позволяющая построение многомерных кривых роста и развития на ЭВМ [2, 4]. Уже в процессе построения в популяции мальчиков г. Еревана были выделены 5 типов кривых роста и развития.

В настоящей работе представлены результаты исследований полученных на ЭВМ пяти типов кривых. Типичные для каждого из полученных классов кривые приведены на рис. 1, из которого следует, что

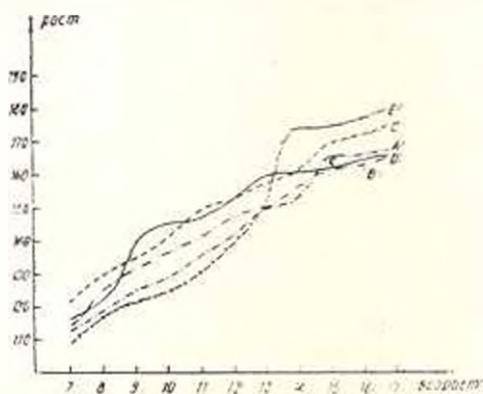


Рис. 1. Различные типы одномерных имитационных кривых роста.

даже проекции многомерных кривых на ось параметра «длина тела» достаточно сильно различаются. Для исследования статистической значимости полученных типов кривых была проанализирована их разделимость в первом линейном приближении.

$$y_i = \alpha_i + \beta_i t,$$

где y_i — длина роста i -го типа, t — возраст ребенка [7–17], а коэффициенты α_i и β_i подобраны по методу наименьших квадратов, т. е. тестировалась нулевая гипотеза $H_0: \alpha_i = \text{const}$ и/или $\beta_i = \text{const}$ и не зависят от типа кривой. Как следует из табл. 1, даже в линейном приближении полученные типы кривых статистически достоверно различаются.

Таблица 1. Линейное приближение различных типов кривых

Типы кривых	α_i	β_i	R	F
A	897.9	51.2	0.98	12689
B	724.4	57.9	0.99	4999
C	913.7	47.2	0.94	119.5
D	508.8	78.4	0.97	328
E	692.5	46.9	0.97	4779
по всей выборке	873.5	50.4	0.95	10185

$$y_i = \alpha_i + \beta_i t.$$

Примечание: R — коэффициент корреляции; F — критерий статистической значимости, критерий Фишера для проверки гипотезы $H_0: \alpha_i = \text{const}$ и/или $\beta_i = \text{const}$ равен 112.7.

на более чем 99%-ом уровне. Это свидетельствует о невозможности создания удовлетворительной модели, описывающей весь экспериментальный материал, чем, на наш взгляд, и объясняются неудачи регрессионных моделей.

Более перспективным представляется использование ряда, возможно даже различного семейства, аналитических моделей для каждого из выделенных типов роста и развития. Для этого необходимо разработать реляционные правила для прогнозирования принадлежности конкретного индивидуума к тому или иному из выявленных типов развития по данным начального этапа, т. е. в нашем случае 7-летнего воз-

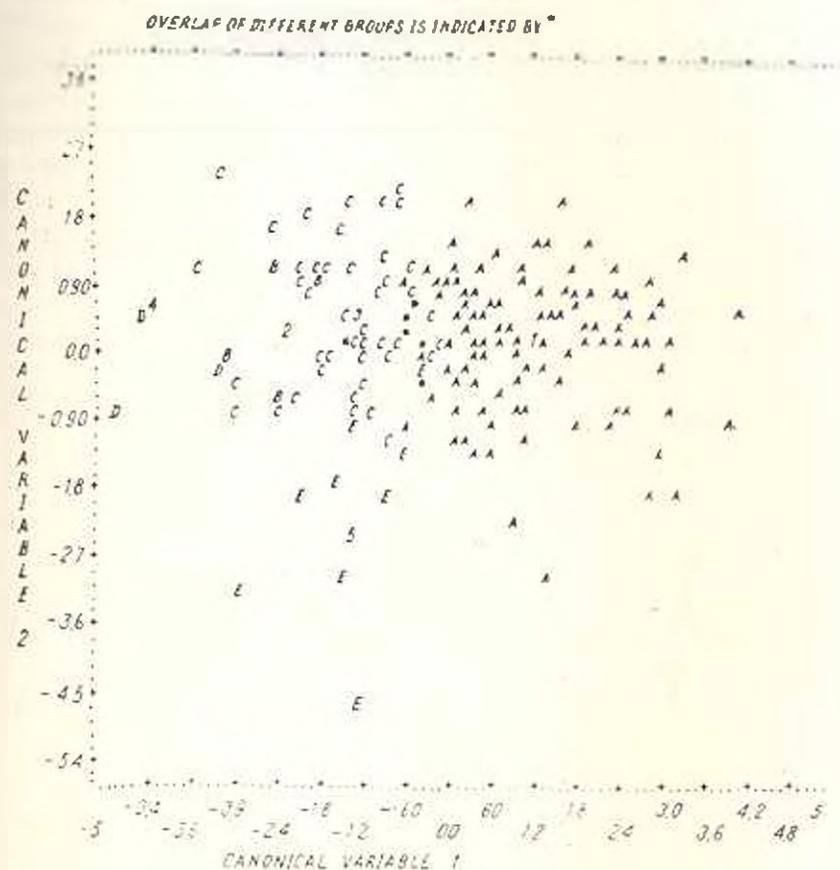
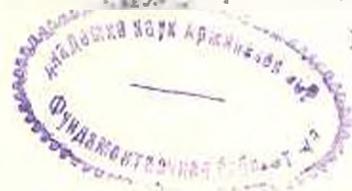


Рис. 2. Проекция анализируемого множества на первую функцию Фишера.

раста. Возможность прогнозирования морфологической конституции человека по данным измерений в перипубертатном периоде развития обсуждается в ряде работ [3, 6]. В нашем случае использование большого числа разнообразных соматических параметров, максимально характеризующих как размеры, так и пропорции тела, позволяет надеяться на правомерность восстановления хронологических аспектов роста и развития как следствия их детерминации в перипубертатный период и взаимосвязи с морфометрической конституцией.

Ранее для оценки статистической значимости разделения 17-летних школьников, соответствующих различным типам роста и развития, в



пространстве 30 используемых соматических признаков, нами была применена модель дискриминантного анализа [4]. Аналогичный подход использован и в настоящей работе. На первом этапе вокруг 5 центров образования «деревьев» имитации на ЭВМ роста и развития, полученных в [2, 4], формируются кластеры по методу «ближайшего соседа».

На втором этапе с помощью модели дискриминантного анализа оценивается статистическая значимость поперечного разбиения. Как следует из значения F-аппроксимации U-статистики Уилкса, равного в данном случае 61050, полученное разбиение статистически значимо более чем на 99,9%. Это значит, что полученные типы кривых роста и развития статистически достоверно различаются как в «ветвях», т. е. в 17-летнем возрасте, так и в «корнях», и 7-летнем возрасте. На рис. 2 приведена проекция анализируемых данных 100 7-летних школьников на плоскость Фишера.

В результате дискриминантного анализа получены также решающие правила в виде линейных дискриминантных функций, включающих наиболее информативные параметры для реклассификации и прогноза принадлежности конкретного ребенка к одному из выявленных типов развития. Как следует из табл. 2, измерение отмеченных соматометри-

Таблица 2. Решающие правила для прогнозирования кривых роста

Параметры	Типы кривых				
	A	B	C	D	E
1	-25.2	-24.7	-25.1	-24.7	24.5
2	2.0	1.9	1.9	1.8	1.9
3	-0.7	-0.6	-0.7	-0.6	0.6
4	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.4
5	0.7	0.7	0.7	0.8	0.7
6	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.3
7	0.3	0.3	0.3	0.5	0.3
8	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.2
9	-0.1	-0.1	-0.1	-0.4	-0.1
10	2.5	2.3	2.5	2.5	2.0
11	1.1	1.0	1.1	1.1	1.1
12	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2
13	3.1	3.0	3.2	3.2	3.1
14	2.0	2.1	1.9	1.8	2.0
15	0.7	0.8	0.7	0.7	1.0

Примечание: 1—вес, 2—общий рост, 3—длина бедра, 4—длина голени, 5—длина кисти, 6—диаметр плеча, 7—ширина таза, 8—продольный диаметр головы, 9—циркуль плеча, 10—циркуль бедра, 11—обхват голени, 12—обхват бедра, 13—обхват головы, 14—бипрохастерный диаметр, 15—минимальный лобный диаметр.

ческих признаков в 7-летнем возрасте позволит прогнозировать с большой вероятностью тип кривой роста и развития, а также окончательную соматическую конституцию, достигаемую к 17 годам.

Таким образом, предполагаемая [3, 6] возможность прогнозирования типа конституции по данным перинубертатного периода развития в настоящей работе продемонстрирована на примере изучения роста и развития мальчиков г. Еревана. В настоящее время в отделе обра-

ботки медико-биологической информации РИВЦ МЗ АрмССР ведутся исследования по определению аналитического вида кривой роста для каждого из выявленных объективных типов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ордуханян А. А., Налбандян С. Г.* В кн. «Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения», 131—132. Ереван, 1984.
2. *Ордуханян А. А., Хачатрян Г. Н.* III Всесоюз. конф. «Физиология развития человека», 260, М., 1985.
3. *Танкер Дж.* Кн. Биология человека, 247—326, М., 1968.
4. *Хачатрян Г. Н.* Биолог. ж. Армении, 39, 752—757, 1986.
5. *Berkey C. S.* Biometrics, 38, 221—234, 1982.
6. *Berkey C. S.* Biometrics, 38, 953—961, 1982.
7. *Gabrielyan E. S., Aniroyan E. A., Nalbandian S. G., Ordukhanian A. A.* In: Application of new electronic instruments in clinical and experimental pharmacology (Inhringen), 102—115, 1984.
8. *Hirshfeld W. J.* Growth, 34, 129—143, 1970.
9. *Lozy M. A.* Ann. Hum. Biol., 5, 4, 389—394, 1978.
10. *Maruchini E., Resets L. F., Tanner J. M., Whitehouse R. M.* Ann. Hum. Biol., 44, 511—524, 1972.
11. *Merrel M.* Ann. Hum. Biol., 3, 36—70, 1931.
12. *Preece M. A. J.* Postgraduate Medical, 54, 1, 77—89, 1971.
13. *Preece M. A., Baines M. I.* Ann. Hum. Biol., 5, 1, 1—24, 1978.
14. *Richard F. J.* Ex. Botany, 10, 280, 1959.
15. *Stutzle W., Gasser Th. et al.* Ann. Hum. Biol., 7, 6, 507—526, 1980.

Поступило 22.IX 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 1, 19—23, 1988

УДК 616—006.04:615.37

ВОПРОСЫ ГЕНЕТИКИ И ИММУНОЛОГИИ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ СОМАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА

Ю. Т. АЛЕКСАНИЯ

Институт экспериментальной биологии АН АрмССР. Ереван

Рассматривается значение антигенного маркирования длительно культивируемых соматических клеток человека и их гибридов для использования этих клеток при разработке ряда актуальных вопросов генетики соматических клеток, молекулярной биологии клетки, иммунологии опухолей. Обсуждаются возможности получения межвидовых гибридов культивируемых клеток опухолей человека и применения их для иммунотерапии опухолей.

Փննարկվում է մարդու երկարատև կուլտիվացվող սոմատիկ բջիջների և նրանց հիբրիդների անդրենային դրոշման նշանակությունը այդ բջիջներն օգտագործելու սոմատիկ բջիջների գենետիկային, բջջի մոլեկուլային կենսաբանության, ուռուցքների իմունոլոգիայի մի շարք հրատապ խնդիրների մշակման համար: Փննարկվում են նաև մարդու ուռուցքների կուլտիվացվող բջիջների միջուկային հիբրիդների ստացման և դրանց կիրառման նեոարվորոսթիզաների ուռուցքների իմունոթերապիայի նամար:

The significance of the antigenic marking of prolonged cultivated somatic cells of man and their hybrids for using these cells when working out

A number of actual problems of somatic cells genetics, molecular biology of cell and immunology of tumours is considered. The possibilities of obtaining interspecies hybrids of cultivated tumours cells of man and their application for immunotherapy of tumours are discussed.

Ключевые слова: антигенные маркеры, гибридные клетки, длительно культивируемые клетки.

Исследования по выяснению молекулярных механизмов строения и функционирования живой клетки в последние годы резко интенсифицировались. На молекулярно-клеточном уровне комплексно разрабатываются такие фундаментальные общепроцессуальные проблемы, как наследственность, иммунитет, клеточная дифференцировка, злокачественный рост и т. д. [8, 9, 12, 13, 17]. В связи с этим трудно переоценить значение однослойных клеточных культур для изучения многих вопросов молекулярной биологии клетки [4, 12, 17]. Клеточные культуры нашли широкое применение и при экспериментальной разработке ряда вопросов генетики человека [6, 12, 21, 22]. Человек характеризуется длительным репродуктивным циклом и немногочисленностью потомства, ввиду чего возможности использования основного метода генетических исследований — гибридологического анализа для изучения генетики человека крайне ограничены. Данное обстоятельство и тождественность генома соматических клеток и зиготы обусловили чрезвычайную актуальность проведения работ в области генетики соматических клеток человека. Исследования в этой области стали возможны благодаря применению метода однослойных клеточных культур [7, 11, 33].

Для разработки вопросов генетики соматических клеток человека необходимо использовать маркированные клеточные культуры. В этом аспекте весьма важное значение имеет исследование антигенного состава культивируемых клеток человека, поскольку антигены являются естественными маркерами соматических клеток и многие из них стабильно сохраняются в процессе длительного культивирования клеток [2, 4, 14, 24]. Применение стабильных антигенов при изучении ряда аспектов генетики соматических клеток человека (картирование генов, клеточная дифференцировка, экспрессия генов и регуляция их активности в эукариотических клетках и т. д.) открывает возможности для развития иммуногенетики соматических клеток в культуре. Проведена значительная работа по исследованию антигенного состава (антигены видовой специфичности, аллоантигены, гетерогенные, опухолеассоциированные и органоспецифические антигены) длительно выращиваемых вне организма клеток человека [4, 12, 15, 17, 32], однако дальнейший поиск стабильных антигенных маркеров продолжает оставаться весьма важной задачей.

В настоящее время гибридизация культивируемых соматических клеток является важнейшим подходом к изучению вопросов генетики соматических клеток человека [9, 12, 17, 20, 21]. Широкое использование гибридов культивируемых соматических клеток открыло принципиально новые возможности для разработки ряда кардинальных проблем молекулярно-клеточной биологии и позволило внести огромный

вклад в такие ее области, как клеточная дифференцировка, картирование генов в хромосомах человека, взаимодействие вируса и клетки, регуляция активности генов, иммунология, биология раковой клетки и т. д. [4, 8, 12, 17, 21, 22, 30]. Ценность метода гибридизации соматических клеток с течением времени становится все более очевидной. Постоянно расширяются возможности его использования. Гибриды соматических клеток в культуре характеризуются всевозможными комбинациями клеточных геномов. Определенный интерес представляет использование микроклеточных гибридов, образовавшихся в результате переноса в клетку ограниченного количества хромосом второго партнера. Это может открыть значительные возможности для картирования генов в хромосомах и изучения процессов регуляции в эукариотических клетках активности генов, ответственных за синтез определенных тканеспецифических продуктов. Для выяснения многих вопросов, исследуемых с применением гибридных клеток, весьма важное значение имеет информация об экспрессии различных антигенов в этих клетках. Характеристика антигенного состава клеточных гибридов часто является необходимым условием их использования при проведении различных исследований. В связи с этим особый интерес представляет антигенный анализ гибридов культивируемых соматических клеток человека.

Многие факторы физической и химической природы поражают наследственный аппарат как половых, так и соматических клеток человека. В результате мутаций генов часто изменяются также антигенные свойства клеток. Иммунологические методы весьма эффективны для идентификации этих мутаций, не обнаруживаемых существующими методами цитогенетики. Учитывая это, маркированные по антигенам клеточные культуры можно использовать для изучения мутагенного действия факторов окружающей среды на наследственность соматических клеток человека. Для полноты исследования антигенной структуры культивируемых вне организма клеток необходимо использовать комплекс иммунологических методов, каждый из которых имеет определенные границы применения и возможности.

Для выяснения ряда вопросов иммунологии опухолей значительные возможности открыл иммунологический анализ опухолевых клеток в культуре. Исследование антигенной структуры длительно культивируемых опухолевых клеток человека представляет большой интерес как с точки зрения выяснения их иммунологических свойств, так и в аспекте обнаружения стабильных антигенных маркеров этих клеток. Следует отметить необходимость исследования всего комплекса антигенов (как опухолеассоциированных, так и остальных антигенов) опухолевых клеток при их культивировании вне организма. Определенный интерес представляет изучение соотношений между злокачественностью длительно культивируемых опухолевых клеток и их способностью синтезировать опухолеассоциированные антигены. Выяснение этого вопроса весьма важно, так как опухолевые клетки, утратившие злокачественность, но сохранившие опухолеассоциированные антигены можно использовать для разработки способов усиления противоопухолевого иммунитета.

Для изучения ряда вопросов генетики соматических клеток значительный интерес представляет иммунохимический анализ способности опухолевых клеток в культуре синтезировать маркерные белки (альфа-фетопротеин, альбумин, трансферрин и т. д.). Сохранение культивируемыми клетками способности синтезировать маркерные белки открывает возможности для изучения экспрессии генов в эукариотических клетках, проведения исследований с целью определения хромосом, содержащих гены, ответственные за синтез этих белков.

Таким образом, антигенный анализ длительно культивируемых соматических клеток человека и их гибридов открывает возможности для использования этих клеток, маркированных по антигенам, при разработке ряда актуальных вопросов генетики соматических клеток, иммунологии опухолей молекулярной биологии эукариот и т. д.

Получение гибридных клеток (гибридом), обладающих способностью продуцировать моноклональные антитела, является одним из чрезвычайно актуальных направлений в области клеточной инженерии. Использование полученных с помощью гибридов моноклональных антител открыло огромные возможности и перспективы для разработок в различных областях иммунной биотехнологии [9, 10, 16], иммунологии опухолей [1, 19, 25, 29] и изучения многих вопросов молекулярно-клеточной биологии и медицины. Поэтому весьма важной задачей является интенсификация работ по получению и использованию моноклональных антител.

В результате ряда исследований установлена возможность индукции у животных противоопухолевой резистентности с помощью гибридов культивируемых соматических клеток [4, 5, 18, 23, 26—28, 31]. Определенное биологическое сходство между опухолями животных и человека явилось основанием для рассмотрения возможностей получения межвидовых гибридов культивируемых клеток опухолей человека с целью использования в перспективе таких гибридных клеток для иммунотерапии опухолей и иммунопрофилактики их рецидивов [3, 4]. Принимая во внимание весьма выраженную гетерогенность опухолеассоциированных антигенов, при иммунотерапии каждого больного с опухолью должны быть использованы лишь межвидовые гибриды, образовавшиеся при участии аутологичных опухолевых клеток. Следует отметить также необходимость применения клоновых культур гибридов в комбинации с другими методами лечения опухолей (хирургическое вмешательство, химиотерапия, лучевая терапия), учитывая, что иммунотерапия показана при небольшом количестве оставшихся в организме опухолевых клеток. Наиболее подходящими гибридными клетками для иммунотерапии опухолей могут оказаться микроклеточные гибриды, так как их кариотип более стабилен. Поэтому особого внимания заслуживает вопрос о выяснении возможности переноса хромосом, ответственных за синтез опухолеассоциированных антигенов, из клеток опухолей человека в клетки ксеногенного партнера с помощью микроклеток или суспензии изолированных хромосом и изучении экспрессии опухолеассоциированных антигенов в микроклеточных гибридах. Для усиления противоопухолевого иммунитета необходимо имму-

низации организма гибридными клетками сочетать со способами избирательного подавления активности лимфоцитов-супрессоров и стимуляции лимфоцитов, оказывающих цитотоксическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абелев Г. И. Иммунология, 3, 5—12, 1982.
2. Алексанян Ю. Т. Биолог. ж. Армении, 21, 11, 92—98, 1968.
3. Алексанян Ю. Т. Журн. экпер. и клинич. мед. АН АрмССР, 23, 1, 16—21, 1983.
4. Алексанян Ю. Т. Иммунобиология культивируемых опухолевых и гибридных клеток. Ереван, 1985.
5. Алексанян Ю. Т., Гаспарян Э. Т., Погосян Р. Г., Пенагова Т. И. В кн.: Вопросы молекулярно-клеточной биологии (мат-лы научн. конф. Ин-та экспериментальной биологии АН АрмССР) 31, Ереван, 1983.
6. Вахтин Ю. Б. Генетика соматических клеток. Л., 1974.
7. Гаврилов В. И. Переносимые клетки в вирусологии. М., 1964.
8. Зенбуш П. Молекулярная и клеточная биология, 3, М., 1982.
9. Кеннет Р. Г., Йонак Э. Л., Бекхолд К. Б. В кн.: Моноклональные антитела. Гибридомы: новый уровень биологического анализа. 160—174. М., 1983.
10. Петров Р. В. Иммунология, 4, 5—11, 1981.
11. Пол Д. Культура клеток и тканей. М., 1963.
12. Рингерц П., Сэндж Р. Гибридные клетки. М., 1979.
13. Терци М. Генетика и животная клетка. М., 1977.
14. Трибулев Г. П., Подоплецов Н. И. В кн.: Мат-лы докл. конф. по экспериментальной медицинской генетике. 38—40, М., 1964.
15. Трибулев Г. П., Подоплецов Н. И., Шарый Н. И., Крюкова Г. В., Тимофеев В. Т., Алексанян Ю. Т., Зиков Ю. В., Сухов Ю. И. В кн.: Актуальные вопросы клеточной иммунологии и иммуногенетики. 41—46, София, 1973.
16. Фукс Б. Б., Сидорович Н. Г., Пчельникова Г. А. Журн. ВХО им. Д. И. Менделеева, 27, 4, 49—56, 1982.
17. Эфрусси Б. Гибридизация соматических клеток. М., 1976.
18. Baumal R., Marks A. Cancer Res., 41, 7, 2398—2604, 1981.
19. Bosslet K., Müller K., Kurele R., Sedlacek H. H. Immunobiology, 162, 4—5, 332—1982.
20. Croce C. M., Koprowski H. Science, 184, 4143, 1288—1289, 1974.
21. Darlington G. J., Astrin K. H., Muirhead S. P., Desnick R. J., Smith M. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Biol. Sci., 79, 3, 870—875, 1982.
22. Darlington G. J., Bernhard H. P., Ruddle F. H. Cytogenet. Cell. genet., 13, 2, 86—88, 1971.
23. Dei T., Tachibana T. J. Natl. Cancer Inst., 65, 4, 739—749, 1980.
24. Franks D. Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc., 43, 1, 17—50, 1968.
25. Herlyn M., Steplewski Z., Herlyn D., Koprowski H. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 3, 1138—1142, 1979.
26. Jant J., Rubin N., Ritz E. Eur. J. Cancer, 12, 1, 13—18, 1976.
27. Kim B. S., Liang W., Cohen E. P. J. Immunol., 123, 2, 731—738, 1979.
28. Klein G., Klein E. Eur. J. Cancer, 15, 4, 551—557, 1979.
29. Koziner B., Gebhard D., Denny T., Arkenzie S., Clarkson B. D., Miller D. A., Evans R. L. Blood, 60, 3, 72—77, 1982.
30. Mitrani-Rosenbaum S., Ber R., Goldblum N., Povey S., Gamliel H., Fen-Basat H. Int. J. Cancer, 39, 3, 593—600, 1982.
31. Parkman R. J. Nat. Cancer Inst., 52, 1541—1515, 1974.
32. Yeh M.-Y., Hellstrom I., Brown J. P., Warner G. A., Hansen J. A., Hellstrom K. E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76, 6, 2927—2931, 1979.
33. Youngner J. S. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 85, 2, 202—205, 1954.

Поступило 8.VII 1987 г.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ТЕМПОВ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ ДЕВОЧЕК

Л. М. ГИНСКОПОСЯН, О. В. КАЛИНИНА

Ереванский государственный медицинский институт, НИИ
кафедра гигиены сан-гигиен. ф-та

Показано, что фенотипическая дисперсия возраста менархе обусловлена в основном наследственными причинами ($G=80\%$). влияние средоных факторов проявляется через систематические воздействия их на индивидов, принадлежащих к одному поколению ($E_c - UG = 14\%$). Обсуждается природа возможных механизмов акселерации в темпах полового созревания

Ցույց է տրված, որ մենարխե տարիքի ֆենոտիպիկ դիսպերսիան պայմանավորված է հիմնականում ժառանգական պատճառներով ($G=80\%$), միջավայրի գործոնների ազդեցությունը է հայտ է գալիս մի սերնդին պատկանող անհատների վրա երանց նամակարգային ազդեցության միջոցով ($E_c - UG = 14\%$)։ Քննարկվում է սեռական զարգացման տեմպերում ակսելերացիայի հնարավոր մեխանիզմների բնույթը։

It has been shown that phenotypic dispersion of menarche age is mainly conditioned by hereditary reasons ($G=80$ per cent); the influence of environmental factors is revealed by their systematic influence on individuals, belonging to one generation ($E_c - UG = 14$ per cent). The nature of possible mechanisms of acceleration in the rates of sexual development is discussed.

Ключевые слова: половое созревание девочек, фенотипическая дисперсия, генетический контроль.

К признакам развития человека, имеющим высокую степень наследственной детерминации, относятся темпы полового созревания [3, 6, 10], наиболее точно определяемые у девочек по календарному возрасту менархе. Результаты исследований, проведенных в различных этнических группах [3, 6, 10, 14, 15], свидетельствуют о том, что вклад генетической компоненты в популяционную изменчивость этого признака колеблется в пределах 60–90%. Однако следует добавить, что эти результаты получены в основном только на близнецовом материале с использованием различных аналитических подходов, т. е. вычисленные показатели детерминации не могут служить состоятельными оценками коэффициентов наследуемости [1]. Кроме того, генетический анализ изменчивости в данном случае не позволяет расчленить систематическую средовую вариацию на более дробные компоненты, так как для этого необходимы дополнительные выборки родственных, например, «родители—дети» и «сибсы».

В данной работе разложение фенотипической дисперсии возраста менархе в основном преследует две цели: выяснение характера и уровня наследственного контроля изменчивости признака, поскольку значение показателя генетической детерминации зависит от особенностей наблюдаемой популяции (частот генов, определяющих проявление дан-

ного признака); определение степени вклада тех систематических средовых факторов, изменение которых, по всей вероятности, является одной из основных причин регистрируемой акселерации темпов полового созревания в рассматриваемой популяции.

Материал и методика. Материалом исследования служили данные индивидуального опроса девочек и их матерей о сроках (год и месяц) наступления менархе. Под наблюдением находились армянки—учащиеся старших классов средних общеобразовательных школ г. Еревана и их сестры. Основную (популяционную) выборку составляли девочки 16—17 лет (200 человек); семейный материал представлен выборками монозиготных (55 пар) и дизиготных (60 пар) близнецов, «родитель—ребенок» (235 пар) и «сibsы» (185 пар).

Разложение фенотипической дисперсии на генетические и средовые составляющие и вычисление показателей детерминации проведено с использованием уравнения передачи полигенных признаков [1]. При некоторых упрощающих допущениях оно имеет следующий вид:

$$V_P = V_A \pm V_D = V_G \pm V_W,$$

где V_P —фенотипическая дисперсия признака, V_A —аддитивная дисперсия, V_D —доминантная дисперсия, V_G —систематическая средовая дисперсия, V_W —случайная средовая дисперсия.

Коэффициенты генетической и средовой детерминации (G_d , G_d , E_c , E_w) вычислялись на основе табличного метода [5] с использованием коэффициентов корреляции в парах монозиготных (r_{M1}) и дизиготных (r_{D1}) близнецов, «родитель—ребенок» (r_{RP}) и «сibsы» (r_{S1}). Стандартные ошибки коэффициентов корреляции вычислены по формуле

$$S_r = \frac{1-r}{\sqrt{N}}$$

В некоторых случаях, например, для r_{RP} и r_{S1} при отсутствии значимых различий, использован усредненный коэффициент корреляции (r_{RP} и r_{S1}). Усреднение проведено взвешиванием значений коэффициентов на обратные дисперсии и основано на Z-преобразовании Фишера [1].

Выборочные ошибки коэффициентов детерминации определялись по формуле [1]

$$S_{D1} = \sqrt{\sum_{i=1}^k (S_{r_i}^2 \cdot k_{11}^2)}$$

где S_{D1} —стандартная ошибка для коэффициента корреляции между родственниками, k_{11} —элемент транспонированной матрицы K для вычисления оценок компонент дисперсии табличным методом.

Результаты и обсуждение. Предварительный анализ близнецового материала включал сравнение фенотипических дисперсий (V_P) исследуемого признака у монозиготных и дизиготных близнецов, а также сопоставление основных статистик распределения (среднего значения и стандартного отклонения) возраста менархе с соответствующими параметрами для популяции.

Необходимость сравнения $V_{P(M1)}$ и $V_{P(D1)}$ обусловлена тем, что выражения для внутрикласовых коэффициентов корреляции в парах монозиготных и дизиготных близнецов в терминах основных компонент фенотипической дисперсии [1] предполагает их равенство. В рамках данной проверки, тестирующей также равенство средовых влияний на пары близнецов различной зиготности, проводится вычисление

F-отношения суммы среднего межпарного (MS_B) и среднего внутрипарного (MS_W) квадратов по выборкам монозиготных (дизиготных) близнецов к аналогичной сумме для дизиготных (монозиготных) близнецов [6, 9].

$$MS_B = \frac{2 \sum_{i=1}^N (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{N-1} ; MS_W = \frac{\sum_{i=1}^N (x_{1i} - x_{2i})^2}{2N} ,$$

где x_{1i} и x_{2i} — значения признака у 1-го и 2-го партнеров i -й близнецовой пары, \bar{x} — общее среднее, $\bar{x}_i = (x_{1i} + x_{2i})/2$, N — число пар близнецов.

Вычисленное значение F-критерия ($F = 1,37$, $f_1 = 54$, $f_2 = 59$) не превышает критический уровень соответствующей статистики. Таким образом, незначимая величина F-критерия ($P > 0,05$) свидетельствует о равенстве фенотипических (а значит и средовых) дисперсий признака «возраст менархе» у монозиготных и дизиготных близнецов. Это в свою очередь позволяет считать использование настоящих близнецовых данных корректным при разложении фенотипической дисперсии на генетические и средовые составляющие.

При сравнении основных статистик распределения выявлено, что монозиготные и дизиготные близнецы незначимо ($P > 0,05$) различаются между собой как по средним значениям признака (соответственно 13,15 и 13,27 лет), так и по величинам стандартного отклонения (1,25 и 1,11 соответственно). Вместе с тем, по данным статистических параметров близнецы недостоверно ($P > 0,05$) отличаются от популяционной выборки, для которой $\bar{x} = 13,10$, $\sigma = 1,04$. Это дает основание допускать, что привлеченные группы монозиготных и дизиготных близнецов являются случайными выборками из одной генеральной совокупности и могут быть использованы (вместе с другими парами родственных) для получения достоверных оценок коэффициентов генетической и средовой детерминации изменчивости признака «возраст менархе» в исследуемой популяции.

Используемый набор корреляций в соответствующих парах родственников позволяет провести дальнейшее разложение систематической средовой вариации V_E на четыре составляющие [5]:

Ес-МЗ («монозиготная»), отражающая систематические эффекты паратипических факторов, специфичные только для партнеров из пар монозиготных близнецов;

Ес-ТW («близнецовая»), характеризующая эффекты паратипических факторов, имеющих смысл только по отношению к близнецам вообще;

Ес-UG («принадлежность к одному поколению»), оценивающая вклад систематических факторов, действующих на индивидов, принадлежащих к одному поколению в смысле специфички взаимоотношений с другими ближайшими генетическими поколениями;

Ес-СН («общий дом»), отражающая эффекты систематических факторов, общих для всех проживающих в одной семье родственников.

Таблица 1. Средняя внутрипарная разница (d) в возрасте менархе у монозиготных и дизиготных близнецов

МЗ-близнецы			ДЗ-близнецы			$d_{MZ} - d_{DZ}$	t
d	s	N	d	s	N		
0,28	0,37	55	0,33	0,83	6)	-0,56	5,30***

*** $P < 0,001$.

Данные табл. 1 указывают, что монозиготные близнецы очень сходны по возрасту менархе: средняя внутрипарная разница составляет лишь 0,28 года. Это соответствует результатам, полученным для девочек Швеции—0,29 года [10], и несколько ниже соответствующего показателя для москвичек—0,42 года [6]. Дизиготные близнецы менее сходны между собой: средняя внутрипарная разница по возрасту менархе для них составляет 0,83 года, что несомненно отличается от данных по Швеции (0,74 года) и Москве (0,78 года). Различия между монозиготными и дизиготными близнецами по средним внутрипарным разнице достоверны на достаточно высоком уровне значимости ($P < 0,001$).

Значения внутриклассовых коэффициентов корреляции для близнецов равны 0,936 и 0,526 соответственно для монозиготных и дизиготных пар (табл. 2). Уровень связи у монозиготных близнецов соответ-

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между родственниками и показатели генетической и средовой детерминации изменчивости возраста менархе

	r_{MZ}	r_{DZ}	r_{GG}	r_{ep}	
Коэффициенты корреляции	0,936±0,017	0,526±0,093	0,550±0,052	0,394±0,056	
	Ga	Gd	Ec—UG	Ew	G
Показатели детерминации	0,79±0,11	0,01±0,10	0,11±0,09	0,06	0,80

ствует полученному в других исследованиях для различных этнических групп [6, 10, 14]. Значение коэффициента корреляции для дизиготных близнецов-армянок несколько ниже соответствующего показателя для москвичек и шведок и почти полностью соответствует результатам, полученным для девочек Пенджаба [14].

Оба коэффициента (r_{MZ} и r_{DZ}) достоверно отличаются от нуля ($P < 0,01$); уровень связи у монозиготных близнецов значимо выше, чем у дизиготных ($P < 0,01$).

Выборка «родитель—ребенок» состояла из трех групп—в соответствии с порядком номером рождения дочерей: М— d_1 , М— d_2 , М— d_3 . Для них получены соответственно следующие значения коэффициентов корреляции: 0,406 (N=95), 0,397 (N=95), 0,359 (N=45). Между данными коэффициентами обнаружены незначимые различия ($P > 0,05$),

что позволило провести усреднение: $r_{ep} = 0,394$, $N_{ep} = 229$.

Следует отметить, что значение коэффициента r_{np} полностью совпадает с величиной коэффициента при признаке «возраст менархе матери» в уравнении множественной линейной регрессии для прогнозирования темпов полового созревания девочек на основе ряда биологических и социально-экономических характеристик [2].

Выборка сибсов также состояла из трех групп— d_1-d_2 , d_2-d_3 , d_1-d_3 для которых вычислены коэффициенты корреляции: соответственно 0,569 ($N=95$), 0,590 ($N=45$), 0,460 ($N=45$). После установления незначимости различий между ними проведено усреднение: $r_{cs} = 0,550$, $N=179$.

Незначимость ($P>0,05$) различий выявлена также при сравнении r_{cs} и r_{gs} . Это позволяет предположить—до получения окончательных результатов генетического анализа—несущественность или отсутствие влияния паратипических факторов внутриутробного развития на сходство темпов полового созревания у партнеров близнецовых пар, т. е. $E_c - T_W \approx 0$.

Оценки коэффициентов генетической и средовой детерминации вариабельности исследуемого признака, полученные на основе разложения фенотипической дисперсии возраста менархе, представлены в табл. 2. Вклад генетических факторов в основном выражен аддитивной вариацией ($G_a = 0,79$), а влияние средовых эффектов—компонентой «принадлежность к одному поколению» ($E_c - T_G = 0,14$).

Полученные результаты можно сопоставить с данными по другим этническим группам на основе сравнения величин компонент дисперсий, вычисленных по коэффициентам корреляции в выборках близнецов или в парах «родитель—ребенок». Разложение V_p с использованием r_{cs} и r_{gs} приводит к получению следующих оценок показателей детерминации: $G_a = 0,82$, $E_c = 0,12$, $E_w = 0,06$. Это соответствует данным по Москве ($G_a = 0,82$ [6]), Чехословакии ($h^2 = 0,817$ [15]), а также данным по Индии ($G_a = 0,94$ [14]), превышает значение соответствующего показателя для шведок ($G_a = 0,62$ [10]). Кроме того, получено совпадение оценок G_a при сравнении результатов генетического анализа на основе r_{cs} с данными по Англии ($G_a = 0,8$ [3]).

Проведенные сравнения показывают, что исследуемая популяция девочек-армянок весьма схожа с другими как по среднему возрасту менархе—около 13 лет [7, 8, 11–13], так и по уровню генетической детерминации изменчивости наблюдаемого признака. Это позволяет заключить, что «возраст менархе» для различных по этническому составу популяций имеет достаточно высокую степень наследственной обусловленности и вклад генетических факторов в фенотипическую дисперсию данного признака (с учетом наиболее состоятельных оценок, полученных в настоящем исследовании) колеблется в пределах 68–90%.

Таким образом, совпадающие результаты генетического анализа получены как на основе данных только по близнецам или родителям и детям, так и при использовании достаточно широкого набора корреляций в различных группах родственников. Необходимость более полного разложения фенотипической дисперсии темпов полового созре-

вания девочек вызвана, в частности, и следующими обстоятельствами. Для многих регионов мира установлено устойчивое снижение, по крайней мере с начала нашего столетия, среднего возраста менархе, происходящее в рамках наблюдаемой почти повсеместно акселерации роста и развития детей. Многочисленные гипотезы, выдвигаемые для объяснения причин данного феномена, весьма противоречивы, что связано, на наш взгляд, со следующими обстоятельствами. У исследователей процессов роста и развития нет единого мнения о том, какова — генетическая или средовая — природа факторов, изменение влияния которых способствует снижению возраста менархе.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что проявление анализируемого признака достаточно жестко детерминировано наследственными факторами, и это позволяет считать, что акселерация в продвижении возраста менархе обусловлена не более полной реализацией возможностей генотипа, а изменением влияния систематических средовых эффектов, общих для индивидов одного поколения. Этот вывод представляет собой методологическую основу для дальнейшего целенаправленного выявления конкретных паратипических факторов (питание, режим и др.), которые могут быть причиной наблюдаемой акселерации темпов полового созревания девочек. С известной степенью осторожности данный вывод, основанный на результатах, полученных для девочек-армянок г. Еревана, может быть распространен и на другие популяции. Иными словами, рассматриваемый механизм акселерации имеет, по-видимому, видоспецифичный характер. Окончательное решение вопроса возможно лишь при проведении аналогичных исследований на других этнических группах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гиндилис В. М., Финкескова С. А., Животовский Л. А. В кн.: Проблемы генетической психофизиологии человека, 198—221. М., 1978.
2. Никогосян Г. Г., Епископосян Э. М., Килиника О. В. В кн.: Влияние факторов окружающей среды на здоровье человека, 84—86, Ереван, 1983.
3. Таннер Дж. В кн.: Биология человека 366—471, М., 1979.
4. Трубников В. И., Агеев С. В., Гиндилис В. М. Генетика, 17, 2034—2043, 1981.
5. Трубников В. И., Гиндилис В. М. Генетика, 17, 1107—1116, 1981.
6. Хамагюса Т. Г. Автореф. канд. дисс., М., 1979.
7. Attallah N. L. Ann. Hum. Biol., 5, 185—189, 1978.
8. Bruidevoll J. E., Liestol K., Walløe L. Ann. Hum. Biol., 6, 407—416, 1979.
9. Christian J. C., Kang K. W., Norton J. A. Amer. J. Hum. Genet., 26, 154—161, 1974.
10. Fischbein S. Acta Genet. Med. Gemellol., 28, 171—178, 1977.
11. Hoshi H., Kouchi M. Hum. Biol., 53, 593—598, 1981.
12. Laska—Mierzejewska T. Stud. Phys. Anthropol., 6, 37—42, 1980.
13. Magnusson T. E. Amer. J. Phys. Anthropol., 48, 511—514, 1978.
14. Sharma J. G. Ann. Hum. Biol., 10, 163—171, 1983.
15. Sklad M. Acta Genet. Med. Gemellol., 26, 221—237, 1977.

Поступило 2.XI 1987 г.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ПРАКТИКЕ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ КОНСУЛЬТАЦИИ

Э. С. ЕОЛЯН, Н. П. ЗУРАБЯН, А. П. АЗАРЯН,
И. В. СИМОНЯН, С. А. МИДЯН

Представлены данные цитогенетических исследований медико-генетической консультации, позволяющие уточнять диагноз, прогнозировать потомство и организовывать профилактику и лечение в семьях с наследственной патологией и множественными пороками развития.

Ներկայացված են բնագենետիկական հետազոտությունների տվյալները բժշկագենետիկական կոնսուլտացիայում, որոնք նպաստում են ավելի ճշտելով դիագնոզը, նախագուշակելու սերունդը և կազմակերպելու պրոֆիլակտիկայի և բուժման հարցերը ժառանգական պաթոլոգիայով և զարգացման բազմաթիվ բնածին արատներով ընտանիքներում.

The results of cytogenetic investigations in the work of medicogenetic consultation are presented, which allow to make more precise the diagnosis, prognose the generation and organize the question of prophylactics and treatment in families with hereditary pathology and multiple inborn defects of development.

Ключевые слова: наследственная патология, врожденные пороки развития, хромосомные синдромы, регистр.

Множественные врожденные пороки развития (МВПР) могут быть обусловлены хромосомными aberrациями, геновыми мутациями и воздействием средовых факторов. Для выяснения этиологического генеза МВПР в каждом конкретном случае необходимо проведение цитогенетических исследований, которые позволяют установить наличие хромосомной патологии. Хромосомные синдромы разнообразны фенотипически и характеризуются значительным клиническим полиморфизмом, значительную долю их составляют явления мозаицизма.

По мере совершенствования методов цитогенетического анализа хромосом все чаще выявляются новые хромосомные синдромы, в основном обусловленные структурными перестройками. Исключение хромосомной этиологии МВПР наряду с клинико-морфологическим и клинико-генеалогическим анализом дает возможность судить о наличии того или иного нехромосомного синдрома. Совершенствование синдромальной диагностики МВПР повышает эффективность медико-генетического консультирования, ибо оно начинается с уточнения диагноза наследственной патологии [1].

За 1984—87 гг. в республиканской МКК Ордена «Знак Почета» НИИАГ МЗ АрмССР проведено обследование 806 пробандов и членов их семей по поводу уточнения диагноза и прогноза потомства. Среди них лица по поводу уточнения диагноза МВПР составляли 47%. По данным разных авторов, среди контингента медико-генетических консультаций на долю обращений в связи с МВПР приходится 40—55%

консультации [3, 5]. При этом аномалии кариотипов выявлены у 33—44,6% лиц с МВПР [2, 4, 6], из них 92,6% обусловлены численными и 7,4%—структурными перестройками хромосом [4].

Материал и методика. Цитогенетическому обследованию подвергались новорожденные и дети до 1 года с МВПР, дети с нарушением умственного и полового развития, а также лица с нарушением репродуктивной функции.

Материалом исследования служили лимфоциты периферической крови пробандов и членов их семей, культивируемые по общепринятой методике Хангерфорда с применением дифференциального метода окрашивания хромосом (G—banding).

Цитогенетический анализ проведен у 335 лиц, в том числе у 230 пробандов и 105 родителей пробандов; из них хромосомные аномалии выявлены у 97 лиц.

Обследуемые были разделены на три группы: I группу составляли новорожденные и дети до 14 лет с МВПР или с нарушением умственного, полового развития. II группа—лица с первичной аменореей, типогонадизмом или перичным бесплодием. III группа—супружеские пары с невынашиванием, антенатальной гибелью плодов, рождением детей с ВПР.

Результаты и обсуждение. В первой группе при обследовании 151 пробанда у 68 выявлены аномалии кариотипов, из них в 65 случаях отмечались численные и структурные нарушения, а трех случаях имело место нарушение формирования пола в эмбриогенезе (табл. 1).

Таблица 1. Хромосомные аномалии среди больных I группы

Аномалии кариотипа	Тип хромосомной аномалии	Абсолютное число выявленных хромосомных аномалий
A. Нарушение аутосом, в том числе:		47
1. численные нарушения:		
трисомия 21	47, XY, 21+	41
2. структурные перестройки:		6
транслокации	46, XX, t(14; 21)(p11;p11)	1
	46, XY, t(14; 21)(p11;p11)	2
	45, XYq—dup 21 (21; V)	1
делеции	46, XY, del 10 p—(q ter—p13)	1
кольцевые хромосомы	46, XY, r	1
B. Нарушение в системе половых хромосом в том числе:		18
1. численные нарушения		16
моносомия X	45, X	4
мозаичная форма	45, X 46, XX	7
синдром XXУ	47, XXУ	4
мозаичная форма	47, XXУ46, XY	1
2. структурные перестройки:		
увеличение длинного плеча Y хромосомы	46, XYq+	2
B. Реверсия пола	46, XY (♂); 46, XX (♀)	3
Всего		68

Из таблицы следует, что численные нарушения хромосом зарегистрированы у 53 пробандов, структурные—у восьми. Хромосомные синдромы составили среди детей первой группы 43%, из них в 88% случаев они были обусловлены численными нарушениями хромосом, а в 12%—структурными нарушениями. Поскольку аутосомные трисомии (как регулярные, так и мозаичные), а также численные нарушения по-

ловых хромосом практически всегда являются результатом новой мутации (с незначительным риском повторения), наибольшее практическое значение с точки зрения прогноза потомства имеют наследственные формы (структурные перестройки). В нашем материале структурные перестройки аутосом зарегистрированы в шести случаях: транслокационная форма синдрома Дауна у 4-х детей, делеция короткого плеча 10-й хромосомы—у одного ребенка с умственной отсталостью, кольцевая 9-я хромосома также у одного ребенка с физической и умственной отсталостью. При анализе картинов родителей этих детей у трех пар выявлен нормальный картип (можно предположить, что хромосомные структурные нарушения у этих детей являлись результатом новых мутаций в гаметах родителей). В другой семье с двумя детьми с транслокационной формой синдрома Дауна мать оказалась носителем транслокации 14:21. В таких случаях в связи с высоким риском повторного рождения ребенка с синдромом Дауна деторождение допустимо только после пренатальной диагностики путем биопсии хорiona или амниоцентеза.

Таблица 2. Хромосомные аномалии у больных II группы

Аномалии картинов	Тип нарушения половых хромосом	Абсолютное число выявленных хромосомных нарушений
1. Численные нарушения, в том числе:		21
мопосомия X:		
регулярная	45, X	7
мозаичные	45, X 46, XX	5
	45, X 46, XX 47, XXX	1
Синдром XXУ	47, XXУ	6
мозаичная форма	47, XXУ 46, XY	1
2. Структурные нарушения, в том числе:		3
изохромосома	46, X, 1Xq	1
увеличение длинного плеча Y хромосомы	46, XYq—	1
транслокации	46, XY, q - dd 22 (22; Y) (13 - 13)	1
3. Реверсия пола	46, XY (♂), 49, XX (♂)	3
Всего		26

По II группе цитогенетический анализ проведен у 79 лиц, из них 55 женщины и 24 мужчины. Среди 79 цитогенетически обследованных у 23 (30%) выявлены численные и структурные аномалии половых хромосом, в 87% случаев обусловленные численными нарушениями половых хромосом, в 13%—структурными перестройками. В трех случаях установлено нарушение процесса формирования пола.

В третьей группе цитогенетически обследованы 106 лиц из 63 семей (супружеские пары), из них в трех случаях (2,8%) выявлены хромосомные аномалии у одного из супругов: у женщины с транслокацией 14:21, родившей двух детей с синдромом Дауна (картип женщины 45,XX,21—(14:21); у женщины с мозаичным вариантом синдрома трисомии X (46,XX/47,XXX, трисомный клон 80%), родившей трех мертвых и одного с МВГР, умершего сразу после родов; у мужчины с увеличе-

плем длинного плеча Y хромосомы (46,XY; q+), у которого умерли трое сыновей и возрасте до 1 года с физической и умственной отсталостью. Кариотип детей не исследован, так как семья обратилась в консультацию после их смерти. В этих трех семьях последующее деторождение возможно после проведения пренатальной диагностики.

Нами разработана система раннего выявления и профилактики наследственно обусловленных ВПР с помощью регистра ВПР, созданного на базе республиканской медико-генетической консультации. Это достигается путем совместных исследований с женскими консультациями, родильными домами, детскими учреждениями г. Еревана, республиканской прокуратурой новорожденных и лабораторией пренатальной диагностики НИИ акушерства и гинекологии.

Регистр ВПР работает по принципу ежедневного вызова врача-генетика в родильные дома, отделения новорожденных, детские учреждения и в прокуратуру новорожденных при рождении ребенка с МВПР или при подозрении наследственной патологии. При этом проводится проспективное медико-генетическое консультирование, которое заключается в непосредственном осмотре врачом-генетиком ребенка с МВПР, описании фенотипа пробанда, взятии крови для цитогенетического анализа с последующим вызовом родителей в кабинет медико-генетического консультирования для прогноза потомства и выбора метода пренатальной диагностики при последующих беременностях.

Таким образом, результаты медико-генетического консультирования пробандов и их семей свидетельствуют о важности цитогенетических обследований для уточнения диагноза и типов хромосомных аномалий, что дает возможность правильно решать вопросы прогноза потомства и проведения соответствующих профилактических мероприятий для уменьшения числа рождений детей с наследственными синдромами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочков Н. П., Зиларов А. Ф., Иванков В. П. Генетика человека, наследственность и патология, М., 1978.
2. Кудешов Н. П. Автореф. докт. дисс., М., 1979.
3. Козлова С. И. В кн.: Прогресс медицинской генетики, М., 1978.
4. Лазюк Г. И. В кн.: Перспективы медицинской генетики (под ред. акад. АМН СССР Н. П. Бочкова), М., 1982.
5. Лурье Н. В. Автореф. докт. дисс., М., 1984.
6. Чеботарев А. И. Генетика, 8, 10, 1972.

Поступило 8.IX 1987 г.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Т. Ф. САРКИСЯН

Ереванский государственный университет

Проведен цитогенетический анализ лимфоцитов десяти больных периодической болезнью (семейной средиземноморской лихорадкой) детского возраста. Отмечен повышенный по сравнению со здоровыми донорами уровень хромосомных aberrаций у этих больных, в среднем равный 5,84%. Число сестринских хроматидных обменов составило в среднем 0,79 на одну клетку. Наблюдались пробелы преимущественно в хромосомах группы «С».

Անց է կացվել 10 երեխայի հիվանդության առաջադ (միջերկրամասին ընտանեկան դեղերոցը) առաջ մանկահասակ հիվանդների իմիդոցիտների բջջազնևստիկական անալիզ: Հիվանդների մոտ նկատվել է բրոմոսոմային վերակառուցումների բարձրացում, որը միջին նաշվով նախատար է 5,84% առողջ դոնորների համեմատ: Քույր բրոմոսոմային փոխանակությունների թիվը հիվանդների մոտ կազմում է միջին նաշվով 0,79 մեկ բջջի համար: Շեղումներ գերազանցապես գրանցվել են «С» խմբի քրոմոսոմներում:

The cytogenetic analysis of lymphocytes of 10 children, suffering from periodic disease (familial Mediterranean fever), was held. The increased level of chromosomal aberrations was equal to 5,84 per cent relative to normal donors. The rate of sister chromatide exchanges was equal to 0,79 per one cell. The gaps were detected mainly in chromosomes of «С» group.

Ключевые слова: периодическая болезнь, хромосомные aberrации, сестринские хроматидные обмены.

Анализ хромосомных повреждений в клетках человека стал одним из наиболее важных методов определения роли изменений хромосом при врожденных пороках развития, злокачественных новообразованиях, бесплодии, эндокринных и гематологических болезнях. Недавно был создан регистр хромосомных нарушений у человека под редакцией Н. П. Кулешова и И. В. Лурье (1984 г.). Цитогенетические повреждения в лимфоцитах человека являются ценным индикатором эффекта мутагенных воздействий на организм. Количество цитогенетических нарушений может возрастать при многих болезнях и патологических состояниях, в том числе и при ряде аутоиммунных заболеваний [8]. Несомненный интерес и актуальность в связи с этим представляет цитогенетическое исследование генетически обусловленных и трудно классифицируемых заболеваний с невыясненной этиологией. Примером может служить периодическая болезнь, или семейная средиземноморская лихорадка, являющаяся эндемичной для Армении. Клинико-эпидемиологическим исследованиям периодической болезни посвящены многие публикации [1, 4, 6]. Однако работ, касающихся генетических особенностей этого заболевания, практически не имеется. Некоторым авто-

рами показано [14], что периодическая болезнь — генетически обусловленное заболевание, характеризующееся аутосомно-рецессивным типом наследования, а клинически — атаками лихорадки и острых абдоминальных болей, в основе которых лежит воспаление серозных оболочек, нередко сопровождающееся амилоидозом почек, а иногда коллагенозами.

Имеются отдельные сообщения о нарушении иммунологических функций в клетках больных. Наличие нарушений иммунорегуляции при периодической болезни позволило предположить возможный вклад генов иммунного ответа комплекса HLA в контроль болезни. Однако при исследовании сегрегации HLA—A, B, C, DR в пяти семьях сцепленности локуса периодической болезни с HLA не подтвердилось [15]. Показано, что одним из важных факторов патогенеза периодической болезни является подавление клеточного иммунитета с угнетением функций T-супрессоров и киллеров [2].

В настоящее время накоплено определенное количество данных, подтверждающих прямую связь иммунологических изменений в клетках с возникновением хромосомных aberrаций. Однако не имеется сведений относительно цитогенетических показателей при периодической болезни. В настоящей работе представлены результаты изучения частоты хромосомных aberrаций и сестринских хроматидных обменов в клетках больных периодической болезнью.

Материал и методика. Материалом исследования служила цельная периферическая кровь, полученная от десяти больных периодической болезнью детского возраста (10—15 лет), которые находились на лечении в клиническом отделении кафедры педиатрии Бразильского медицинского института. Лимфоциты периферической крови культивировали по общепринятому методу Хангерфорда. Кровь брали из локтевой вены с помощью гепаринизированного шприца. Для стимуляции клеток и бласттрансформации в культуру вводили фитогематологическую сыворотку «Дюбо Р» (США) из расчета 0,02 мл на 10 мл инкубационной смеси. Клетки культивировали в термостате при 37° в течение 76—96 часов. За два часа до фиксации культуру обрабатывали колхицином; клетки фиксировали смесью метанола и уксусной кислоты в соотношении 3:1. Для анализа частоты сестринских хроматидных обменов (СХО) в культуру вводили 5-бромдезоксиуридин в конечной концентрации 10⁻⁶ мг/мл.

Полученные препараты окрашивали по методу А. Н. Чеботарева и соавт.

При проведении цитогенетического анализа учитывали следующие показатели: количество aberrантных метафаз в процентах, общее число разрывов, число одиночных и парных разрывов на 100 клеток, а также число СХО на одну клетку.

В среднем анализировали по 150—300 метафаз на каждый вариант. Все эксперименты выполнены в двух повторностях.

Статистический анализ полученных результатов проведен с применением критерия Стьюдента на мини-ЭВМ «17-15С».

Результаты и обсуждение. Изучение частоты цитогенетических повреждений в группе больных периодической болезнью выявило повышение количества хромосомных aberrаций, в среднем равного на $5,84 \pm 0,20\%$. Число СХО на клетку в этой же группе больных составило в среднем $6,79 \pm 0,31$ (табл.).

В клетках большинства обследованных больных помимо увеличения количества aberrантных метафаз наблюдалось повышенное число пробелов в хромосомах группы «С». Однако вопрос о механизме обра-

Результаты цитогенетического анализа культур лимфоцитов периферической крови больных периодической болезнью (фиксация клеток на 76-ом часу культивирования)

Больной	Частота аберрантных метафаз, %	Общее число разрывов	Число одиночных разрывов	Число парных разрывов	Число СХО на клетку
на 100 клеток					
А	6,72	6,72	2,24	2,99	7,04
В	4,29	5,71	0,71	5,00	—
И	5,20	5,20	1,20	4,00	10,00
Г	5,00	5,33	1,67	3,67	10,95
Д	7,27	9,09	1,82	7,27	—
Е	9,58	9,58	4,58	5,00	5,13
Ж	4,33	4,33	3,33	1,00	5,26
З	8,67	9,33	4,67	4,67	5,33
И	4,00	4,00	2,00	2,00	6,83
К	3,67	4,00	3,33	0,67	3,76

звания пробелов и их локализации в определенных хромосомах в настоящей работе не обсуждается.

У нескольких больных определяли «спонтанные» уровни СХО, являющиеся биологически обусловленными для данного индивидуума. Этот метод был описан ранее на культурах лимфоцитов здоровых доноров [5] и применен при цитогенетическом анализе в группе больных аллергией [13]. С этой целью была разработана схема проведения экспериментов: 5-бромдезоксисуридин вводили в начале культивирования клеток и фиксировали на 76-м часу; в другие образцы культур от тех же больных 5-бромдезоксисуридин вводили на 24-м часу культивирования, клетки фиксировали на 96-м часу. Полученные данные выявили определенное различие в частоте СХО: при введении 5-бромдезоксисуридина в ранние сроки и ранней фиксации клеток частота СХО на клетку составляла 10,00 (больной В); при поздних сроках введения и поздней фиксации культур она снижалась до 5,44. Подобная зависимость наблюдалась и при анализе частоты аберрантных метафаз: количество хромосомных aberrаций снижалось с 5,20 до 3,67%. Аналогичные данные получены и на клеточных культурах другого индивидуума (больной Ж): число СХО на клетку снижалось с 5,26 до 3,16.

Отмечено, что частота СХО в культурах лимфоцитов больных периодической болезнью не превышает уровня СХО у здоровых доноров. Аналогичная закономерность, а также некоторое снижение этого параметра наблюдались и при цитогенетическом анализе больных аллергией [13]. У больных периодической болезнью число СХО на клетку составило $7,79 \pm 0,31$, у больных аллергией — $5,54 \pm 0,02$, и то время как в группе здоровых доноров — $7,71 \pm 0,66$. Эти данные хорошо коррелируют с результатами, полученными при анализе частоты СХО у здоровых индивидуумов: в 72-часовых культурах в среднем число СХО на клетку составило $8,16 \pm 0,40$, в 96-часовых культурах — $5,79 \pm 0,24$ [12]. Причем для каждой возрастной группы характерна значительная межличностная вариабельность частот спонтанных СХО, размах колебаний которых находится в пределах 6,98–11,35 у новорожденных и 8,85–14,20 на клетку у взрослых [7].

Возможно, что повышение спонтанного уровня хромосомных aberrаций в клетках больных периодической болезнью обусловлено нарушением регуляции иммуногенеза. В настоящее время накоплено определенное количество данных, подтверждающих прямую связь иммунологических изменений в клетках с возникновением хромосомных aberrаций. В частности, показано, что аутоиммунный процесс усилен при многих хромосомных болезнях. Подтверждена роль аутоиммунного процесса в образовании хромосомных aberrаций [8].

Приводятся данные о том, что периодическая болезнь относится к коллагенозам [11], которые, согласно литературным данным, принадлежат к группе болезней с нарушенной репарацией ДНК в клетках [10]. Помимо этого, выявлено повышение уровня хромосомных aberrаций при коллагенозах: системной красной волчанке, ревматизме, склеродермии, ревматоидном артрите [8]. Показана корреляция между степенью наследственной отягощенности по периодической болезни и частотой аллергических заболеваний. В крови больных выявлена гипергистаминемия, что, возможно, отражает латентное состояние аллергии [3].

Тканевые гормоны гистамин и брадикинин, являющиеся медиаторами аллергического процесса, в концентрациях, в которых они образуются в организме человека, при аллергии проявляют мутагенную активность [9], что в свою очередь приводит к повышению частоты хромосомных aberrаций. У больных различными формами аллергии в лимфоцитах периферической крови обнаружено повышение частоты хромосомных aberrаций, составляющей $6,64 \pm 0,75\%$. Это значительно превышает контрольный уровень $1,70 \pm 0,28\%$ ($P < 0,02$). Согласно предварительным данным, у больных бронхиальной астмой уровень aberrантных метафаз также превышает контрольный и в среднем составляет $4,63 \pm 0,39\%$ [13].

Таким образом, в клетках больных периодической болезнью имеет место определенное повышение уровня хромосомных aberrаций. Выявлены различия между уровнями СХО, связанными с действием внешней среды, и биологически обусловленными или «спонтанными» для данного индивидуума.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян А. А. Периодическая болезнь. 15—24, Ереван, 1982.
2. Айвазян А. А. Ж. эксперим. и клин. медицины АН АрмССР, 26, 3, 257—259, 1983.
3. Аракелов Г. М. Автореф. канд. дисс., 25—30, Ереван, 1975.
4. Аствацатурян В. А., Михонова Л. А. Педиатрия, 8, 85, 1962.
5. Бочков Н. П., Чеботарев А. Н., Платонова В. И., Дебова Г. А. Цитология и генетика, 18, 1, 54—58, 1984.
6. Виноградова О. М. Периодическая болезнь. 200, М., 1973.
7. Дебова Г. А. Автореф. канд. дисс., М., 1984.
8. Ильинских Н. Н., Бессуднова С. С., Ильинских И. И. Цитология и генетика, 21, 1, 64—70, 1987.
9. Керкс Ю. Я., Скорва С. В. Информ. бюлл. Научн. совета по пробл. радиобиологии АН СССР, 20, 51—52, 1977.
10. Михельсон В. М., Томилин Н. В. Генетика человека, 1, 103—164, М., 1979.

11. Паносян А. Г., Григорян С. В., Давтян Д. Г., Геворкян Г. А., Габриелян Э. С. Бюлл. экспер. биол. и мед., 11, 561—563, 1986.
12. Платонова В. П. Автореф. канд. дисс., М., 1984.
13. Саркисян Т. Ф. Цитология и генетика, 21, 2, 108—111, 1987.
14. Chitovi F., Dohrilla G. Ital. J. Gastroenterol., 17, 3, 275—277, 1985.
15. Schlesinger M., Hyred D. A., Zamir R., Brautbar O. Tissue Antigens, 24, 1, 67—66, 1985.

Поступило 1. IX 1987 г.

Биолог. ж. Армении. т. 41, № 1, 38—45, 1988

УДК 577.963.9

НУКЛЕАЗОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И ТЕРМИЧЕСКАЯ ДЕНАТУРАЦИЯ ХРОМАТИНА, ЛИШЕННОГО ГИСТОНА H1, ПРИ АКТИВАЦИИ

М. А. ДАВТЯН, П. О. ВАРДЕВАНЯН, С. Г. ТИРАЦЯН, Г. Х. ШБИՆ

Греатский государственный университет, кафедра биохимии,
кафедра биофизики

Исследования изменения в хроматине, лишенном гистона H₁, в растворе и надосадочной жидкости, содержащей негистоновые белки вместе с гистонами H₁, при негормональной индукции, вызванной введением смеси аминокислот, и при индукции гидрокортизоном. Показано, что при введении животным смеси аминокислот существенно уменьшается относительное содержание гистона H₁. Индукция как смесью аминокислот, так и гидрокортизоном в разной степени затрагивает уровень организации хроматина, чувствительного к действию ДНКазы I, и отражается на параметрах плавления хроматина, лишенного гистона H₁.

Վազդ է արգելք որ ամինաթթուների բաժանորդի ներթափանցման ժամանակ նկատվում է H₁ ֆրակցիայի արտաբնական պարունակության գրգռի նվազում: Բնորոշման, ինչպես ամինաթթուների բաժանորդով, սրճիսի է: Ինդուկցիայից հետո, տարրեր չափով է սպորտը զրոմատների կազմափոխման մեթոդների վրա, որը զգալի է Գեորգիա 1-ի նկատմամբ և անդրադարձվում է —H₁ ֆրակցիայի պարունակության վրա:

It was demonstrated that by introducing amino acids mixture essential reduction of relative contents of histone H₁ was observed. Induction, by amino acids mixture and by hydrocortison, in different extent affected the level of chromatin organization, sensitive to DNAase effect, and was reflected on melting chromatin, void of histone H₁.

Ключевые слова: хроматин, гистон H₁, нуклеазочувствительность, термическая денатурация.

Выявление роли гистона H₁ в организации и функционировании хроматина является одной из актуальных и дискутируемых проблем [8], наиболее важной стороной которой является выяснение взаимоотношений этого гистона и транскрипционно активного хроматина. Исследование хроматина, лишенного гистона H₁ (X-H₁), может дать существенную информацию при выяснении нуклеосомной структуры хроматина в модельных экспериментах по изучению ДНК-белкового взаимодействия и выяснению роли гистона H₁ в образовании структур высшего порядка [17]. В настоящее время известно, что гистон H₁ в основном связан с

линькерными участками хроматина [12]. Показано, что он может взаимодействовать также и с кором, при этом стабилизируя и защищая ДНК внутри и вне кора нуклеосом [12].

Активация хроматина в ряде случаев сопровождается редукцией гистона H1 либо его модификацией и замещением на негистоновые белки HMG1 и HMG2.

Ранее нами было показано, что введение животным смеси аминокислот приводит к активации хроматина, что отражается на выходе нуклеазочувствительных участков хроматина и его активной фракции S_2 , а также на параметрах плавления активного хроматина [2]. Исследование хроматина, лишённого гистона H1, может дать более существенную информацию о роли последнего и о степени вовлеченности разных структурных организаций хроматина в процесс его активации при введении смеси аминокислот.

Материал и методика. Исследования проводили на белых беспородных крысах с массой тела 100–150 г. Опытных животных забивали через 1 и 5 ч после введения гидрокортизона и смеси аминокислот [2] хроматин из ядер печени крыс выделяли как описано в работе [18]. Удаление гистона H1 из хроматина производили добавлением 0,6 M раствора NaCl [19]. Избирательную экстракцию гистона H1 из хроматина осуществляли по методу Джобса [11]. Тотальный гистон экстрагировали 0,25 N HCl [7].

Гидролиз ядер хроматина (ДНКазой I фирмы «Serva», ФРГ) проводили добавлением ДНКазы I до конечной концентрации 200 ед/мл (удельная активность 2000 ед/мг) [3] при 37° в течение 3–10 мин, реакции останавливали быстрым охлаждением до 4°. Кислоторастворимую фракцию получали в надосадочной жидкости после центрифугирования при 5000 об/мин. Процентное содержание гидролизованной ДНК определяли спектрофотометрически по увеличению оптической плотности при длине волны 260 нм. Для учета вклада эндогенных нуклеаз хроматин параллельно инкубировали в тех же условиях без добавления нуклеазы. Тотальный гистон и гистон H1 анализировали с помощью электрофореза в системе мочевины—ПААГ [6, 16].

Плавление хроматина и X-H1 осуществляли в термостатируемой ячейке спектрофотометра Unicam SP-8-100 (Англия) после дигеза соответствующих образцов против $0,1 \times \text{SSC}$ в течение 24 ч при 4°. Дифференциальные кривые плавления (ДКН) строили как описано в работе [14].

Результаты и обсуждение. Исследование особенностей активации генома при негормональной индукции, вызванной введением смеси аминокислот, по сравнению с таковой при введении гидрокортизона интересно тем, что оно может пролить свет на понимание механизмов и выявление различий в активном хроматине при разных формах индукции [2]. Обработка ДНКазой I и термическая денатурация X-H1 может выявить вклад отщепляемых фракций белков в его структурную организацию, с одной стороны, и X-H1—с другой, при изменении характера его упаковки [5, 15].

Определение соотношений компонентов хроматина может дать существенную информацию о его функциональном состоянии. Отношение белок/ДНК в наших экспериментах в контрольном хроматине равно $1,6 \pm 0,07$, отношение H1/ДНК— $0,19 \pm 0,02$. После удаления гистона H1 отношение белок/ДНК приобретает значение порядка $1,02 \pm 0,02$, что согласуется с данными других авторов [19]. Определение относительного содержания гистона H1 показывает, что активация хроматина

при введении смеси аминокислот сопровождается снижением относительного содержания гистона III (H/DНК) по сравнению с контролем (от $0,19 \pm 0,01$ до $0,13 \pm 0,01$). В случае же индукции гидрокортизоном оно незначительно.

При обработке хроматина $0,6\text{ M NaCl}$ гистон III полностью удаляется, и чем свидетельствует сравнение электрофореграмм тотального гистона и гистона, экстрагированного из осадка после высокоскоростного центрифугирования (рис. 1). Коровые же гистоны остаются в хро-

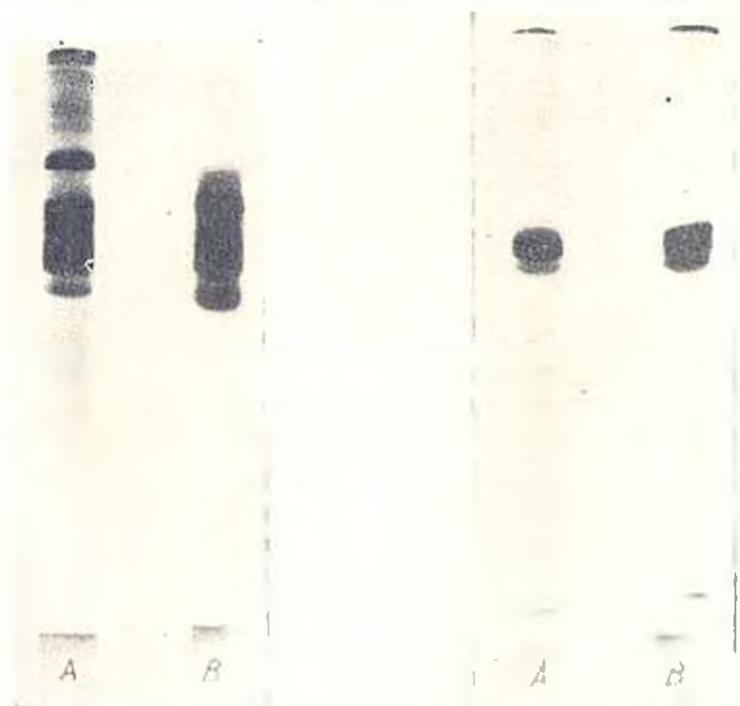


Рис. 1. Электрофореграмма гистонов, выделенных из тотального хроматина (A) и гистона, экстрагированного из осадка после высокоскоростного центрифугирования (B). Рис. 2. Электрофореграмма гистона III из тотального хроматина (A) и гистона, экстрагированного из осадка после высокоскоростного центрифугирования (B) дочерей жидкости и осадка после высокоскоростного центрифугирования, осажде-

нного ацетаном. матине, как это видно при сравнении электрофореграмм гистона III, полученного из тотального хроматина, и кислоторастворимого материала супернатанта (рис. 2)

Таким образом, препараты хроматина из контрольных и опытных групп животных различаются по соотношению гистона III, а разное его количество может привести к различию в структурной организации хроматина у этих групп животных, поскольку гистон III играет ключевую роль в организации высших уровней упаковки хроматина. Известно, что ДНКазы I преимущественно гидролизуют активный хроматин, и изменение его активности при разных формах индукции должно в той или иной мере отражаться на кинетике гидролиза ДНКазой I [3].

Результаты, приведенные в табл. 1, показывают, что X-III проявляет значительно большую чувствительность к действию ДНКазы I, чем тотальный хроматин, обнаруживающий в свою очередь более высокую

Таблица 1. Выход гидролизованной ДНК ядер, хроматина и хроматина, лишённого гистона H1 из печени крыс, %

Время обработки, мин	К			АК			ГК		
	ядра	ХР	Х-Н1	ядра	ХР	Х-Н1	ядра	ХР	Х-Н1
3	9.6 ±0.5	13.7 ±0.9	28.3 ±1.1	15.4 ±1.1	23.0 ±2.2	45.6 ±2.2	11.0 ±0.8	15.9 ±0.1	34.7 ±2.3
5	15.4 ±0.9	16.6 ±0.8	37.0 ±0.9	23.0 ±0.4	31.2 ±2.5	58.2 ±2.8	17.1 ±0.9	18.3 ±0.2	40.6 ±1.6
10	24.5 ±0.2	28.0 ±1.0	41.6 ±1.3	31.2 ±0.5	48.6 ±2.7	62.2 ±2.5	28.3 ±0.9	33.1 ±1.0	45.1 ±2.5

Условные обозначения: К—контрольные животные; АК—животные, которым вводили смесь аминокислот; ГК—животные, которым вводили гидрокортизон; ХР—тотальный хроматин.

нуклеазочувствительность, чем ядра. Исследование кинетики расщепления хроматина ДНКазой 1 показывает, что в течение 3 мин инкубации интактного хроматина печени крыс с ферментом при 37° в кислоторастворимую фракцию переходит почти 15% ДНК. ДНК же Х-Н1 за это время расщепляется до кислоторастворимых продуктов примерно на 30%. При дальнейшей инкубации доля кислоторастворимой фракции постепенно возрастает, достигая через 10 мин 28% при расщеплении тотального хроматина и 41,6% при расщеплении Х-Н1. Следовательно, ДНК тотального хроматина печени крыс значительно более резистентна к ДНКазе 1.

Дальнейшие эксперименты проводились в условиях ограниченного гидролиза ДНК в контрольном хроматине для предотвращения появления заметного количества кислоторастворимого материала, чтобы не затушевывать небольшие различия, проявляемые на начальной стадии гидролиза, когда происходит преимущественное разрушение нуклеазой транскрипционно активных участков хроматина. Из результатов, приведенных в табл. 1, видно, что при введении смеси аминокислот происходят такие изменения в хроматине, которые заметно изменяют тестируемую в наших условиях чувствительность к ДНКазе 1 как ядра, так и хроматина и Х-Н1. Возрастание чувствительности ДНК ядра и хроматина при введении смеси аминокислот к действию ДНКазы 1 свидетельствует об активации хроматина, и эта активация затрагивает уровень организации хроматина, чувствительный к действию ДНКазы 1. Однако возрастание нуклеазочувствительности хроматина и Х-Н1 при этом происходит не в одинаковой мере (в случае с хроматином выход гидролизованной ДНК увеличивается на 9,3%, а в случае с Х-Н1—на 17,2% по сравнению с контролем), т. е. изменения в хроматине при активации, вызванной введением смеси аминокислот, могут быть обусловлены вымываемыми при экстракции 0,6M NaCl компонентами. Индукция хроматина гидрокортизоном также отражается на чувствительности к ДНКазе 1, хотя и в меньшей мере (возрастание выхода гидролизата в случае с хроматином на 2,2%, в случае с Х-Н1 на

64% (по сравнению с контролем), чем индукция, вызванная введением смеси аминокислот.

При сопоставлении этих результатов с полученными ранее при изучении действия ДНКазы II [2] (незначительное возрастание доли нуклеот-растворимой фракции), а также с результатами работ ряда авторов [3, 5], утверждающих, что индукция гидрокортизоном либо незначительна, либо вовсе не отражается на чувствительности к действию нуклеазы, можно прийти к выводу о том, что активация гидрокортизоном происходит не за счет разрыхления хроматина, а за счет специфической активации генома. Возрастание же чувствительности к ДНКазе I X-III может быть результатом лабильзации и изменения конформации самих нуклеосом, либо возрастание количества меньших по размеру олигомеров нуклеосом [1].

Для подтверждения этого предположения было осуществлено плавление X-III (рис. 3). Из приведенных на рис. ДКП видно существенное изменение профиля плавления в области 50—60° и в интервале 80—90°, что привело к увеличению площади под интегральными кривыми плавления активных фракций S_2 . Отметим, что значения площадей под интегральными кривыми плавления фракции S_2 увеличиваются больше при введении смеси аминокислот. Площади же под кривыми плавления X-III больше при индукции гидрокортизоном (табл. 2). Эта инверсия значений площадей активной фракции S_2 и X-III при активации гидрокортизоном и смесью аминокислот может быть интерпретирована следующим образом: после выделения активной фракции S_2 мы оперируем фактически только с активным материалом, при изучении же X-III имеем дело и с активными, и неактивными участками хроматина. Этот факт сам по себе еще раз указывает на глубокие различия в механизмах активации хроматина при введении гидрокортизона и смеси аминокислот, с одной стороны, и в изменениях активных фракций—с другой. В пользу этого предположения свидетельствуют также изменения в профилях ДКП соответствующих препаратов хроматинов.

Удаление гистона III оказывает более существенное влияние на термическую денатурацию X-III по сравнению с тотальным хроматином (рис. 4). Наблюдается возрастание количества участков, плавящихся при низких температурах [9], в частности, при температуре плавления чистой ДНК и ниже. По-видимому, уменьшение термостабильности участков ДНК вследствие удаления гистона III является причиной возрастания доли легкоплавких участков хроматина. Отмеченные выше структурные перестройки хроматина при удалении гистона III и могут быть причиной повышенной чувствительности X-III к действию ДНКазы I.

Известно, что те или иные температурные интервалы кривой плавления хроматина характеризуют плавление определенных участков. Так, при температурах ниже температуры плавления свободной ДНК плавятся участки, связанные с негистоновыми белками, а при более высоких температурах плавятся нуклеосомы [1, 4, 10]. Учитывая этот факт, мы предложили метод зонного анализа хроматина [10], суть которого заключается в условном разделении кривой плавления на зоны,

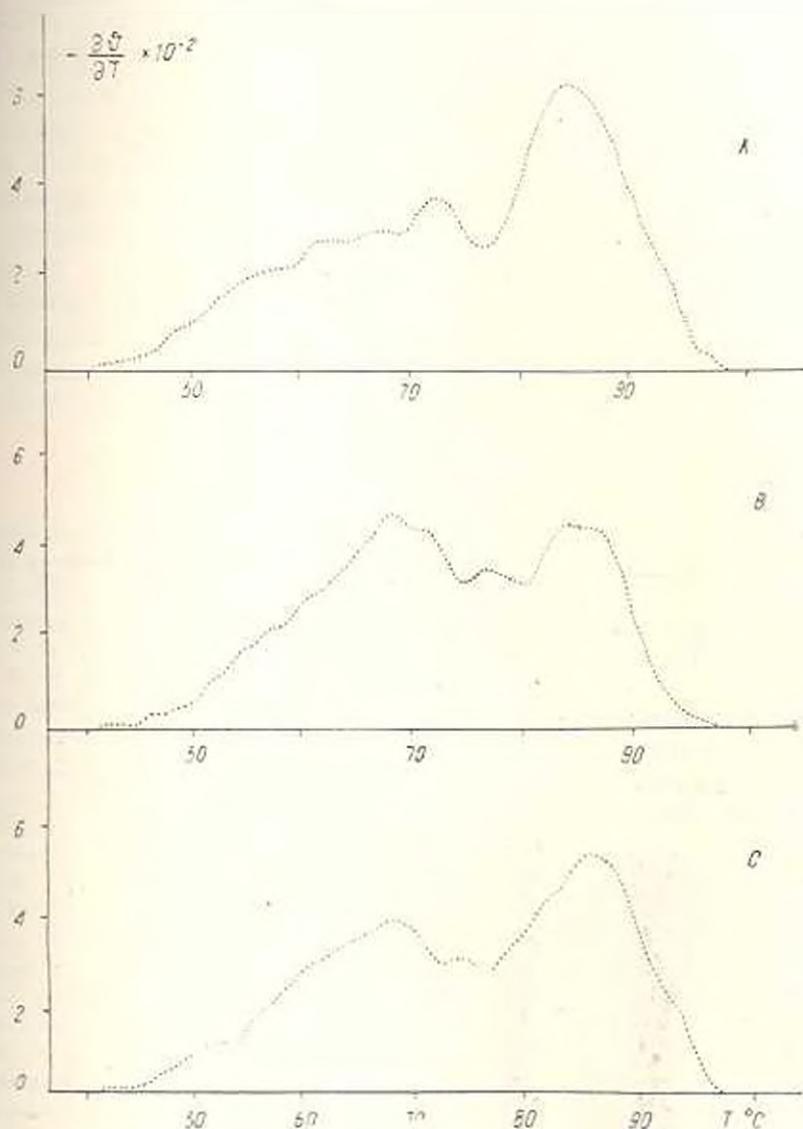


Рис. 3. ДКП тотального хроматина интактных животных (---) и X-III [...]

Таблица 2. Значения площадей под интегральными кривыми плавления (J) фракций активного хроматина (S_2) и X-III

	К		ЛК		ГК	
	S_2	X-III	S_2	X-III	S_2	X-III
\bar{M}	31.1	30.3	43.0	32.7	40.0	35.8
\bar{m}	0.2	0.3	0.5	0.5	0.6	0.3

\bar{M} —среднее арифметическое значение, \bar{m} —средняя статистическая ошибка.

характеризующие плавление различных участков хроматина, что делает возможным выявление изменений в структуре хроматина непосредственно из кривых плавления. В данном случае из ДКП можно выя-

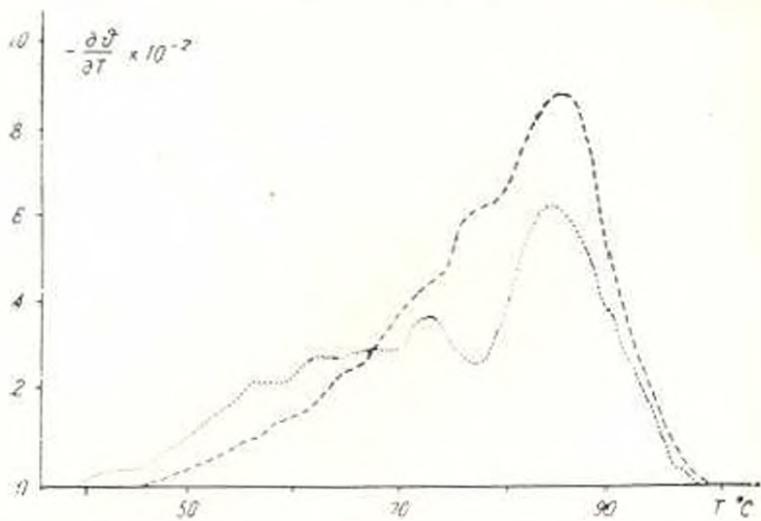


Рис. 4 ДКП Х-III интактных животных (А), животных, которым вводили смесь аминокислот (В), гидрокортизон (С)

вить две основные зоны: до 75 градусов и выше. В соответствии с этим после несложных расчетов получим для контроля 45,4 и 54,7%, при индукции смесью аминокислот—55,4 и 44,6%, а гидрокортизоном—47,1 и 52,9% соответственно.



Рис. 5 Электрофореграмма надосадочной жидкости, полученной после высокоскоростного центрифугирования, после удаления гистона III: (А)—контрольных животных, (В)—животных, которым вводили смесь аминокислот, (С)—гидрокортизон.

Учитывая вышесказанное, можно допустить, что активация генома смесью аминокислот или гидрокортизоном обусловлена изменениями в составе или организации нуклеосом и (или) вымытием при экстракции 0,6M NaCl компонентов, каковыми кроме гистона III являются не-

гистоновые белки. Электрофорез негистоновых белков надосадочной жидкости после удаления гистона III (рис. 5) показал ряд изменений в белковом спектре опытных крыс в зонах, обозначенных х, у, z, б, γ. В случае с негистоновыми белками из X-Н1 животных, которым вводили смесь аминокислот, наблюдается исчезновение полос б и γ и появление х, у и z. При гидрокортизоновой же индукции уменьшается зона γ и появляются те же три полосы, но х менее выражена. Следует полагать, что уменьшение или исчезновение б и γ связано с депрессией хроматина.

Обобщая вышесказанное, отметим, что индукция, вызванная введением смеси аминокислот и гидрокортизона, в разной степени затрагивает уровни организации хроматина. Введение смеси аминокислот существенно снижает содержание гистона III в хроматине.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вардевичян П. О. Канд. дисс. Ереван, 1983.
2. Давтян М. А., Вардевичян П. О., Тираццян С. Г., Шбиб Г. Х. Биохимия, 52, 5, 737, 1987.
3. Караванов А. А. Биополимеры и клетка, 1, 3, 141, 1985.
4. Паносян Г. А., Тираццян С. Г., Вардевичян П. О., Вардапетян Р. Р. Докл. АН СССР, 265, 3, 765, 1982.
5. Романов Г. А., Жаворонкова Е. И., Савельев С. В., Ванюшин Б. Ф. Проблемы эндокринологии, 30, 6, 38, 1984.
6. Туроварова Л. В., Воробьев В. И. Молекулярная биология, 11, 2, 338, 1980.
7. Bonner J., Chalkley R., Dahmus M. et al. In: Methods in Enzymology, 12, 3, 1968.
8. Caron F., Thomas J. O. J. Mol. Biol., 146, 13, 1981.
9. Defer N., Kütz A., Kruh J. et al. Nucl. Acid. Res., 1, 2293, 1977.
10. Dimitrov S. J., Pashev J. G., Markov G. G. Eur. J. Biochem., 115, 545, 1981.
11. Johns E. W. Biochem. J., 92, 55, 57, 1961.
12. Ishimi Y., Ohba Y., Yamata M. J. Biochem., 89, 1981.
13. King J., Laemli U. K. J. Mol. Biol., 61, 465, 1971.
14. Panosyan G. A., Vardevisyan P. O., Vardapetyan R. R., Karapetyan A. T. Studia Biophysica, 91, 3, 237, 1982.
15. Pantazis P. Preparative Biochemistry, 10, 5, 121, 1980.
16. Panyum S., Chalkley R. Arch. Biochem. & Biophys., 130, 2, 337, 1967.
17. Smerdon M. J., Lieberman M. W. The J. of Biol. Chem., 255, 2180, 1981.
18. Umansky S. R., Kovalev Y. J., Tokarskaya V. J. Biochem. Biophys. Acta, 383, 212, 1975.
19. Watanabe K., Iso K. J. Mol. Biol., 151, 113, 1981.

Поступило 26.VII 1987 г.

ФАЗОВЫЙ АНАЛИЗ ГЕМОЛИЗА КАК ТЕСТ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ БОЛЬНЫХ ИБС К БЕТА-БЛОКАТОРАМ И Са-АНТАГОНИСТАМ

А. Г. АГАМАДЖЯН, В. И. КАРПЕНКО, О. А. МКРТУМЯН

Институт кардиологии им. М. А. Оганесяна МЭ АрмССР, Ереван

Выявлены существенные индивидуальные различия в реакции эритроцитов крови больных ИБС (ишемической болезни сердца) к действию бета-блокаторов и Са-антагонистов *in vitro*. Обнаружена корреляция между исходными параметрами гемоллиза и эффектом обидана *in vitro*, а также между индивидуальными колебаниями в действии препаратов на кинетику гемоллиза больных ИБС и эффективностью их лечения в клинике этими препаратами.

Հայտնաբերված են անհատական եական տարբերություններ ՍԻՀ-ով (սրտի իշեմիկ հիվանդություն) իրական մարդկանց արյան էրիթրոցիտների վրա β -բլոկատորների և Са-անտագոնիստների *in vitro* ազդեցության նկատմամբ սկզբիցիում: Գտնվելու ունի կոռելյացիա նեմոլիզի սկզբնական պարամետրերի և օրդինատի *in vitro* ազդեցության միջև, ինչպես նաև ՍԻՀ-ով իրականների նեմոլիզի կինետիկայի վրա դեպոսիտների տատանումների և նույն հիվանդների այդ դեպոսիտներով բուժման էֆեկտիվության միջև:

An essential individual distinction in reaction of erythrocytes of patients with IHD (ischaemic heart disease) to the action of β -blockers and Ca-antagonists *in vitro* was revealed. The correlation between initial meanings of the parameters of the hemolysis and of obidan effect *in vitro* as well as individual fluctuations of the drugs action on the hemolysis kinetics of patients with IHD and efficiency of a medicamentous treatment of these patients by the same drugs was revealed.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, кинетика гемоллиза, бета-блокаторы, Са-антагонисты.

Широкое применение в кардиологической практике бета-блокаторов и Са-антагонистов для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) обусловляется из-за индивидуальных различий в чувствительности больных к этим соединениям [1]. В связи с этим большое значение приобретает изучение механизмов действия этих препаратов биофизическими и биохимическими методами. Установлено, что по ряду физико-химических характеристик мембраны эритроцитов являются аналогами мембран миокардиальных клеток [5, 6]. Результаты исследования действия бета-блокаторов на мембраны эритроцитов не позволяют судить о характере взаимодействия этих препаратов с различными компонентами плазматической мембраны [7, 8]. Ранее нами было показано, что бета-блокатор обидан в концентрации 10^{-5} — 10^{-3} M *in vitro* значительно замедляет процесс осмогемоллиза (т. е. повышает устойчивость мембран эритроцитов). Са-антагонист изоптин в тех же концентрациях ускоряет его. Причем эффект последнего проявляется лишь после 30-минутной преникубации с пробой крови при 37° [2].

В свете сказанного важное значение приобретают разработка методов предварительной оценки индивидуальной чувствительности боль-

ных ИБС к бета-блокаторам и Са-антагонистам и исследование их влияния на биофизические свойства крови. Нами была поставлена задача изучить индивидуальные колебания действия бета-блокаторов и Са-антагонистов на кинетику гемолиза эритроцитов больных ИБС, а также рассмотреть взаимосвязь этих колебаний с эффективностью медикаментозного лечения этими препаратами для определения значимости метода в качестве клинико-биофизического теста.

Материал и методика. Наблюдения проводились на 60-ти больных хронической ишемической болезнью сердца обоего пола. Пробу крови у больных брали в первые дни после госпитализации. Процесс осмотического гемолиза регистрировали методом автоматической записи кинетики гемолиза с последующим фазовым анализом полученных кривых [3].

Запись кинетики гемолиза проводили не позже чем через 1,5 ч после забора крови (0,1 мл из пальца в 1 мл физиологического раствора с добавлением 0,01 мл гепарина). Регистрации осмотического гемолиза в 15 мМ Трис HCl буфере с pH 7,4 при 22° проводили по ранее описанной методике [1]. Использовали ампульные препараты обзидана (VEB Arzneimittel-Neueberg, Dresden), изоптина (ЛЕК, Люблин) и филоптин (Оррион Фармацевтика, Хельсинки).

Для анализа полученных данных были использованы два параметра кинетики осмогомолиза: длительность процесса t и скорость в начальной прямолинейной кооперативной фазе кривой гемолиза v .

Результаты и обсуждение. При оценке действия обзидана была выявлена большая разница в эффекте препарата на кинетику гемолиза (от 0 до 100,4% по длительности процесса), обусловленная индивидуальными различиями. Индивидуальные колебания эффекта изоптина были менее выраженными (от 0 до 40,7%).

Больные были разделены на две группы: с высокой и низкой чувствительностью процесса осмогомолиза к действию данного средства. В табл. 1 приведены усредненные значения изменения длительности и скорости кооперативной фазы по группам в процентах по отношению к начальным значениям этих параметров без добавления препаратов (эти значения также приведены в таблице).

Группы больных с высокой и низкой чувствительностью к обзидану и изоптину достоверно различаются между собой по этим параметрам. При высокой чувствительности к обзидану наблюдается также исходная высокая скорость гемолиза и, соответственно, меньшая продолжительность его, чем при низкой чувствительности к препарату (различия статистически достоверны). Выявление этого факта представляется несомненно важным, так как позволяет по исходным параметрам кинетики гемолиза судить о той или иной тенденции в чувствительности мембран эритроцитов к препарату.

На втором этапе исследования (табл. 2) из числа обследованных больных на основании данных истории болезни были выделены лица, получавшие в ходе лечения преимущественно либо бета-блокаторы, либо кальций антагонисты (изантин или филоптин). Каждая из этих групп в свою очередь была разделена на две подгруппы с выраженным и невыраженным изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений в результате лечения.

В группе больных, получавших преимущественно бета-блокатор, можно проследить взаимосвязь между изменением клинических показателей и эффектом обзидана и изоптина на кинетику гемолиза эритро-

Таблица 1. Кинетика осмотического гемолиза эритроцитов больных ИБС под действием обзидана и изоптина in vitro (M ± m, 30 больных в каждой группе)

Показатели	Обзидан		P	Изоптин		P
	больные с высокой чувствительностью к обзидану	больные с низкой чувствительностью к обзидану		больные с высокой чувствительностью к изоптину	больные с низкой чувствительностью к изоптину	
Изменение t (%) в присутствии препарата	34.79±3.81	10.94±1.10	<0.001	20.47±1.73	6.97±0.99	<0.001
Изменение v (%) в присутствии препарата (сек) исходно	20.47±1.58	8.96±1.15	<0.001	25.26±4.80	6.78±1.03	<0.001
t (% светопропуск) исходная сек	117.36±5.26	139.06±5.42	<0.01	126.57±5.98	123.76±4.25	>0.5
	2.74±0.12	2.35±0.195	0.02	2.69±0.12	2.51±0.11	>0.2

Таблица 2. Действие обидана и изоптина на кинетику осмогемоллиза эритроцитов больных ИБС, получавших бета-блокаторы или изоптин (М±ш. Всего 26 больных)

Показатели	Лечение бета-блокаторами				Лечение изоптином			
	выраженное снижение значений клинических показателей	P	невыраженное изменение клинических показателей	P	выраженное снижение значений клинических показателей	P	невыраженное изменение клинических показателей	P
А Д сист. $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	171.11 ± 6.23 136.66 ± 4.05	<0.01	126.66 ± 9.66 121.83 ± 5.11	>0.6	123.0 ± 3.35 114.0 ± 3.25	<0.05	130.83 ± 12.52 136.66 ± 10.73	>0.7
А Д диаст. $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	94.44 ± 2.9 81.11 ± 2.12	<0.01	73.33 ± 2.3 71.16 ± 2.19	0.7	76.0 ± 2.73 69.0 ± 2.73	<0.1	85.16 ± 7.67 82.5 ± 5.95	>0.8
ЧСС $\frac{1 \text{ день}}{20 \text{ день}}$	91.44 ± 2.65 74.66 ± 2.47	<0.01	88.16 ± 5.32 81.5 ± 1.91	>0.2	88.0 ± 8.34 78.0 ± 0.70	>0.1	90.33 ± 4.64 83.0 ± 1.85	>0.1
Время гемоллиза при действии обидана	118.44 ± 5.76 156.0 ± 4.71	<0.01	137.33 ± 6.76 146.0 ± 7.93	>0.4	114.4 ± 18.07 133.2 ± 14.13	>0.4	110.4 ± 8.67 126.0 ± 11.26	>0.2
Время гемоллиза при действии изоптина	120.88 ± 5.32 104.77 ± 5.04	<0.1	131.0 ± 5.97 118.5 ± 5.62	>0.2	120.0 ± 6.85 90.0 ± 8.29	<0.05	108.8 ± 7.79 101.4 ± 7.61	>0.4

Примечание: В числителе представлены значения артериальной давления и частоты сердечных сокращений в первый день госпитализации, а в знаменателе—на 20-й день лечения (в соседней графе приводятся достоверности их различия). В нижней части таблицы приведены числовые значения длительности осмогемоллиза до (в числителе) и после введения препарата (в знаменателе) и концентрации И³¹М.

цитов. В подгруппе больных с выраженно сниженным систолическим и диастолическим артериальным давлением и сниженной частотой сердечных сокращений усредненное значение времени гемолиза под действием обидана изменяется также статистически достоверно, чего нельзя сказать о подгруппе с невыраженным эффектом медикаментозного лечения. Такая же взаимосвязь обнаруживается при лечении кальциантами (изонитином или физоитином).

Таким образом, применение метода фазового анализа процесса гемолиза позволило получить новую информацию об индивидуальной чувствительности больных к данным группам препаратов. Особой вариабельностью характеризуются скорость кооперативной фазы и длительность процесса, в то время как классически определяемая величина гемолиза практически не изменяется. Мембрана эритроцитов человека лишена аденилатциклазы, так что мы имеем дело с неспецифическим действием бета-блокаторов на белки и липиды биомембраны. Причем эффект бета-блокатора проявляется только в процессе гемолиза, что, вероятно, связано с его проникновением в клетку в результате образовавшихся дефектов в мембранах. Действие Са-антагонистов вызывается лишь при предварительной инкубации, что дает дополнительную информацию для расшифровки механизма блокады входа ионов кальция в клетку.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голощанко О. А.* Клиническая медицина, 8, 114—118, 1985.
2. *Агамалян А. Г., Мкртчян О. А.*, Тез. докл. 11-го съезда кардиологов Армении, 232—233, Ереван, 1986.
3. *Агамалян А. Г., Оганесян С. С.* Космическая биология, 6, 60—62, 1983.
4. *Агамалян А. Г., Оганесян О. С., Агамалян А. Г., Саркисян М. А.* Определение кинетических параметров гемолиза крови и эритроцитов у больных методом непрерывной автоматической регистрации (методические рекомендации). Ереван, 1981.
5. *Godin D. V., Au T., Garnett M. E. J.* Molec. Cel. Cardiol., 11, 261—271, 1979.
6. *Seeman P.* Pharmac. Rev., 29, 583—655, 1972.
7. *Surewiż K. W., Fijałkowska I., Leyko W. J.* Biochem. Pharmacol., 30, № 8, 838—842, 1981.
8. *Dhalla N. S., Len S. L.* Br. J. Pharmacol., 57, 211—221, 1976.

Поступило 10.IV 1987 г.

Биолог. ж. Армении, т. 41, № 1, 50—56, 1988

УДК 576.829:611.24:616—076.4

ВЛИЯНИЕ ЭНДОТОКСИНА НА УЛЬТРАСТРУКТУРУ И СУХУЮ МАССУ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ КЛЕТОК КРЫС

Н. Г. ХАРЛАНОВА, Э. А. БАРДАХЧЬЯН

Ростовский государственный медицинский институт

В начальном периоде эндотоксического шока установлены два типа реакций пневмоцитов II типа, ответственных за выработку сурфактанта. В промежуточном периоде преобладающими являются выход ламеллярных телец в альвеолярное пространство и дистрофические изменения в пневмоцитах II типа. В пневмоцитах I типа развивается отек. По мере увеличения сроков эндотоксемии сухая масса сурфактантпродуцирующих кле-

тек уменьшается. Обсуждается роль рецепторов на мембранах пневмоцитов II типа в качестве патофизиологического фактора при эндотоксическом шоке.

Հնդոտորինային շնչման նախնական շրջանում II տիպի պնևմոցիտներում ի հայտ են գալիս կրկու ռևակցիաներ, որոնք պատասխանատու են սուրֆակտանների մշակման համար: Իրիին շրջանում դիտվում է լամելյար մարմնիկների կը պվելայր տարածություն և դիսսուրֆիկ փոփոխություններ II տիպի պնևմոցիտներում: I տիպի պնևմոցիտներում ուռուցք է զարգանում: Հնդոտորինայի ժամկետների աճի շարժի նվազում է սուրֆակտանտ արտադրող բջիջների չոր մասսան: Քննարկվում է սերվատորների դերը II տիպի պնևմոցիտների վրա որպես պարիֆերիտրոպիկան գործոն Հնդոտորինային շնչման ժամանակ:

In the initial period of endotoxin shock two types of reactions take place in the alveolar type II cells, responsive for the working out of surfactant. In the intermediate period of endotoxin shock sharp diminishing of lamellar bodies in the surfactant producing cells, as well as developing of dystrophy in them is observed. In the alveolar type I cells there is an edema.

The dry mass of surfactant-producing cells decreases as much as increases the endotoxemia terms. The role of receptors on the membranes of pneumocytes of II type as a pathophysiological factor during endotoxin shock is discussed.

Ключевые слова: эндотоксин, пневмоциты, интерференционная микроскопия, электронная микроскопия.

Как известно, при развитии эндотоксического шока объектом действия липополисахарида являются клетки различных органов-мишеней, в том числе и легких [2—5]. Наиболее патогномичным признаком, характерным для шока, является шунтирование кровотока, достигающее 30—40% вместо 2—3% в норме, в результате чего большая часть альвеол вентилируется без адекватной перфузии [8].

Морфологические изменения клеток паренхимы легкого изучены недостаточно. Вместе с тем комплекс сложных патофизиологических отклонений, не имеющих четких специфических признаков и выражающийся в тяжелых расстройствах гемодинамики [13, 19] и гемокоагуляции [12], по-видимому, должен получать соответствующее структурное отражение. Цель настоящего исследования состояла в комплексном изучении клеток альвеолярного эпителия в различные периоды после введения эндотоксина (липополисахарида).

Материал и методика. Крысам вводили липополисахарид кишечной палочки в явстную вену в дозе 2 мг/100 г, что соответствует LE_{50} [16]. Через 30 мин (инициальный период шока; 10 крыс) и 5 ч после инъекции (промежуточный период шока; 10 крыс) животных умерщвляли летальной дозой нембутала. В контрольных экспериментах (по 3 в каждой группе) вводили стерильный физиологический раствор.

Кусочки легких после глутаросмиевой фиксации и обезжиривания заключали в смолу. Срезы, полученные на ультрамикротоме LKB 8800, контрастировали на сетках уранилацетатом и пикратом свинца и изучали в электронном микроскопе JEM-100 S.

Для интерферометрических исследований из кусочков легкого, изытого у крыс в стадии глубокого нембуталового наркоза, на обезжиренных стеклах готовили мазки-отпечатки, которые высушивали на воздухе и фиксировали в течение 3—5 мин в абсолютном метиловом спирте. Определение сухой массы альвеолярных клеток II типа (по 100 клеток с каждого животного) проводили на интерференционном микроскопе PERAVE Interfaco (Carl Zeiss, Jena) в котором используются интерференцион-

ная система Маха-Цендера, обеспечивающая точность измерения до 0,002 длины световой волны. Использовался метод интерференционного контраста при монохроматическом освещении (интерференционный светофильтр $\lambda_{\text{чист.}} = 551 \text{ нм}$) по принципу расщепления изображения с полупрозрачной пластинкой и использовавшем осветительной решетке и объективами $25 \times 0,50$ и $50 \times 0,80$. Расчет оптической разности хода определяли по Бареру [11]. сухой вес клеток, заключенных в безводный глицирин, вычисляли по формуле Бенке [7].

$$M = \frac{\Delta d \cdot s}{100\alpha}$$

где M — сухая масса клетки (г), Δd — оптическая разность хода лучей (см), S — площадь клетки (см²), α — удельное приращение показателя преломления (см²·г⁻¹). Площадь клеток измеряли с помощью объект-микрометра и окулярной измерительной пластинки.

Данные количественных исследований обработаны статистически с применением критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Эпителий респираторного отдела легких контрольных животных представлен в основном клетками двух типов: малыми и большими пневмоцитами (или, соответственно, альвеолярными клетками I и II типов). Пневмоциты I типа принимают активное участие в газообмене, а также выполняют покровную и защитную функции; пневмоциты II типа обеспечивают образование сурфактанта. При электронно-микроскопическом изучении легких животных, получавших физиологический раствор, изменения в эпителиальных клетках обоих типов отсутствуют даже спустя 5 ч после инъекции.

В инициальном периоде эндотоксического шока (через 30 мин) развивается отек пневмоцитов I типа, обычно завершающийся транспортом жидкости в просветы альвеол. Что касается реакции пневмоцитов II типа, то она идет в двух направлениях. В меньшей части клеток наблюдается преобладание процессов синтеза сурфактанта над его утилизацией (рис. 1а), хотя в основной массе пневмоцитов II типа имеет место выход ламеллярных телец. При этом на их месте в цитоплазме остаются электроннопрозрачные профили (рис. 1б), а в альвеолярных пространствах видны элементы разрушенного сурфактанта в виде сеточек (рис. 1в).

Редукция сурфактанта способствует дополнительному повышению проницаемости аэро-гематического барьера. Интересно, что отек легких сопровождается опустошением липидоносных пневмоцитов II типа и появлением фосфолипидов в отечной жидкости [7].

В промежуточном периоде эндотоксического шока (через 5 ч) наблюдается дальнейшее прогрессирование ультраструктурных нарушений в клетках альвеолярного эпителия обоих типов. Особенно выраженные повреждения имеют место в пневмоцитах II типа, где прослеживается определенная последовательность альтераций. В первую очередь подвергаются клатматозу микроворсинки, аникальная плазмолемма обвисает и лабилизируется, благодаря чему создаются условия для выхода ламеллярных телец в альвеолярное пространство (рис. 2). Одновременно набухают митохондрии и расширяются каналы цитоплазматической сети, что указывает на развитие вакуольной дистрофии

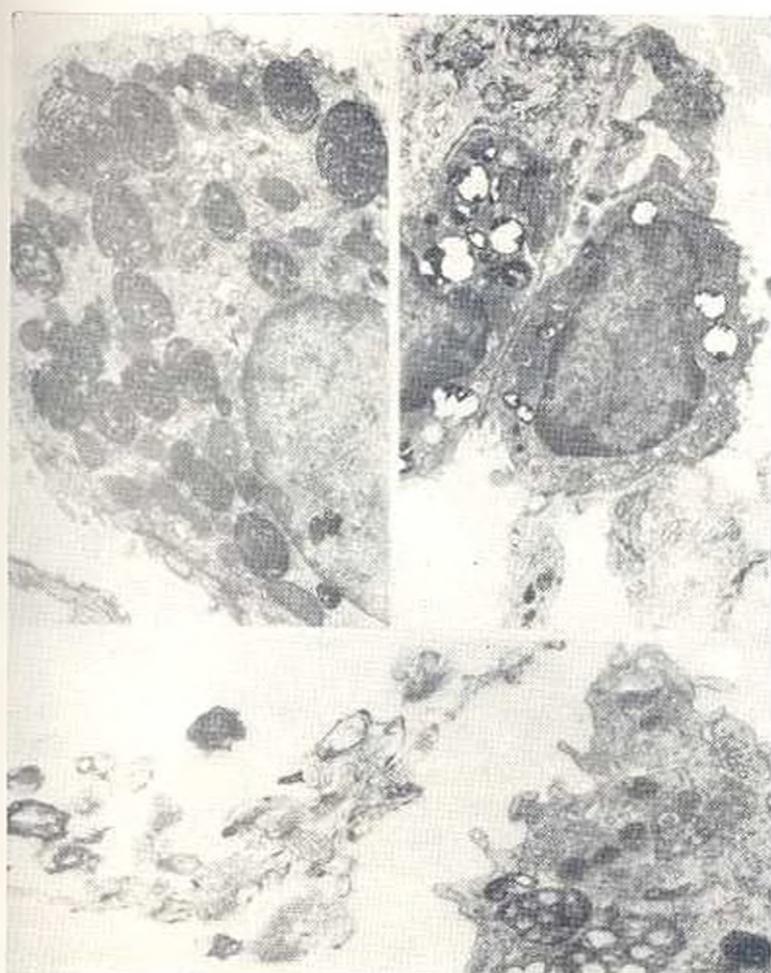


Рис. 1. Электроанатомия легких в начальном периоде эндотоксического шока. а—повышение многочисленных ламеллярных тел в цитоплазме пневмоцита II типа. Увел. 70000; б—опухание пневмоцитов II типа и образование вакуолей на месте ламеллярных тел. Увел. 7000; в—выход разрушенного сурфактанта в альвеолярное пространство. Увел. 10000.



Рис. 2. Ультрасструктура легкого в функциональном периоде адаптации к гипоксии. Набухание митохондрий, расширение канальцев цитоплазматической сети, выход ламеллярных телец в альвеолярное пространство. Увел. 7000.

(рис. 2). Хотя считается, что этот процесс обратим, тем не менее в промежуточном периоде шока отдельные пневмоциты II типа погибают и сливаются в просветы альвеол.

При интерферометрическом изучении сухой массы пневмоцитов II типа выявлена корреляция с результатами электронно-микроскопических исследований. В частности, в инициальном периоде эндотоксемного шока также регистрируются две тенденции в количественных сдвигах сухой массы сурфактантпродуцирующих клеток. Хотя в среднем сухая масса пневмоцитов и остается такой же, как в контроле (таблица), однако в цитоплазме, в зависимости от преобладания процессов синтеза или выброса ламеллярных телец, а также степени выраженности дистрофии, она может изменяться в сторону увеличения или уменьшения. Сдвиг сухой массы цитоплазмы происходит не за счет изменения объема клетки, а за счет изменения концентрации плотного содержания в ней, причем колебания концентрации находятся в пределах 0,4—0,73 г/мгк³ ($P < 0,05$). В то же время сухая масса ядра нарастает преимущественно в результате увеличения его объема ($P < 0,01$).

В промежуточном периоде эндотоксемного шока сухая масса и концентрация плотного содержания в пневмоцитах II типа уменьшаются на 29,4 и 31,6% соответственно ($P < 0,05$). Причем сухая масса цитоплазмы уменьшается на 35,1% ($P < 0,05$), а концентрация — на 44,9% ($P < 0,001$), что свидетельствует об интенсивном расходовании сурфактанта и дальнейшем прогрессировании явлений дистрофии. Одновременно происходит уменьшение сухой массы ядра на 22,8% ($P < 0,05$) и концентрации плотного содержания на 19,1% ($P < 0,001$).

Таким образом, в наших исследованиях обнаружены выраженные электронно-микроскопические повреждения пневмоцитов обоих типов, нарастающие по мере увеличения сроков эндотоксемии. Данные, полученные при интерферометрии сурфактантпродуцирующих клеток, коррелируют с результатами ультраструктурных наблюдений.

В последние годы успешно развивается новое направление, связанное с изучением мембранных рецепторов при контакте их с различными лигандами (и токсинами микроорганизмов в том числе) [9, 14]. Ранее нами было установлено, что при эндотоксемном шоке вследствие повышения проницаемости гемато-энцефалического барьера липополисахарид проникает в ткань мозга и в нейронах сенсорной коры индуцирует опосредованный рецепторами эндотоксоз [9]. Эти и некоторые другие взаимоотношения эндотоксемии с рецепторами уже рассматривались [2].

Что касается рецепторов пневмоцитов II типа, то на их поверхности имеются не только участки, чувствительные к молекулам липополисахарида, но и к эндогенным и экзогенным эндорфинам, энкефалинам, пептидам и т. д. [10, 17, 20].

Особый интерес представляет тот факт, что после введения эндотоксина у экспериментальных животных значительно повышается содержание бета-эндорфина — опиата, даже в малых дозах снижающего артериальное давление и оказывающего пульмоно- и кардиодепрессантное

Концентрация и содержание плотных веществ (сухая масса) в пневмоцитах II типа крыс в норме и при эндотоксическом шоке

	Пневмоциты II типа			Цитозолем			Ядро					
	сухая масса, нг	% к контр- ролю	концентра- ция, нг/ммк ³	% к контро- лю	сухая масса	% к контро- лю	концентра- ция, нг/ммк ³	% к контр- ролю	сухая масса, нг	% к контро- лю	концентра- ция, нг/ммк ³	% к контро- лю
Контроль	306.4±19.6	—	0.79±0.03	—	203.3±16.2	—	0.69±0.03	—	110.4±11.9	—	1.22±0.03	—
Инициальная стадия эндотоксического шока (30 мин)	307.8±16.9	100.6	0.74±0.024	93.6	193.2±17.8	95.1	0.60±0.03	86.9	130.2±8.4	118.2	1.29±0.05	105.2
Промежуточная стадия эндотоксического шока (5 ч)	216.2±11.8	70.6	0.54±0.023	68.4	135.9±10.8	66.8	0.38±0.02	55.1	84.9±5.7	77.2	1.0±0.03	81.9

действии [15, 17]. Если раньше предполагалось, что опиатные рецепторы встречаются только в нервной ткани [18], то в дальнейшем оказалось, что они обнаруживаются также экстрацеребрально, например, в легких [17, 20].

В свете обсуждаемой проблемы значительный интерес представляет то, что опиатные рецепторы идентифицированы также в пневмоцитах II типа [20]. В этой связи становится понятной роль эндорфинов в качестве патофизиологического фактора при эндотоксическом шоке [15] и терапевтически эффект при этом налоксона, блокирующего опиатные рецепторы [15, 17]. Хотя препарат не оказывает влияния на давление в легочной артерии, зато в значительной степени снижает легочную сосудистую резистентность и повышает сердечный выброс и среднее артериальное давление [21]. В свою очередь, уменьшение легочной сосудистой резистентности улучшает кровообращение в системе малого круга, благодаря чему снижается шунтирование кровотока и вследствие этого нормализуется насыщение тканей кислородом и ингибируется лактацидемия [17].

Кроме того, для нас особенно важно то, что эндотоксины могут оказывать непосредственное повреждающее действие на легкие. Доказательства были получены на изолированных пневмоцитах II типа и изолированных из них плазматических мембранах при добавлении к ним меченого липополисахарида [10]. Оказалось, что при этом возникают дилатации, сходные с теми, которые наблюдаются *in vivo*.

Следовательно, сложные механизмы формирования острой легочной недостаточности при эндотоксическом шоке должны включать также элементы прямого повреждающего действия самого эндотоксина. По-видимому, они суммируются с эффектами других биологически активных веществ, выделяющихся при активации клеточных и гуморальных медиаторных систем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бардахчян Э. А. Пат. физиол., 6, 76—82, 1985.
2. Бардахчян Э. А., Черепанов Ю. П. Журн. эксп. и клин. мед., 18, 6, 26—33, 1973.
3. Бардахчян Э. А., Гардеева-Гавришкова Т. В. Цитология и генетика, 12, 3, 1978.
4. Бардахчян Э. А., Бочков Н. Н., Никулин О. В., Кириченко Ю. Г. Кровообращение, 15, 3, 3—9, 1982.
5. Бардахчян Э. А., Кириченко Ю. Г. Бюлл. экп. биол. мед., 102, 7, 97—100, 1985.
6. Бенке Г. В кн.: Введение в количественную цитохимию. М., 70—92, 1969.
7. Князева Г. П., Морозова М. М. Арх. пат., 54, 4, 47—52, 1972.
8. Пермяков Н. К. Арх. пат., 45, 12, 3—13, 1983.
9. Повилайтис П. Э., Бардахчян Э. А., Вилков Г. А. Цитология и генетика, 20, 5, 323—326, 1986.
10. Araci F. M., Bosch M. A., Municio A. M. Mol. Cell. Biochem., 68, 1, 59—66, 1985.
11. Barer P. Nature, 172, 12, 1097—1098, 1953.
12. Beller F. K. Clin. Obstet. Gynecol., 28, 1, 16—12, 1985.
13. Coalson J. J. Surg., Gynecol., Obstet., 135, 9, 908—912, 1972.
14. Dautry-Varsat A., Lodish H. F. Sci. Amer., 259, 5, 48—54, 1984.
15. Faden A. I., Holaday J. W. Infect. Dis., 112, 2, 229—238, 1986.
16. Ishiyama S., Iwat S. Asian Med. J., 19, 4, 268—297, 1976.

17. *Mamazza J., Hinchey E. J., Chiu R. C.*—J. Surg. Res., 36, 6, 623—630, 1984.
18. *Poti C. B., Snyder S. H.* Science, 179, 1011—1014, 1973.
19. *Takekawa K., Sakaiishi N., Tsunoda Y.* Bull. Tokyo Med. Dent. Univ., 30, 3, 55—61, 1983.
20. *Tang J., Chou J., Zhang A. Z.* Life Sci., 32, 21, 2371—2377, 1983.
21. *Weiglass J. S.* In: Advance in shock research, New York: Alan. R. Liss Inc., 1983, 3—87, 1983.

Поступило 21.VI 1987г.

Биолог. ж. АрмССР, т. 41, № 1, 56—61, 1988

УДК 550.7.577.17.019.631.465

ДЕЙСТВИЕ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА РОСТ ПРОРОСТКОВ НЕКОТОРЫХ с-х КУЛЬТУР

К. В. ГРИГОРЯН, Г. М. КАРАКЕШИШЯН

Ереванский государственный университет, кафедра экологии и охраны природы

Установлено, что проростки различных культур проявляют неодинаковую устойчивость к тяжелым металлам. Медь значительно токсичнее цинка, молибдена и свинца. Обнаружена отрицательная коррелятивная связь между содержанием тяжелых металлов в питательном растворе и показателями роста проростков.

Տարբեր հուշտուրաների ծիրեր ոչ միատեսակ կաշտույթում են ցուցաբերում ծանր մետաղների նաեղեպ: Պղինձը ավելի թունավոր է, քան մյուս ծանր մետաղները՝ ցինկը, մոլիբդենը, կապարը: Աննդարար լուծույթում ծանր մետաղների պարունակության և ծիրերի մեջ ցուցանիշների միջև հայտնաբերվել է նույնպես բացասական կառնկարգերակցություն:

It has been established that the shoots of different crops exhibit non-identical stability to heavy metals. Copper is much more toxic than other heavy metals such as zinc, molybdenum and lead. Negative correlative connection between the contents of heavy metals in the nutrient solution and the indices of shoots growth has been revealed.

Ключевые слова: тяжелые металлы, рост проростков, индекс устойчивости.

Вносимые в почву тяжелые металлы в основном поступают в организм человека по биологическим цепям почва—растение—человек, почва—растение—животное—человек, почва—атмосферный воздух—растение—человек и др. [3]. Поэтому при нормировании уровня вредных веществ в почве возникает необходимость изучения их влияния на экосистему в целом и ее отдельные компоненты. В условиях АрмССР нами были получены данные о влиянии тяжелых металлов на состав и свойства почвы, их ферментативную активность, питательный режим и на содержание этих элементов в некоторых сельскохозяйственных культурах. Разработаны градации степени загрязненности почв тяжелыми металлами по активности ферментов: инвертазы и фосфатазы [1, 2]. Однако для подбора индикаторного тест-растения и разработки ПДК тяжелых металлов в почве необходимо в экстремальных условиях изучить также их влияние на показатели роста проростков отдельных культур. Это позволит установить устойчивость отдельных культур к влия-

нию тяжелых металлов и пределы содержания данного элемента, при котором отмечается угнетающее воздействие или нормальный рост растений.

Материал и методика. Проростки перца, томата, салата и огурца выращивали на фильтровальной бумаге, пропитанной раствором CuSO_4 , ZnSO_4 , $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, $(\text{NH}_4)_2\text{Mo}_7\text{O}_{24}$ отдельно. В качестве контроля были использованы растворы $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2-\text{KCl}$. Полный питательный раствор не применяли, так как фосфаты могут сильно изменять токсичность металла для растений. Повторность каждого варианта 3-кратная. Продолжительность и технические условия проращивания семян каждой культуры установлены по ГОСТ 5055-56 [5]. Металлоустойчивость определяли методом корневого теста, предложенным Уилкинсом [7]. Количественный характеристикой является индекс устойчивости (I_t)—отношение прироста корня из среды, содержащей металл, к приросту корня на растворе того же состава без металла [6]. При использовании одного из методов готовили разные вытяжки из незагрязненной и загрязненной тяжелыми металлами коричневой лесной оптепешенной и пойменно-луговой почвы и в контролируемых условиях проращивали семена различных культур. Результаты подвергли математической обработке методом вариационной статистики [4]. Исследования проводились на кафедре экологии и охраны природы биологического факультета ЕГУ в течение 1985—1986 гг.

Результаты и обсуждение. Опыты показали, что медь, цинк, свинец и молибден как тяжелые металлы подавляют развитие растений томата, перца, салата и огурца (табл. 1). Однако в условиях конкрет-

Таблица 1. Действие тяжелых металлов на индекс устойчивости (I_t) различных культур

Культура	Тяжелый металл	Концентрация растворов тяжелых металлов, мг/л									
		0,5	1,0	2,0	4,0	6,0	8,0	10,0	15,0	20,0	0,02
Томат	Cu	0,86	0,70	0,61	0,27	0,35	0,34	0,21	0,19	0,18	0,14
	Zn	0,71	0,70	0,66	0,59	0,55	0,53	0,43	0,35	0,34	0,22
	Mo	0,72	0,78	0,68	0,54	0,42	0,60	0,58	0,52	0,49	0,41
	Pb	0,78	0,87	0,89	0,62	0,78	0,68	0,75	0,63	0,53	0,61
Перец	Cu	0,77	0,29	0,17	0,17	0,14	0,13	0,10	0,09	0,09	0,07
	Zn	1,16	0,92	1,00	0,86	0,85	0,81	0,54	0,41	0,42	0,55
	Mo	1,01	1,01	0,81	0,94	0,92	0,77	0,63	0,67	0,68	0,56
	Pb	0,89	0,81	0,74	0,86	0,75	0,75	0,61	0,61	0,60	0,58
Салат	Cu	0,88	0,68	0,62	0,57	0,12	0,41	0,40	0,31	0,27	0,23
	Zn	0,99	0,90	0,93	0,83	0,79	0,72	0,60	0,55	0,56	0,47
	Mo	1,05	1,02	1,01	0,91	0,86	0,92	0,89	0,78	0,70	0,59
	Pb	0,93	0,85	0,97	0,95	0,92	0,91	1,02	0,79	0,79	0,62
Огурец	Cu	0,64	0,57	0,50	0,37	0,34	0,28	0,29	0,22	0,20	0,16
	Zn	0,58	0,58	0,63	0,61	0,59	0,46	0,35	0,35	0,32	0,20
	Mo	0,51	0,52	0,60	0,63	0,56	0,54	0,62	0,60	0,53	0,57
	Pb	0,56	0,64	0,58	0,60	0,59	0,57	0,66	0,58	0,48	0,43

ного опыта проростки этих культур проявили неодинаковую устойчивость к определенной концентрации металла. Так, проростки перца и салата достаточно устойчивы к цинку, свинцу и молибдену: 0,5—8,0 мг/л этих металлов слабо ингибирует или даже стимулирует их рост ($I_t=0,72—1,16$). Дальнейшее увеличение концентрации этих элементов почти в линейной зависимости подавляет развитие перца и салата. Более чувствительным из изученных культур к действию тяжелых металлов

оказался огурец, длина корней которого под влиянием меди укорачивается по сравнению с контролем на 36,2—84,4 ($t=0,16-0,64$), цинка—на 42,2—79,9 ($t=0,20-0,58$), свинца—на 43,6—56,9 ($t=0,43-0,56$) и молибдена—на 37,5—48,5% ($t=0,51-0,63$). Однако не всегда обнаруживается закономерное снижение показателей роста проростков и индекса устойчивости под действием возрастающих доз (от 0,5 до 25,0 мг/л) тяжелых металлов. Так, при концентрации молибдена в среде 0,5 мг/л длина корней проростков огурца укорачивается на 48,5 ($t=0,51$), а при концентрации 15 мг/л—на 39,9% ($t=0,60$). Математическая обработка полученных данных показала, что между содержанием тяжелых металлов в питательной среде и индексом устойчивости проростков различных культур существует отрицательная достоверная коррелятивная связь ($r=r_{\text{тг}}=-0,58\pm 0,22-0,68=0,02$). Следовательно, для огурца, перца, салата и томата существует пропорциональная зависимость индекса устойчивости от концентрации меди, цинка, молибдена и свинца. Положительная, но недостоверная коррелятивная связь обнаружена только между содержанием молибдена в среде и индексом устойчивости проростков огурца ($r=0,01$). По сравнению с другими тяжелыми металлами медь оказывает более токсическое действие на развитие проростков. При концентрации 1 мг/л полностью угнетается развитие перца ($t=0,29$), 4 мг/л—томата ($t=0,27$) и огурца ($t=0,37$), 6 мг/л—салата ($t=0,42$). Отрицательная достоверная коррелятивная связь обнаружена также между содержанием тяжелых металлов в питательном растворе и другими показателями роста проростков—надземной частью и мокрым весом (табл. 2). Однако строгая корреляция наблюдается не всегда и в большинстве случаев зависит от вида растения, а также от формы и соединений металла. Коэффициент корреляции не дает представления о количественной зависимости между изменениями в двух рядах, т. е. о том, насколько укорачивается длина корней или надземной части проростков отдельных культур при увеличении концентрации данного металла на 1 мг. Эту задачу мы разрешили с помощью коэффициента регрессии b , который показывает функциональную зависимость между двумя показателями (табл. 3). Приведенные в таблице величины коэффициента регрессии показывают, что при увеличении в растворе концентрации тяжелых металлов на 1 мг показатели роста проростков количественно изменяются в различной степени. Под действием каждого мг меди длина надземной части огурца укорачивается на 0,79, подземной части—на 2,15 мм, а мокрый вес уменьшается на 212 мг. Имея величины коэффициента регрессии, теоретически можно определить те концентрации тяжелых металлов в питательном растворе или в почве, которые на развитие данных культур могут оказывать угнетающее действие.

Проростки указанных культур проявили неодинаковую устойчивость также к водным вытяжкам из почв, не загрязненных и загрязненных тяжелыми металлами. Содержание подвижной меди в загрязненных коричневых лесных остепненных почвах составляет $38,0\pm 3,7$, молибдена— $9,0\pm 1,4$, цинка— $26,6\pm 2,30$, свинца— $7,5\pm 0,88$ мг/кг, а в

Таблица 2. Корреляционная связь между содержанием тяжелых металлов и показателями роста проростков различных культур, n = 10

Показатели роста проростков	Медь		Молибден		Цинк		Свинец	
	$r \pm m_r$	t						
Огурец								
Надземная часть, мм	-0,90±0,06	15,0	+0,45±0,27	1,7	-0,10±0,30	0,3	0,88±0,08	11,5
Подземная часть, мм	-0,88±0,08	11,1	0,01±0,30	0,3	-0,95±0,04	31,7	-0,74±0,15	4,9
Мокрый вес, г	-0,90±0,06	15,0	-0,58±0,22	2,6	0,97±0,02	48,5	-0,97±0,02	48,5
Перец								
Надземная часть, мм	-0,97±0,03	31,7	0,72±0,16	4,5	0,37±0,28	1,3	-0,92±0,05	18,1
Подземная часть, мм	-0,58±0,22	2,6	0,87±0,08	10,8	0,85±0,09	9,4	-0,69±0,02	3,5
Мокрый вес, г	-0,65±0,19	3,4	-0,30±0,30	1,0	-0,47±0,24	1,9	-0,60±0,21	2,8
Салат								
Надземная часть, мм	-0,75±0,14	5,3	-0,97±0,02	48,5	-0,69±0,20	3,5	-0,83±0,10	8,3
Подземная часть, мм	-0,85±0,09	9,4	-0,84±0,09	9,3	-0,91±0,04	23,0	-0,80±0,12	6,6
Мокрый вес, г	-0,75±0,14	5,1	-0,68±0,18	3,8	-0,89±0,07	11,3	-0,57±0,22	2,6
Томат								
Надземная часть, мм	-0,91±0,06	15,0	-0,80±0,07	12,6	-0,68±0,18	3,8	-0,12±0,33	0,4
Подземная часть, мм	-0,82±0,08	10,2	-0,90±0,06	15,0	-0,98±0,02	49,0	-0,75±0,14	5,3
Мокрый вес, г	-0,91±0,06	15,0	-0,98±0,02	49,0	-0,95±0,03	31,7	-0,62±0,11	7,4

Таблица 3. Уменьшение показателей роста проростков различных культур при увеличении концентрации тяжелых металлов на 1 мг, л 10

Показатели роста проростков	Коэффициент регрессии b			
	медь	молибден	цинк	свинец
Огурец				
Надземная часть, мм	-0,791	-0,371	-0,050	-1,278
Подземная часть, мм	-2,153	0,014	-2,109	-0,753
Мокрый вес, г	-0,212	-0,090	-0,186	-0,224
Перец				
Надземная часть, мм	0,599	-0,149	0,076	-0,311
Подземная часть, мм	0,425	-0,455	0,743	-0,258
Мокрый вес, г	-0,083	-0,023	0,001	-0,011
Салат				
Надземная часть, мм	-0,544	-0,329	-0,155	0,122
Подземная часть, мм	0,392	0,295	0,406	-0,212
Мокрый вес, г	-0,028	-0,005	0,035	-0,004
Томат				
Надземная часть, мм	-0,636	-0,386	-1,250	0,030
Подземная часть, мм	-1,914	-0,914	1,490	-0,771
Мокрый вес, г	0,018	-0,024	-0,018	-0,014

пойменно-луговых почвах соответственно $50,9 \pm 7,70$; $11,7 \pm 1,40$; $40,4 \pm 5,60$; $6,0 - 0,32$ мг/кг. Под действием водных вытяжек из загрязненных почв длина корней салата укорачивается на $35,2 - 60,9$ ($t = 0,39 - 0,56$), томата — на $22,8 - 33,3$ ($t = 0,68 - 0,77$), перца — на $23,2 - 37,5$ ($t = 0,64 - 0,77$) и огурца — на $22,5 - 48,7\%$ ($t = 0,51 - 0,77$). Проростки устойчивы к водным вытяжкам из незагрязненных почв ($t = 0,83 - 0,99$), однако и здесь наблюдается уменьшение показателей роста на $0,8 - 18,3\%$, так как эти почвы формируются в зоне рудных месторождений и содержание тяжелых металлов в них почти 1,5 раза выше кларка.

Таким образом, медь, цинк, молибден, свинец и вытяжки из загрязненных почв подавляют развитие томата, салата, перца и огурца. В условиях конкретного опыта отдельные культуры были неодинаково устойчивы к определенной концентрации металла. Проростки перца и салата достаточно устойчивы к цинку, свинцу и молибдену. Медь оказывает более токсическое действие на развитие проростков. При концентрации меди 1 мг/л полностью угнетается развитие перца, 4 мг/л — томата и огурца, 6 мг/л — салата.

Полученные данные можно использовать при разработке ПДК указанных тяжелых металлов для почв и ростительных вод.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян К. С., Галстян А. III Почвоведение, 3, 1979.
2. Григорян К. В., Галстян А. III Почвоведение, 8, 1980.

3. Методические рекомендации по гигиеническому обоснованию ПДК химических веществ в почве. М., 1982.
4. Сидорок Дж. У. Статистические методы в применении к исследованиям в сельском хозяйстве и биологии. М., 1961.
5. Введыштейн В. Н. Руководство к практическим занятиям по овощеводству. М., 1958.
6. Jettell D. *Evolution*, 15, 1, 1961.
7. Wilkins D. S. *New Phytol.*, 90, 3, 1978.

Поступило 6.VII 1987 г.

МОДИФИКАЦИЯ МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИИ ПРИ ПРОВОДНИКОВОЙ АНЕСТЕЗИИ НА ИНТАКТНЫХ ЖИВОТНЫХ

Э. В. ВЛАСЕНКО, Л. К. ДУРГАРИЯ

Институт общей органической химии АН АрмССР, Ереван

Ключевые слова: проводниковая анестезия, интактные крысы, «тренажер»—барaban

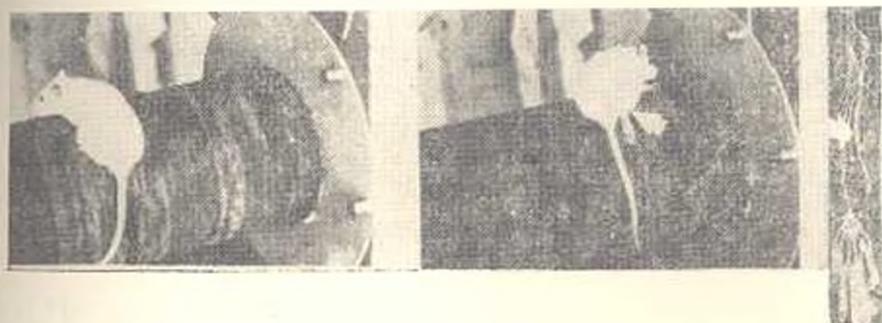
Практика обезболивания занимает особое место в хирургии. Важным фактором при проведении хирургического вмешательства является продолжительность местноанестезирующего действия.

В экспериментальной практике определения продолжительности местноанестезирующего действия используются различные модели. Одним из наиболее адекватных является метод, предложенный Адамсом и соавт. [3], согласно которому вещество вводится в бедренный канал интактной крысы в область прохождения седалищного нерва. В случае удачного попадания его на нерв нарушается функция фалангов пальцев и всей конечности. Длительность местноанестезирующего действия учитывается с момента развития полного блока и до возвращения к норме.

К недостаткам указанного способа следует отнести малую точность попадания вещества в область нерва, что влечет за собой излишний расход экспериментального материала (крысы), в связи с чем авторы ввели графу «повторяемость действия»: возможность травмы седалищного нерва инъекционной иглой; попадание вещества в мышцу, значительную вариабельность ответа, особенно при использовании слабых концентраций испытуемого раствора, вследствие его смешивания с кровью травмированных сосудов; недостаточную надежность при работе с группой животных.

С учетом вышесказанного нами предложена модификация метода. Исследуемое местноанестезирующее вещество в объеме 0,2 мл вводится в область прохождения дистальных ветвей малоберцового и большеберцового нервов задней конечности животного (рис. справа). Введение вещества с плантарной стороны в нижней трети голени легко контролируется костным основанием. После введения испытуемого раствора животное помещается на «тренажер»—барaban, представляющий собой деревянный цилиндр длиной 75 см, диаметром 15 см (рис., слева). Края цилиндра ограничены фанера толщиной 0,5 см и диаметром

40 см) для предупреждения соскакивания животных. Ось цилиндра укреплена на двух подставках (высотой около 40 см от поверхности стола) с подшипниками, обеспечивающими с помощью ременной передачи ручное или механическое вращение «тренажера» со скоростью 2 см/сек. Для лучшего сцепления конечностей животного с поверхностью «тренажера» последняя равномерно покрывается изоляционной лентой на матерчатой основе.



Продолжительность местноанестезирующего действия на нитактичных животных. Слева—движение крысы на «тренажере»—барabanе до введения препарата, справа—визуальное введение препарата. Стрелкой обозначено место инъекции испытуемого соединения

В основе учитываемой реакции лежит нарушение двигательной функции конечности крысы, вызываемое блокадой нервных стволов. Глубина анестезии оценивается по изменению двигательной и чувствительной функции конечности как (+) и (++) . За (+) принимается такое положение конечности после введения местноанестезирующего средства, при котором животное опирается при движении на пяточную кость. Фаланги пальцев сдвинуты вместе, при поднимании животного за хвост отсутствует симптом «веера» [2], при укалывании конечности чувствительность сохраняется. За (++) принимается положение ко-

Продолжительность местноанестезирующего действия при проводниковой анестезии

Соединения	Среднее эффективное время (ET ₅₀), мин		
	1%-ный раствор	3%-ный раствор	1%-ный раствор + адреналин (0,05%)
Новокаин	27 (24,3—29,9)	49 (37,7—43,2)	41,1 (39,3—42,9)
Лидокаин	42 (37,3—48,4)	70,5 (63,5—78,2)	64 (54,2—75,5)
Тримекаин	46 (41,8—50,6)	76 (62,7—93,5)	69 (65,9—72,7)

нечности с выпрямленным голеностопным суставом, животное, вынужденное двигаться по «тренажеру», волочит конечность, чувствительность отсутствует. Наблюдения можно вести одновременно за большой группой животных. Полученные данные обрабатывали статистически с

определением среднего эффективного времени [1]. В качестве примера в таблице приведены данные о продолжительности местноанестезирующего действия новокаина, лидокаина и тримекаина, соответствующие результатам их клинической апробации.

Таким образом, предлагаемая нами модификация для определения продолжительности местноанестезирующего действия при проводниковой анестезии имеет преимущества в отношении способа введения и регистрации, обеспечивает широкую наглядность при работе с большой группой животных, приводит к экономии животных и времени проведения эксперимента. Метод прост и доступен для применения в фармакологических лабораториях и в демонстрационных целях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М. Г. В кн.: Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. 148. Л., 1963.
2. Розин М. А. В кн.: Фармакология патологических процессов. 269, 1951.
3. Adams H. I. et al. Arch. int. Pharmacol., 224, 2: 275—282, 1976.

Поступило 15.VI.1987 г.

Биол. ж. Армении, т. 41, № 1, 64—67, 1988

УДК 577.15—577.3±591.39

АКТИВНОСТЬ ДЕГИДРОГЕНАЗ МОЗГА ЭМБРИОНА КУР ПРИ ИНКУБИРОВАНИИ ЯИЦ В УСЛОВИЯХ ПЕРЕМЕННЫХ ТЕМПЕРАТУР

А. А. СИМОНЯН, Р. А. СТЕПАНИАН, Р. А. СИМОНЯН, Г. Г. БАТИКЯН

Институт биохимии АН АрмССР, Ереван

Ключевые слова: яйца кур, гипоксмия, изоцитратдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа.

На необходимость создания условий для теплоотдачи инкубируемыми яйцами обращали внимание многие исследователи. В этих целях рекомендовалось общее снижение температуры во вторую половину инкубационного периода. На наш взгляд, целесообразнее поддерживать стабильную температуру с ежедневным периодическим охлаждением в определенные часы суток, способствующим лучшей теплоотдаче и более интенсивному газообмену в связи с изменением внутрияйцевого давления, что в свою очередь обуславливает высокую сохранность молодняка. Однако, если практический аспект влияния периодического умеренного охлаждения на организм развивающегося птенца в какой-то степени отработан, то биохимическая сторона вопроса не затронута вовсе. Можно предположить, что периодическое искусственное охлаждение эмбриона в первую очередь затрагивает процессы энергообмена, активирует реакции образования энергии из новых дополнительных источников в клетке. Ранее нами было показано, что в условиях колебательной температуры в яйцах происходит разобщение окислительного фосфорилирования с преобладанием свободного окисления и значительно повышается активность АТФазы [4].

В настоящем сообщении приводятся результаты изучения влияния кратковременного охлаждения яиц в период инкубации на активность

лактадегидрогеназы (ЛДГ) и изоцитратдегидрогеназы (ИЦДГ) мозга в разные периоды эмбрионального и раннего постэмбрионального развития кур.

Материал и методы. Работа проведена в лаборатории эмбриохимии Института Биологии АН АрмССР в 1985 г. Опыты проводили на 15-, 20-дневных эмбрионах и 3-дневных цыплятах. Яйца охлаждали с 10-го дня инкубации при 20° в течение 36 янч путем отключения системы обогрева и увлажнения инкубатора. Охлаждение повторяли трех-, четырех- и пятикратно в течение суток. Яйца контрольной группы инкубировали при стабильной температуре, как это предусмотрено в правилах по инкубации (температура 37,5°, относительная влажность 50—60%).

Методы выделения ферментного препарата и общей активности ЛДГ подробно описаны в нашей предыдущей работе [2]. Активность ИЦДГ определяли по методу Габбел и сопр. [3], количество митохондриального и цитоплазматического белка — по Лоурн и сопр. [7].

Результаты и обсуждение. Ткань мозга, как и большинство тканей животных, содержит две изоцитратдегидрогеназы, отличающиеся кофакторной специфичностью, конформационными и кинетическими характеристиками, особенностями локализации и функционирования в клетке. НАД-ИЦДГ рассматривается как «истинный компонент» цикла Кребса и локализуется исключительно в митохондриальной фракции, НАДФ-ИЦДГ обнаружена как в митохондриальной, так и цитоплазматической фракциях клеток [4, 6]. Основная функция цитоплазматической НАДФ-ИЦДГ состоит в генерировании НАДФН, необходимого для различных биосинтетических процессов. Участие митохондриальной НАДФ-ИЦДГ в энергетическом метаболизме, как полагают, опосредовано через НАДФ:НАД-трансдегидрогеназную реакцию (НАДФ:НАД-оксидоредуктаза) [8]. В нашей лаборатории ранее изучался характер течения этих реакций в ходе эмбрионального развития сельскохозяйственных птиц [1]. Выявлено превалирование активности НАДФ-ИЦДГ над НАД-зависимым ферментом в период эмбрионального развития кур.

Результаты настоящих исследований показали, что в норме активность НАДФ-ИЦДГ в митохондриальной фракции мозга в процессе эмбрионального развития заметных изменений не претерпевает (табл. 1).

Таблица 1. Влияние переменных температур на активность НАДФ-ИЦДГ в субцелочных образованиях мозга куриных эмбрионов и цыплят, ммоль НАДФН/мг белка/30 мин.

Вид развития	Источник фермента	Контроль	Трехкратное охлаждение	Прирост активности, %	Четырехкратное охлаждение	Прирост активности, %	Пятикратное охлаждение	Прирост активности, %
3-дневные эмбрионы	митохондрии	0,051*	0,058	13,7	0,062**	21,5	0,066**	17,6
	цитоплазма	0,037	0,038		0,038		0,043**	16,2
15-дневные эмбрионы	митохондрии	0,057	0,064	12,3	0,078**	36,8	0,069**	21,0
	цитоплазма	0,015	0,034		0,036		0,037	
3-дневные цыплята	митохондрии	0,019	0,026**	36,8	0,026**	36,8	0,027**	42,1
	цитоплазма	0,024	0,025		0,025		0,025	

** Статистически достоверные данные.

* Средние данные из пяти опытов.

В период раннего постэмбрионального развития по сравнению с предыдущим активностью фермента резко падает (в 2,7 раза). Цитоплазматический фермент подвергается аналогичным изменениям. При охлаждении яиц активность митохондриального фермента в эмбриональном периоде заметно возрастает (особенно при четырехкратном охлаждении), а цитоплазматический — почти не меняется, неключенные составляют 15-дневные эмбрионы, у которых при пятикратном охлаждении наблюдается некоторое повышение этого показателя.

Значительное активирование НАДФ-НДГ при охлаждении яиц отмечается в митохондриях 5-дневных цыплят (от 36,8 до 42,1% в зависимости от режима охлаждения яиц).

На основании полученных результатов можно предположить, что под влиянием переменной температуры окисление изолимонной кислоты в митохондриях задерживается, причем прирост α -кетоглутаревой кислоты увеличивается в зависимости от частоты охлаждения яиц. Этот процесс особенно усиливается в период интенсивного липогенеза, связанного с миелинизацией мозга. Образующийся при этом НАДФН может быть использован в разнообразных реакциях восстановительных биосинтезов. По-видимому, наблюдаемое повышение жизнеспособности цыплят при умеренном охлаждении яиц связано и со стимулированием этой реакции.

Таблица 2. Влияние переменных температур на активность ЛДГ в субклеточных образованиях мозга куриных эмбрионов и цыплят, мкмоль пиридиннуклеотида/мг белка/мин

Дли- развития	Источник фермента	Концен- тры	Всполь	Трехкрат- ное охлаж- дение	При ост. активно- сти, %	Центра- льное охлажде- ние	Прирост активности, %
15-дневные эмбрионы	цитоплазма	НАД	0,36	0,81*	44,6	0,71*	36,8
		НАДФ	0,69	0,85*	27,5	0,76	10,1
	митохонд- рии	НАД	0,41	0,54*	31,7	0,51*	24,4
		НАДФ	0,48	0,68*	41,6	0,61*	27,0
20-дневные эмбрионы	цитоплазма	НАД	0,69	1,15*	19,2	1,17*	31,4
		НАДФ	1,18	1,30	10,2	1,38	16,9
	митохонд- рии	НАД	0,91	0,75*	23,0	0,68	11,5
		НАДФ	0,70	0,89*	27,1	0,85*	21,4
5-дневные цыплята	цитоплазма	НАД	0,67	0,87*	30,0	0,80	14,3
		НАДФ	1,00	1,27*	27,0	1,05	6,0
	митохонд- рии	НАД	0,73	0,63	18,8	0,60	13,2
		НАДФ	0,54	0,68*	26,0	0,68*	26,0

* Статистически достоверные данные.

В табл. 2 приведены результаты изучения активности ЛДГ под влиянием переменной температуры инкубирования яиц в разные периоды развития птенка. В контрольных опытах и цитоплазме и митохондриях активность НАД- и НАДФ-ЛДГ в ходе эмбрионального развития птенца заметно увеличивается. У 5-дневных цыплят образование лактата и пирувата несколько подавляется по сравнению с периодом выклева.

Под влиянием трехкратного охлаждения яиц в разные периоды индивидуального развития кур прирост активности НАД-ЛДГ в цитоплазме достигает от 29,2 до 44,6% по сравнению с контролем. В меньшей степени, но также повышается активность НАДН-ЛДГ. Аналогичная картина активирования двух форм ЛДГ отмечается и при четырехкратном охлаждении яиц. Однако в условиях нашего опыта в митохондриальной фракции наблюдается обратная картина активирования фермента: прирост активности НАДН-ЛДГ намного превалирует над НАД-ЛДГ.

Таким образом, под влиянием низких температур инкубирования яиц происходит заметное активирование двух форм ЛДГ. Однако этот процесс не равнозначен для митохондриального и цитоплазматического фермента. Холодовой фактор в цитоплазме больше ускоряет реакции образования пирувата, чем лактата, стимулируя этим путем процессы аэробного окисления и компенсируя недостаток теплоотдачи. Имеются данные о том, что при адаптации теплокровных животных к многократным переохлаждениям обмен углеводов в ткани головного мозга направлен на образование фосфорилированных форм глюкозы, которые вовлекаются в метаболизм по основным и шунтовым путям. Происходит качественная и количественная перестройка во взаимоотношениях этих метаболических путей. При этом интенсивность протекания окислительных процессов в клетке во многом зависит от состояния ферментов цикла трикарбоновых кислот. В окислительных процессах ткани мозга при адаптации теплокровных животных к холоду отводится надлежащее место сукцинат- и изоцитратдегидрогеназам. В наших экспериментах активирование митохондриального НАДФ-НДГ головного мозга свидетельствует о стимулировании реакций цикла трикарбоновых кислот в мозге птенца при кратковременном охлаждении инкубируемых яиц. Одновременно в митохондриях заметно увеличивается количество поглощенного кислорода [4]. В условиях пониженных температур в мозге может происходить также интенсивное окисление неэтерифицированных жирных кислот, являющихся источником энергии. С другой стороны, увеличение дыхания мозга охлажденных птенцов может быть связано с усилением окисления дикарбоновых кислот. Отмеченные сдвиги являются важными компенсаторными процессами, обеспечивающими последующий выход цыпленка из состояния гипотермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арутюнян Л. А., Симосян А. А., Симосян Р. А. Пейрохимия, 2, 4, 417, 1983.
2. Батикян Г. Г., Симосян А. А. Биолог. ж. Армении, 34, 8, 807, 1981.
3. Ефенко И. Д., Вольский Г. Г. В кн.: Методы биохимических исследований, 212, 11., 1982.
4. Симосян А. А., Степанян Р. А., Месропян Е. Б. Биолог. ж. Армении, 10, 5, 387, 1987.
5. Cartier M., Pantaloni D. Eur. J. Biochem., 37, 2, 311, 1973.
6. Fatima H. R., Datziel K. Biochim. Biophys. Acta, 631, 1, 11, 1980.
7. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. Biol. Chem., 193, 265, 1951.
8. Stein A. M., Stein J. H., Kirkman S. K. Biochemistry, 6, 3, 1970, 1967.

Поступило 8.IV 1988 г.

ПРИМЕНЕНИЕ АМИЛОРИЗИНА П20х В КАЧЕСТВЕ КОМПОНЕНТА КОМПЛЕКСНЫХ ХЛЕБОПЕКАРНЫХ УЛУЧШИТЕЛЕЙ

А. И. БЫСТРОВА, Л. И. ГУСЕВА, Н. Н. МАСЛЕНКОВА,
М. М. АМИРХАНИЯ, О. М. АМИРХАНИЯ

ВНИИ хлебопекарной промышленности, Москва
Армянский филиал ПРГА-РЕАПРОМ, Ереван

Ключевые слова: хлебопечение, улучшители комплексные, амилоризин П20х.

Эффективным средством регулирования технологического процесса в хлебопекарной промышленности, улучшения качества хлеба и prolongирования срока сохранения его свежести при переработке муки с различными хлебопекарными свойствами является применение улучшающих добавок [4]. При этом наиболее рационально использование улучшителей разного принципа действия, что позволяет одновременно воздействовать на основные компоненты муки и дополнительного сырья, повысить эффективность каждого компонента за счет синергизма их действия и тем самым снизить расход улучшителей, упростить способы их внесения в процессе тестоприготовления.

В хлебопекарной промышленности зарубежных стран широко применяются комплексные улучшители в виде паст, порошков, таблеток, включающих ферментные препараты, поверхностно-активные вещества, окислители, минеральные соли и другие компоненты.

В нашей стране разработке комплексных улучшителей также уделяется серьезное внимание [2, 5]. Во ВНИИ хлебопекарной промышленности предложены для внедрения порошкообразные комплексные улучшители хлеба (УКХ), содержащие ферментный препарат амилоризин П20х, бромат калия, аскорбиновую кислоту, фосфорнокислые и аммонийные соли [6].

Введение в состав УКХ аскорбиновой кислоты и бромата калия обусловлено их окислительными свойствами в тесте. Фосфорнокислые и аммонийные соли являются дополнительными источниками фосфора и аммония для жизнедеятельности дрожжей. Ионы аммония влияют также на реологические свойства теста — повышают устойчивость теста к растяжению и увеличивают время его образования. Полифосфаты и смеси фосфатов выполняют в тесте роль эмульгаторов, разрыхлителей, стабилизаторов и активаторов ферментных систем муки, дрожжей и ферментного препарата, повышают водонепроницаемую способность муки и формоустойчивость изделий, их способность к сохранению свежести [6, 8].

Существенную роль играют ферментные препараты, главным образом α -амилазы и протеазы, влияющие на биохимические и микробиологические процессы, определяющие газообразующую способность и реологические свойства теста. В присутствии амилolyтических препаратов в тесте образуются сахара, интенсифицируется процесс брожения, происходит накопление вкусо- и ароматических веществ.

В данной работе приводятся результаты изучения возможности использования в составе УКХ амилоризина П20х.

Амилоризин П20Х выделен из технического ферментного препарата амилоризина П10х. Для этого водную суспензию амилоризина П10х при pH 7,0 и температуре 30—35° подвергают экстракции в течение двух часов. Осадок отделяют центрифугированием. Супернатант подвергают фракционному осаждению спиртами. Осадок, образующийся при 50—75%-ном насыщении спиртом, выделяют центрифугированием при 4170 об/мин, замораживают и подвергают лиофильной сушке. Сухой препарат амилоризина П20х подвергают дроблению, просеивают и используют в хлебопечении [1]. Препарат имеет амилитическую активность, равную 4400 ед/г, протеолитическую—60 ед/г и осаживающую—14600 ед/г.

На основе препарата были изготовлены экспериментальные образцы шести видов комплексных смесей с оптимальным соотношением компонентов: 1. амилоризин П20х, аскорбиновая кислота (1:5); 2. амилоризин П20х, аскорбиновая кислота, аммоний сернистый (1:5:2); 3. амилоризин П20х, триполифосфат натрия (1:10); 4. амилоризин П20х, триполифосфат натрия, аммоний сернистый (1:10:2); 5. амилоризин П20х, бромат калия (1:0,25); 6. амилоризин П20х, бромат калия, аммоний сернистый (1:0,25:2).

В лабораторных условиях с УКХ выпекали пшеничный хлеб из муки первого сорта с нормальными хлебопекарными свойствами безопарным способом. Амилоризин вносили в количестве 4,5 ед АС. УКХ—из расчета 2,25 ед АС на 100 г муки при замесе теста. При оценке хлеба определяли удельный объем, кислотность и формоустойчивость изделий, структурно-механические свойства мякиша (пористость, общую пластичную и упругую деформацию сжатия на пенетрометре AP-4), в соответствии с действующими ГОСТами и методиками [7].

В табл. 1 приведены результаты оценки качества образцов хлеба, приготовленных без УКХ (контроль), с амилоризином П20х (контроль 2) и с УКХ (опыт).

Таблица 1. Влияние УКХ на физико-химические показатели пшеничного хлеба

Показатели	Контроль		Опыт с УКХ					
	1	2	1	2	3	4	5	6
Удельный объем, см ³ /г	3.40	3.60	3.88	3.84	3.96	3.90	4.00	3.96
Пористость, %	76	80	82	82	83	84	85	85
Формоустойчивость	0.42	0.38	0.40	0.40	0.41	0.40	0.44	0.44
Кислотность, град.	1.8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Сжимаемость мякиша на пенетрометре, ед. прибора								
ΔH сж.	50	65	75	72	77	75	80	78
ΔH упр.	30	27	40	42	42	39	45	48
ΔH пл.	20	32	35	30	35	36	35	30

Установлено, что внесение амилоризина П20Х в полной дозе по сравнению с применением его в составе комплексных улучшителей менее эффективно. Присутствие в УКХ аскорбиновой кислоты, и особенно бромата калия, способствует повышению формоустойчивости изделий, увеличению их удельного объема, улучшению структурно-механических свойств мякиша—пористости и сжимаемости на пенетрометре. Аналогичные данные получены при использовании УКХ, содержащих триполифосфат натрия. Введение в комплексные смеси третьего компонента—аммония сернистого—способствует ускорению созревания

теста, осветлению мякниша, улучшению вкусовых и ароматических свойств хлеба.

Исследовалось также влияние УКХ на основе амилоризина П20х, содержащих бромат калия, бромат калия и аммоний сернистый, триполифосфат натрия, триполифосфат натрия и аммоний сернистый, на накопление сбраживаемых углеводов в пшеничном тесте.

Моно- и дисахариды определяли методом газожидкостной хроматографии в виде триметилсилильных производных [3]. Для этой цели готовили бездрожжевое тесто влажностью 44,5% из 100 г пшеничной муки первого сорта с нормальными хлебопекарными свойствами. При замесе теста в образцы вносили УКХ из расчета 2,25 ед. АС на 100 г муки, контрольные образцы готовили без улучшителей (контроль 1) и с амилоризином П20х (1,5 ед. АС/100 г муки). Содержание сахаров определяли через 3 ч после начала термостатирования теста при $30 \pm 2^\circ$.

Результаты анализов приведены в табл. 2.

Таблица 2. Влияние УКХ на накопление моно- и дисахаридов в пшеничном тесте

Сахара	Содержание сахаров, % на сухую массу					
	контроль			опыт с УКХ		
Арабиноза	0,024	0,025	0,025	0,020	0,020	0,020
Ксилоза	0,024	0,025	0,020	0,002	0,020	0,020
Фруктоза	0,218	0,529	0,473	0,500	0,216	0,304
Глюкоза	0,653	1,490	1,019	1,002	0,755	0,799
Сахароза	0,179	0,326	0,200	0,200	0,167	0,214
Мальтоза	2,930	4,607	3,888	3,900	3,560	3,572
Сумма	4,028	7,002	5,620	5,652	4,747	4,929

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование УКХ, предусматривающее снижение дозы препарата в 2 раза, по сравнению с контролем 2 (внесение препарата в полной дозе), приводит к снижению содержания сбраживаемых сахаров в тесте—глюкозы, фруктозы и мальтозы. Суммарное их количество уменьшается по сравнению с контролем 2 на 1,48–2,25% и увеличивается по сравнению с контролем 1 на 0,9–1,6%. Наиболее низкое накопление сахаров отмечается в вариантах с УКХ, содержащих бромат калия. Между тем, несмотря на менее интенсивное образование сбраживаемых сахаров, качество хлеба, приготовленного с УКХ, лучше, чем при использовании амилоризина в полной дозе. Это свидетельствует о существенном влиянии минеральных компонентов комплексных смесей на структурно-механические свойства теста и качество хлеба.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали целесообразность использования в хлебопекарном производстве амилоризина П20х в составе комплексных улучшителей, содержащих дополнительно аммоний сернистый, триполифосфат натрия и окислитель (бромат калия или аскорбиновую кислоту). Применение комплексных улучшителей позволяет снизить расход препарата в 2 раза без изменения технологического эффекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амирханян М. М., Еланян М. Ф., Амирханян О. М. и др. Авторское свидетельство СССР. № 1265216. 1986.
2. Горячева А. Ф., Кузьминский Р. В. Сохранение свежести хлеба. М., 1983.
3. Красьянская Т. Б., Махеев Д. М., Линке О. Э. Сб.: Новые сорбенты для хроматографии. 58—62, М., 1974.
4. Кузьминский Р. В., Шкваркина Т. И., Понадич Н. А. и др. Комплексное применение улучшителей качества хлеба. М., 1981.
5. Кузьминский Р. В., Шкваркина Т. И., Алатова Г. А. Хлебопекарня и макаронная промышленность. 1, 26—29. 1981.
6. Поландова Р. Д., Шкваркина Т. И., Быстрова А. И. и др. Применение комплексных хлебопекарных улучшителей. М., 1986.
7. Чижова К. И., Шкваркина Т. И. и др. Технологический контроль хлебопекарного производства. М., 1978.
8. Kim Z. H., Kim S. K. *Cereal Chem.*, 61, 2, 91—94, 1984.

Получено 1.IX 1987 г.

Биол. ж. Армения, т. 41, № 1, 71—73, 1988

УДК 591.133.1:591.87

К ГИСТОХИМИИ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ БИОПОЛИМЕРОВ СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА ОБЛУЧЕННЫХ КУРИНЫХ ЭМБРИОНОВ

Э. А. СЛАКОВА, Д. С. САРКИСЯН

Институт физиологии АН Армянской ССР, Ереван

Ключевые слова: облученный куриный эмбрион, эпителиоциты, кислые и нейтральные углеводы.

Применение определенных доз радиации наряду со стимулирующим действием на рост и массу цыплят в первые четыре месяца постнатального периода вызывает некоторое снижение иммунитета на инфекционные заболевания [2].

Метод гистохимического анализа веществ, являющихся сектором микроструктур железистого и мускульного желудков, дает возможность судить об организации защитного барьера желудка эмбрионов [7].

Железистый желудок птицы характеризуется наличием гетерогенного защитного барьера, отличающегося многообразием углеводного состава: нейтральный углеводный компонент, сульфо- и синалосахариды [1].

В настоящем исследовании приводятся результаты гистохимического определения углеводного состава эпителиальных структур слизистой оболочки пищевода с зобом, железистого и мускульного отделов желудка, печени и гребешков облученных эмбрионов кур.

Материал и методика. Объектом исследования служили яйца кур породы белая леггорн, однократно перед инкубацией облученные рентгеновыми лучами в дозе 0,25 и 0,75 Гр (25 и 75 р). Технические условия: аппарат РУМ-17 (фильтр 0,5 мм Са—1,0 мм Аи, мощность дозы 16 р/мин). Опыты проводили на эмбрионах 6-, 9-, 11-, 17-

и 20-дневного возраста по 9 на каждый случай. Аналогично исследовали облученные зародыши (контроль). Для гистохимического обнаружения углеводов в срезах применяли комплекс методов, включающий ШИК-реакцию по методу Шабдана (выявляет нейтральные углеводы: гликоген, нейтральные мукоиды, гликопротеиды) [5], окраску альциановым синим при pH 1,0 (выявляет кислые мукоидные вещества с сульфатными и сульфоновыми группами) [8] и pH 2,7 (выявляет мукоидные вещества, содержащие гиалуроновую кислоту, сиаломуцины, слабосульфатированные группы) [10]; основным кармачевым при pH 1,0 (выявляет сахар) [9], раствором Амур А (0,04%) при pH 4,5 в фосфат-цитратном буфере (выявляет кислые мукополисахариды в качестве хромотропов). Контрольные срезы обрабатывали диастазой [4], проводили мягкий кислотный гидролиз [9].

Результаты и обсуждение. Гистохимическое исследование углеводов содержащих биополимер в покровных и секреторных клеток пищевода с эрозией, мышечного и железистого отделов желудка показало, что секрет покровных эпителиоцитов железистого желудка кур содержит нейтральный углеводный компонент, сульфо- и сиалосахариды с преобладанием нейтрального углеводного компонента. В секрете же сложных трубчатых желез (окситопептических клеток) содержание нейтральных углеводов несколько меньше, преобладает белок [1]. Сопоставление гистохимических свойства секрета покровных эпителиоцитов и секрета окситопептических клеток сложных желез преджелудка у эмбрионов облученных и контрольных групп выявило снижение содержания нейтральных углеводов в опытных группах (рис. 1 а, б, в, г).

Содержание нейтральных углеводов в эпителиоцитах мускульного желудка у эмбрионов, полученных из облученных яиц, более низкое по сравнению с контролем. Эта разница сохраняется почти в течение всего периода эмбриогенеза. Лишь в период вылупления (20-й день инкубации) она уменьшается.

В печени контрольных эмбрионов содержание нейтральных углеводов высокое, в том числе и в период вылупления (рис. 1 д, е).

Секрет покровных эпителиоцитов, париетально-клеточных (окситопептических) клеток железистого желудка, внутри- и внеклеточный секрет мускульного желудка содержат также кислые углеводы или мукополисахариды. Но их содержание в секрете ниже такового углеводов.

Полученные данные показали, что мукоидные вещества в виде сульфо- и сиалосахаридов в большом количестве присутствуют у эмбрионов контрольной группы (рис. 2 а, б).

Если содержание нейтрального углеводного компонента у облученных зародышей выше зародышевом в начале предлидного периода, то количество мукополисахаридов в течение всего эмбриогенеза у них меньше.

Гистохимический анализ, выявивший наличие мукоидных веществ, имеющих в своем составе гиалуроновую кислоту, также свидетельствует об уменьшении ее содержания в опытной группе (рис. 2 в, г).

Особое внимание в наших исследованиях было уделено изучению гребешков, поскольку известно, что гиалуроновая кислота в значительном количестве присутствует в гребешках птиц [4]. Барьерные функции основного межклеточного вещества в значительной мере опреде-



Рис. 1. Распределение небраунного углеродного компонента: а в секрете слизистой эпителиальной железистой желудка контроль, ШИК-реакция, 17 дн., об. 40, ок. 10; б в секрете покровных эпителиев желудка, опыт, 75 р. ШИК-реакция, 17 дн., об. 40, ок. 10; в в оксипептических клетках сложных желез железистого желудка, контроль, ШИК-реакция, 17 дн., об. 90, ок. 10; г в оксипептических клетках сложных желез железистого желудка, опыт, 75 р. ШИК-реакция, 17 дн., об. 90, ок. 10; д в печени, контроль, ШИК-реакция, 20 дн., об. 60, ок. 10; е в печени, опыт, 75 р. ШИК-реакция, 20 дн., об. 90, ок. 10.

К ст. Саковой Л. А., Саркисян Д. С.



Рис. 2. Распределение кислых мукополисахаридов: а) в секрете покровных эпителиальных и грубчатых желез мускулового желудка, контроль, АВ рН 1,0, 20 мк, об. 40 к. 10; б) в секрете покровных эпителиальных и грубчатых желез мускулового желудка, опыт, 1,5 р, АВ рН 1,0, 20 мк, об. 40, к. 10; в) эпителиальные и секрет эзофагеальных желез пищевода, контроль, Аз А рН 1,5, 20 да, об. 90 к. 10; г) эпителиальные и секрет эзофагеальных желез пищевода, опыт, 75 р, Аз А рН 1,5, 20 да, об. 90, к. 10.

ляются содержанием в нем гиалуроновой кислоты, и ее физико-химическим состоянием. В связи с этим становится понятным интерес к содержанию ее в опытных и контрольных зародышах.

Как показали опыты, содержание кислых мукополисахаридов, в том числе и гиалуроновой кислоты, в гребешках зародышей на 9-й день эмбриогенеза выше у эмбрионов облученной группы (рис. 2 *d, e*). Однако начиная с 14-го дня развития степень метакромазии выше в контроле. Эта разница сохраняется и в период вылупления. Если содержание гликозаминогликанов у контрольных эмбрионов принять за норму, то можно считать, что у облученных эмбрионов это проявляет тенденцию к снижению.

Ранее нами было показано, что сравнительно небольшие дозы (75 р) активизируют рост и развитие эмбриона на разных стадиях. Эти данные подтверждают несколько повышенное содержание нейтрального углеводного компонента, сульфо- и сиалосахаридов в зародышевом и в начале предцелинного периода. На следующих стадиях развития содержание углеводов в пищеводе, железистом и мышечном желудках, печени и гребешках у эмбрионов, полученных из облученных яиц, снижается. На основании данных [1], свидетельствующих о том, что эпителиальная выстилка железистого и мышечного желудков птицы реализует свою защитную функцию секретией углеводсодержащих биополимеров, можно предположить некоторое нарушение, ослабление защитной функции желудочного тракта у облученных эмбрионов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырь Л. Я. Автореф. канд. дисс. М., 1983.
2. Карапетян С. А., Сякча А. Действие ионизирующей радиации на эмбриогенез и гистогенез некоторых органов эмбриональной птицы. Ереван, 1980.
3. Пирс Э. Гистохимия теоретическая и прикладная. М., 1962.
4. Стейси М., Баркер С. Углеводы живых тканей. 76—106, М., 1963.
5. Шабдан А. Л. Рациональные методы гистохимического обнаружения гликотена и ее теоретическое обоснование. Сер. Б. 6, 745—760, 1947.
6. Шубич М. Г. Бюлл. экстер. биол. и мед., 51, 2, 116—119, 1961.
7. Шубич М. Г., Медильная Г. М., Лудецкий В. Н., Богатырь Л. Я. Архив анат., гист., эмбриол., 24, 2, 59—65, 1978.
8. Lev. R., Spicer S. J. Histochem. Cytochem. 12, 4, 309, 1969.
9. Lippa H. Aves. Acta Histochem. 13, 233—300, 1962.
10. Moury R. J. Histochem. Cytochem. 4, 5, 407, 1956.

Поступило 1 VI 1987 г.

Биолог. ж. Армения, т. 41, № 1, 74—79, 1988

УДК 573.22

СТРУКТУРНО-ИНФОРМАЦИОННАЯ ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПРОЦЕССОВ САЛЬТАЦИИ, КАТАСТРОФ И НАУЧНЫХ РЕВОЛЮЦИЙ В ПРИРОДЕ, ЭКОНОМИКЕ И НАУКЕ

Б. К. МЕЛՈՒԿ-ՊԱՒՆԱԶԱՐՈՎ

Армянский филиал Всесоюзного научно-исследовательского института проблем организации и управления ГНТ

Рассматривается механизм сальтационных процессов в эволюции самоорганизующихся систем с точки зрения кибернетики и предлагается общая структурно-информационная модель его интерпретации.

Ֆիզիոնոմիկայի հայերենակերպ ընթացիկում է սալտացիոն պրոցեսների մեխանիզմը և ինքնակազմակերպվող համակարգերի էվոլյուցիայում և առաջարկվում է նրա ընդհանրանախնային կոնստրուկտիվային ինֆորմացիոն մոդելը:

The mechanism of saltation processes in self-organizing systems evolution from cybernetic point of view is considered and a general structure-informational model of its interpretation is proposed.

Ключевые слова: теория катастроф, сальтация, иерархия

Американские биологи Н. Эддредж и С. Гоулд утверждают, что лишь в течение 5—10 млн. лет биологические виды практически неизменны, а затем происходит подобие скачкообразного изменения, катастрофы, революции, сальтационного видообразования. Академик Л. П. Татарников приводит эти сведения, констатируя ряд достижений современной карносистематики, молекулярной биологии, биологии развития, палеонтологии, которые противоречат положениям канонического дарвинизма [8]. Вместе с тем Л. П. Татарников относится с явным скептицизмом к отрицанию прогресса в эволюции, к доказательствам отсутствия адаптации в процессе естественного отбора и к представлению о происхождении новых видов лишь в результате случайных процессов. Но от фактов и сальтационистских взглядов действительно нельзя отмахнуться, ведь они пропагандируются и публикуются, в том числе и в нашей печати [8]. Исходя из этого, попробуем расширить область нашего анализа: проблема развития некоторым образом организованных систем и процессов [4].

Весьма аргументированно отрицает эволюционный процесс развития науки американский ученый Т. Кун, который доказывает существование сальтаций, катастроф, революционных процессов при рожде-

ых научных парадигм—систем концепций, в корне меняющие представления и взгляды об окружающей нас действительности. Надо сказать, что Куин дал глубокий материалистический анализ, подобных скалтиациям, в науковедении, и его работы получили мировое признание [2].

на общественных формаций в результате роста производительности—это тоже теория революций, которой Маркс подвел научный итог под историю развития общества [3]. Существует и математическая теория катастроф, которая занимает прочные позиции в современной науке и доказана аналитически [1]. Сейчас теория катастрофы вошла в арсенал аппарата математического анализа различных скалтиационных явлений в физике, механике, геологии и в других областях наук о неорганическом мире. Такая идентичность явления материального мира свидетельствуют об очевидном существовании определенных общих закономерностей описанных выше, и мы сделаем попытку проанализировать их с точки зрения синергетики.

Синергизм скалтиационных явлений, по нашему мнению, заключается в том, что любая конкретная развивающаяся система в силу наложенных объективных ограничений, налагаемых на весь процесс эволюции или на отдельные компоненты этого процесса, при сложившейся структуре связей, отношений имеет тенденцию к торможению своего развития при достижении так называемого «потолка роста насыщения» [5]. Подобные тенденции наблюдаются при размножении видов биологического мира в определенных пространственных условиях; при росте растений, животных; в процессе загрузки предприятий, машин, агрегатов; в возможностях анализа сложившимися теоретическими концепциями новых закономерностей или техники; в отдельных явлениях физики, геологии, астрофизики и т. д. Обычно подобные процессы развиваются по логистическим степенным кривым, что обосновано широким кругом исследований в различных областях науки [5].

Эти процессы можно интерпретировать в структурно-информационном плане следующим образом. Большинство биологических и органических структур, отдельные структуры неорганического мира имеют объективно взаимодействующих уровней, сформировавшихся в процессе эволюции рассматриваемой системы. Каждый новый уровень развивается в процессе развития данной системы, отражая или выполняя некоторые более сложные функции по сравнению с прежними. Из одноклеточных формировались многоклеточные, создавались органы в отдельных организмах. Община в процессе развития перешла к образованию государства, мануфактура—к отрасли промышленности, атом—к сложной молекуле гена и т. д.

Каждый верхний уровень объективно равноправен по отношению к нижним уровням, хотя он формируется для обеспечения устойчивого функционирования нижних. Но верхний уровень несет более общие функции в системе, он и формируется, усложняя данную систему, с повышением адаптации, устойчивости и совершенствования дру-

гих объективно обусловленных для данной системы, приобретенных в процессе эволюции свойств.

Формирование подобных новых объектов, органов, элементов нового уровня над нижними может произойти лишь скачкообразно, так как это ранее несвойственное системе качество. Оно ведет к появлению новых связей этого уровня с нижними и к последующей обязательной перестройке структуры и функций уровня, претворяющегося к образовываемому. Так формируется структура более высокого (по рангам) порядка. Отражением новых структурных связей является комплекс новых функций данной системы. Вполне возможно, что такие процессы, более вероятны в периоды высокой флуктуации природных явлений т. е. высокой радиации, солнечной активности и т. д. Конечно, процесс этот проходит во времени, подуровни верхнего уровня не сразу лишаются тех функций, которые они имели при прежней структуре, но в процессе дальнейшего нормального развития новая система структурно и информационно должна быть значительно богаче прежней.

При подобном механизме усложнения, развития более высоко организованной системы явление скачка объясняется достаточно просто как для биологических, так и для любых других систем. В процессе любой эволюции в рассматриваемых системах увеличиваются различного вида компоненты (клетки, органы, число людей, организаций, идей, знаний и т. д.), что, естественно, ведет к умножению числа связей между ними. Если рассматривается многоуровневая система, то «нагрузка» этих отношений, связей возрастает на ее высшем уровне (рис. 1А), который координирует деятельность всей системы. Естественно, что высший уровень не может принимать на себя этот бесконечный поток увеличивающегося числа отношений. Наступает период, когда он не справляется с «управляемой» возросшей нагрузкой. Этот период принято называть кризисным, нестационарным процессом, неустойчивым состоянием системы.

Кризисный процесс можно достаточно просто рассмотреть на примере развития науки. В процессе эволюции различных наук, с накоплением знаний старая парадигма, т. е. прежнее научное мировоззрение, начинает испытывать затруднения в объяснении новых фактов, идей, гипотез. Увеличивающийся поток новых знаний развенчивает догматизм старой парадигмы [2]. Требуется научное, логическое объяснение вновь познанным фактам и явлениям. Такое состояние в науке обычно называют кризисным. Так было в 70-е годы XVIII века в период развития химической науки [2, с. 100], при возникшей объективной необходимости появления теории относительности Эйнштейна в физике [2, с. 104] и т. д. В организационных системах кризисные процессы проявляются через смену старых производственных отношений новыми.

В биологических системах явления кризисности, нестационарности можно наблюдать при замене пар нуклеотидов нормальной клетки бактерии и переходе ее в состояние лоп-мутации [9]. Создание специальных условий выживаемости этих клеток приводит к тому, что они испытывают на себе палеотропное влияние таких мутаций и по многим

признакам отличаются от обычной клетки [10], т. е. имеют явную тенденцию к скалтации. Надо сказать, что закономерность мутации объективно способствует явлению скалтации в организмах.

Проведенный нами анализ, по нашему мнению, может дать некоторое объяснение рассмотренным выше процессам. Они наглядно прослеживаются на представленной модели (рис. 1 А). Здесь приведена трех-

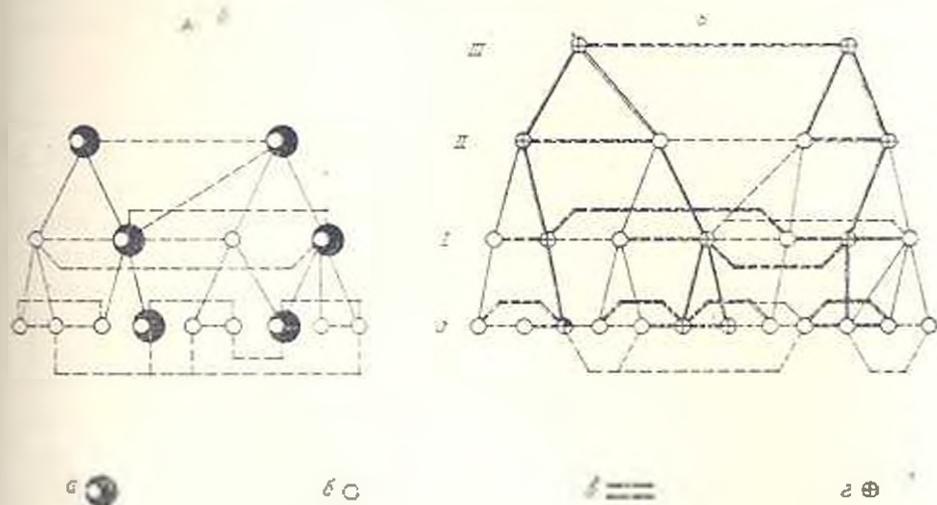


Рис. 1. Модель преобразования нестационарной трехуровневой системы «А» в устойчивую четырехуровневую «Б»: а) область неуправляемой информации; б) объект, где информация управляема; и) новые связи, образованные после скалтации; г) новые образованные компоненты, объекты. 0, I, и II—существующие уровни управления, III—образованный скалтации новый уровень управления.

уровневая иерархическая система, в которой в результате увеличения количества компонентов, связей, функций объем обрабатываемой информации на верхних уровнях и в ряде компонентов нижних уровней объективно превышает возможности этих компонентов управлять столь большим объемом данных. Этот избыток информации (связей, отношений), естественно, не обрабатывается (не управляется), что означает ухудшение качества работы системы, торможение ее дальнейшего развития и другие кризисные явления.

Преодоление кризисности, неустойчивого состояния системы достигается формированием нового, высшего, хотя и объективно равноправного, уровня в ней (рис. 1 Б), с обеспечением условий, когда количество управляемой каждым компонентом системы информации меньше, чем их возможности управления ею. Последнее позволяет системе не только обеспечивать управление этой информацией, но и приобретать новую информацию, т. е. развиваться и качественно выполнять свои функции. Подобная интерпретация процесса скалтации вполне естественна и не противоречит основным положениям канонического дарвинизма в периоды «нормальной» эволюции организмов, что отражено в приведенной модели (рис. 2).

При анализе многих других процессов развития в науке и технике, где они развиваются параллельно, накладываясь друг на друга, без скалтий, мы видим почти аналогичную экспоненту, но без выраженных катастроф (рис. 3).

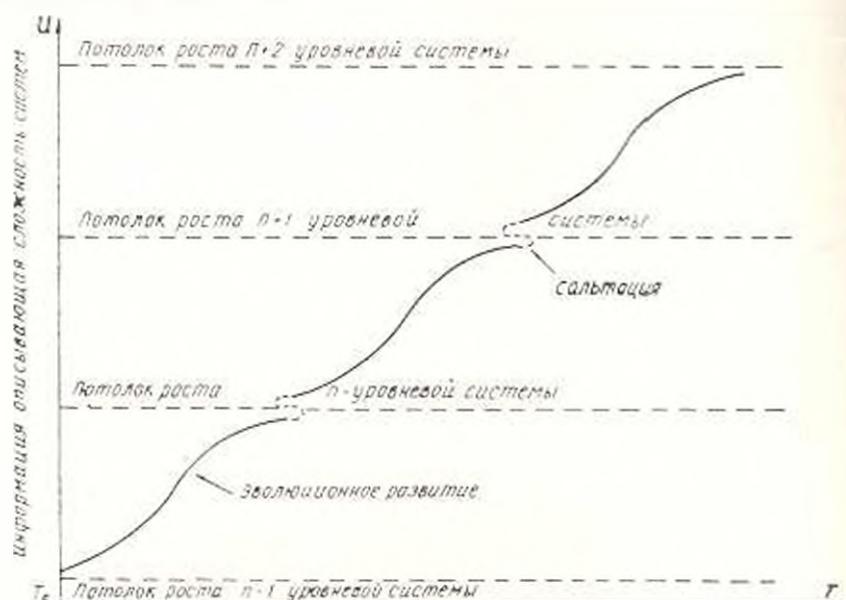


Рис. 2. Модель эволюции системы с скалтийным формообразованием новых уровней.

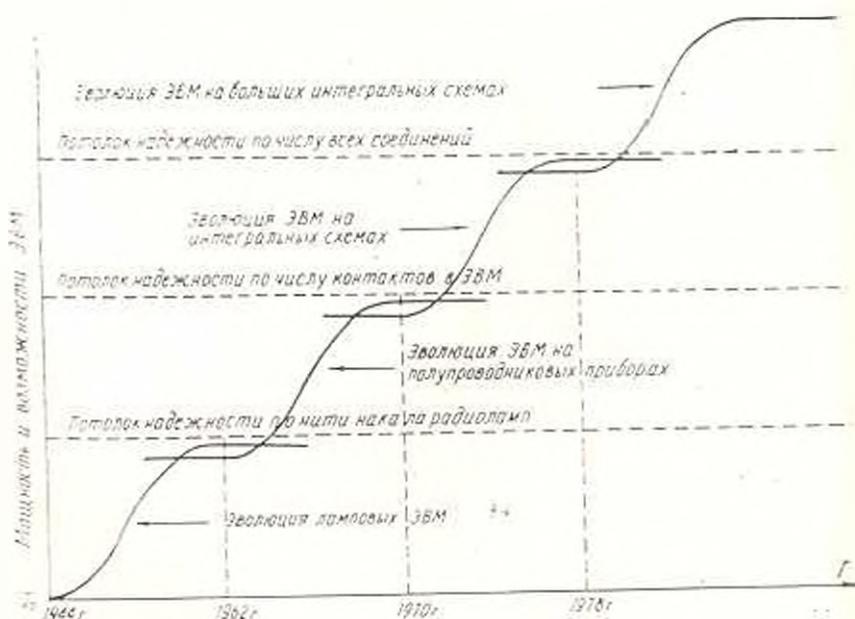


Рис. 3. Модель эволюции систем на основе более совершенных принципов формообразования

Последняя модель также иллюстрирует закономерность нашего вывода о том, что явление скалтий отражает объективный процесс

развития, который однозначно объясняется на структурно-информационных моделях в кибернетике. Один из основных выводов при рассмотрении приведенной модели и графиков роста информации [5] в развивающихся системах заключается в том, что благодаря росту количества связей и отношений (U_1^1 и U_2^1), а также функций этих отношений (U_{11}^1 и U_{1k}^1) в процессе эволюции новая система (рис. 1Б) информационно значительно богаче старой (рис. 1А), т. е.

$$(\sum U_1^1 + \sum U_{1k}^1) < (\sum U_2^1 + \sum U_{2k}^1),$$

так как объем информации U_1^1 , описывающий связи первой системы, и объем информации U_{1k}^1 , описывающий функции этих связей, значительно меньше, чем во второй, имеющей k -связей и l -функций. Отсюда вывод о том, что скачок, катастрофа или революция в подобных системах приводят к формированию новой структуры с более богатым информационным содержанием, т. е. к более совершенной системе. Отклонения от данной закономерности возможны в случае существенной перестройки и, как следствие, потери функций и связей в нижних рангах, т. е. в фундаменте, в материнской системе. Но и эта потеря прежних связей и их функций преодолима, если в новой системе создать условия восстановления уже апробированных в процессе развития первоначальных технологических и функциональных отношений на нижних уровнях, которые отражают процесс функционирования новой системы на опыте прошлой, тем более в ее новом качестве.

Отражением повышения организационного совершенства многоуровневых систем является рост выживаемости этих систем: у ряда рыб он равен 0,015–0,04%, у амфибий около 0,9%, у рептилий 2–3%, у птиц около 10%, у млекопитающих 50–70%, у человека более 90% [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Евин Н. А., Яблонский А. И. Ежегодник: Системные исследования. М., 1982.
2. Кун Т. Структура научных революций. М., 1977.
3. Маркс К. Капитал. 1. М., 1983.
4. Миклушицкий С. Р. Вестн. философии, 9, 1964.
5. Прайс Д. В кн.: Наука о науке. 236–251. М., 1966.
6. Северцев А. С., Введение в теорию эволюции. М., 1981.
7. Северцев А. И. Главные направления эволюционного процесса. М., 1967.
8. Татаркина Л. П. Вестн. АН СССР, 6, 10–22, 1985.
9. Ogannessian H. G., Ogannessian M. G. *Studia biophysica*, 23, 1975.
10. Ogannessian M. G., Ogannessian H. G. *Genetics*, 74, 2 (2) 1973.

Получено 26 IV 1987 г.

В. О. КАЗАРЯН

(К 70-летию со дня рождения)



Исполнилось 70 лет со дня рождения В. О. Казаряна—одного из ведущих физиологов растений страны, академика АН АрмССР, директора Института ботаники АН АрмССР.

В. О. Казарян родился в с. Хидзорск Армянской ССР в семье рабочего. В 1924 г. многодетная семья переезжает в г. Горис, где В. О. Казарян получает среднее образование, а затем оканчивает Горисский педагогический институт. В 1936 г. он поступает на биологический факультет Ереванского государственного университета, по окончании которого в 1941 г. призывается в Советскую Армию и после 6-месячных курсов в Тбилисском артиллерийском училище в звании лейтенанта направляется на фронт. Участвуя в боях, получает тяжелое ранение, демобилизуется и, возвратившись в Ереван, поступает в 1943 г. в аспирантуру Ереванского государственного университета по специальности «физиология растений».

В 1945 г. В. О. Казарян успешно защищает кандидатскую диссертацию и поступает на работу в Ботанический институт АН АрмССР в должности старшего науч-

ного сотрудника, а затем—зав. лабораторией физиологии растений. С апреля 1949 года В. О. Казарян назначается директором Ботанического института АН АрмССР, который он успешно возглавляет до настоящего времени, в течение почти 40 лет.

В 1951 г. В. О. Казарян защищает докторскую диссертацию в Институте физиологии растений им. К. А. Тимирязева АН СССР, а в том же году ему присваивается звание профессора. В 1965 г. он избирается членом-корреспондентом, а в 1974 г.—академиком АН АрмССР.

С 1970 г. по настоящее время В. О. Казарян—академик-секретарь Отделения биологических наук и член Президиума АН АрмССР.

В. О. Казарян создал армянскую школу физиологии растений. На основании обширного экспериментального материала обосновал и развил ряд оригинальных концепций, получивших широкое признание как у нас в стране, так и за рубежом. Он автор 7 монографий и более 300 научных работ по актуальным проблемам общей и прикладной физиологии растений. Его монография «Старение высших растений», в которой развивается новая теория старения растений, издана за рубежом и признана крупным вкладом в физиологическую науку.

Отличительной особенностью научных исследований В. О. Казаряна являются разработка наиболее актуальных проблем, постоянная связь с практическими запросами и стремление к производственной реализации полученных результатов. Он—автор ряда практически ценных авторских свидетельств, руководитель широкого научно-производственного комплекса работ по использованию флоры республики, разработке рациональной системы лесонасаждений, применению лекарственных растений, внедрению в практику новых эффективных методов разведения с/х растений и повышению их продуктивности.

Возглавляя в течение многих лет Отделение биологических наук АН АрмССР, В. О. Казарян сосредоточил усилия ученых республики на решении наиболее актуальных проблем биологической науки и внедрении ее достижений в практику. По его инициативе в Академии наук и в целом в республике созданы новые научные учреждения и подразделения в перспективных областях современной биологии.

Обширная научно-организационная деятельность В. О. Казаряна охватывает работу в союзных проблемных советах, республиканском обществе охраны природы, Арм. отделении Всесоюзного ботанического общества, Спецсоветах по присуждению ученых степеней, редколлегиях ряда союзных и республиканских журналов.

С 1945 г. по настоящее время В. О. Казарян ведет также активную педагогическую деятельность в ВУЗах республики. Под его руководством защищено 4 докторских и 40 кандидатских диссертаций; многие его ученики работают в республике и далеко за ее пределами. В. О. Казарян — постоянный участник крупных Всесоюзных съездов и конференции, неоднократно делегат международных форумов, на которых достойно представляет советскую науку.

В. О. Казарян — член КПСС с 1945 г., постоянно избирался членом Пленума и Бюро Советского РК КП Армении, депутатом и членом Президиума Ереванского горсовета. Он награжден орденом Отечественной войны 1-й степени, медалью «За отвагу» и 6 другими медалями.

КРИТИКА И БИБЛИОГРАФИЯ

ВИАЛАН В. И., КОВАЛЬ Э. З., Д. И. ТЕТЕРЕВИНКОВА-БАБАЯН. *Грибы рода Септория в СССР*. Изд-во АН АрмССР, Ереван, 1987, 179 с.

Грибы рода *Septoria* широко распространены в различных регионах земного шара и оказывают значительное влияние на состояние растений и их выпад в условиях естественных и антропогенных биоценозов как фитопатогены; вместе с тем они способны выполнять и функцию редуцентов.

В монографии Д. И. Тетеревиновой-Бабаян обобщены теоретические положения и трактовки таксономических воззрений на род *Septoria*, проведен анализ результатов экспериментальной обработки 5000 гербарных образцов, тщательно и кропотливо исследуемых в течение 30 лет. Такое число образцов обычно приводят при обработке материала по более крупным таксонам, в пределах же одного рода для достоверной оценки пользуются значительно меньшим количеством их. Поражает объем гематической черновой работы, выполненной для получения возможности располагать определенными критериями оценки морфологической, биологической и экологической характеристики видов этого рода.

В основу монографии положены не только личные сборы автора из Армянской ССР, Ленинградской области, Черноморского побережья Кавказа, но и гербарные материалы, хранящиеся в различных ботанических учреждениях страны. Для получения образцов автором выполнена огромная организационная работа, обеспечивающая возможность иметь в своем распоряжении виды, встречающиеся в различных геоботанических и географических зонах. Очень внимательно были исследованы гербарии основоположников исследований по роду *Septoria* у нас в стране. Использованы материалы основных гербариев СССР—Ботанического института им. В. Л. Комарова АН СССР, Всесоюзного института защиты растений, где хранятся сборы крупнейших отечественных микологов, зарубежные гербарии, типовые виды. Обработаны также сборы других известных исследователей, изучающих септории Крыма, Кабардино-Балкарской АССР, Азербайджанской ССР. Для сравнения использовали гербарии отделения ботаники Коимбрского университета.

В результате тщательных и кропотливых микроскопических исследований и обобщения данных по биологии и распространению видов септорий в СССР автором признано 852 вида, обнаруженных на территории нашей страны.

Книга состоит из общей и специальной частей. В общей части «Краткий обзор сведений о роде *Septoria Sacc.*» детально изложена история изучения рода, рассмотрено его положение в современных системах. Для более полной аргументации авторской трактовки места септорий и принимаемой классификации излагаются взгляды на порядок *Deuteromycetes*. Следует отметить, что в настоящее время нет единой концепции относительно грибов, имеющих анаморфу и телеоморфу. Поскольку у представителей рода преобладает анаморфа, а телеоморфа известна у ничтожно малого количества видов, есть все основания считать септории эволюционно продвинутыми целомичетами. Это подтверждается и строением репродуктивных органов, на чем автор останавливается достаточно подробно. Впервые так полно и критически проанализированы все варианты положения септорий в различных системах, основными критериями для которых были морфологические и филогенетические признаки. Следует отметить удачное цитирование работ и взглядов на таксономию септорий отечественных исследователей.

Большое внимание уделено эволюционным связям представителей рода в пределах порядка. Для видов, у которых обнаружены телеоморфы, приведена таблица с ука-

зависим библиографической ссылки. Интересен подход автора к выяснению связей телеоморф и анаморф в соответствии с эволюцией высших растений, к которым приурочены виды септорий. В монографии освещен также принципиально важный вопрос, который дискутируется в отношении всех грибов, приуроченных к определенным растениям или вообще неживым субстратам: может ли быть критерием для установления границ вида связь с субстратом. Приведены интересные данные о видах септорий, которые найдены пока только на одном виде растений-хозяев. Подчеркивается, что для большинства видов септорий характерна связь с определенным родом растений, реже—двумя-тремя родами одного семейства. Это дает основание считать, что специализация на уровне рода может быть правомерным критерием для установления вида грибов.

Исчерпывающе полно описаны все морфологические признаки, без которых невозможно идентификация септорий. Выделены отдельными разделами данные по строению пикнид, конидиеносцу, конидиям, а также характеру пятен на листьях, которые вызваны функционированием гриба на растении.

В книге приведены все имеющиеся сведения об экологии септорий, о чем ранее отдельно не было никакой информации. Все известные в Армении виды отнесены к шести типам экотипов, для которых приведена исчерпывающая характеристика. На основании анализа обитания септорий в определенных экотипах показано, что распространению их видов и наилучшему развитию способствуют достаточная влажность и температура. Встречаемость отдельных представителей рода связана также и с ареалами питающих растений.

Все сведения, касающиеся распределения септорий по семействам, родам и видам высших растений, сведены в таблицу, которая очень наглядна и информативна. Значительный интерес для специалистов представляет вывод о количестве видов септорий на растениях из семейства *Asteraceae* и *Umbellales*, где их число превышает 100. На растениях остальных семейства обычно отмечено 10—15 видов септорий.

В результате критического пересмотра всех обнаруженных видов приведено в соответствие с современными представлениями о критериях вида и видовой разнообразие септорий. Список описанных новых видов и новых комбинаций приводится в отдельной таблице. Интерес представляет и анализ распределения всех видов по жизненным формам растений.

На основании данных о приуроченности к питающим растениям сделаны выводы о практическом значении септорий в народном хозяйстве.

В специальной части приведена характеристика рода, описание которого включает новейшие данные, что значительно дополняет перечень его диагнозов и дает возможность безошибочно идентифицировать септорий. Описание видов построено традиционно, с указанием синонимика, приведенном подробной морфологической характеристике, характера повреждения питающего растения, ареала, а также примечаний.

Книга завершается обширным списком литературы, указателями видов септорий и питающих растений.

Не вызывает сомнения, что монография станет настольной книгой специалистов в области микологии, фитопатологии, физиологии растений и других смежных наук.

Можно только сожалеть, что книга не содержит иллюстраций, которые значительно украсили бы ее.